

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 341**

51 Int. Cl.:

A61K 31/33 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2004 PCT/JP2004/008479**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2004 WO04110986**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2004 E 04736576 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 1632477**

54 Título: **Derivado de benzamida o sal del mismo**

30 Prioridad:

12.06.2003 JP 2003167865
03.12.2003 JP 2003405086

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2017

73 Titular/es:

ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME
CHUO-KU, , TOKYO 103-8411, JP

72 Inventor/es:

KURAMOCHI, TAKAHIRO;
ASAI, NORIO;
IKEGAI, KAZUHIRO;
AKAMATSU, SEIJIRO;
HARADA, HIRONORI;
ISHIKAWA, NORIKO;
SHIRAKAMI, SHOHEI;
MIYAMOTO, SATOSHI;
WATANABE, TOSHIHIRO y
KISO, TETSUO

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 625 341 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de benzamida o sal del mismo

5 **Campos técnicos**

La presente invención se refiere a derivados de benzamida novedosos o sales de los mismos útiles como medicamentos, particularmente, a inhibidor de la activación del receptor de capsaicina VR1 (receptor vainilloide 1), y a los medicamentos.

10

Antecedentes de la técnica

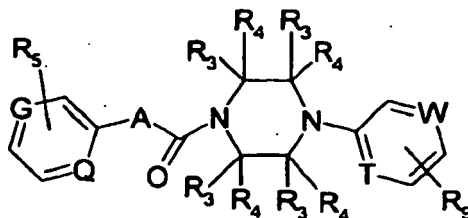
La capsaicina, que es un componente importante de la guindilla, es una sustancia irritante e induce dolor activando el receptor de capsaicina VR1 presente en nervios sensoriales aferentes primarios (principalmente fibras C). Se clonó VR1 [Nature 389: 816-824 (1997)] y se encontró que era un canal catiónico no selectivo que tenía una alta permeabilidad a Ca^{2+} . VR1 se activa no sólo por capsaicina sino también por estimulación térmica o estimulación con ácido (protones). Además, también se ha revelado que sustancias relacionadas con inflamación tales como ATP y bradicinina actúan sobre un receptor metabotrópico y regulan la actividad de VR1 a través de la activación de fosfolipasa C (PLC)/activación de proteína cinasa C (PKC). Además, se sabe que no sólo la reacción de dolor por capsaicina desaparece sino que también la hiperalgesia en la inflamación disminuye en ratones con déficit de VR1 [Nature 405: 183-187 (2000)]. A partir de estos hechos, se considera que VR1 participa en los dolores en diversos estados clínicos.

La capsaicina induce dolor activando VR1, pero se sabe que presenta una acción analgésica de manera inversa desensibilizando nervios aferentes a través de activación continua y de ese modo inhibiendo la activación posterior. Realmente, se usa una crema de capsaicina para tratar dolores neuropáticos tales como neuralgia posherpética o dolor en neuropatía diabética y dolores inflamatorios tales como dolor articular reumático. Además, el motivo por el que se alivia la disfunción de la vejiga observada en pacientes como lesión de la médula espinal y similar mediante la inyección de capsaicina o una sustancia análoga, reginiferatoxina (RTX) en la vejiga, se considera que se basa en la desensibilización de nervios aferentes como en el caso de la acción analgésica.

No sólo la desensibilización inducida por un agonista de VR1 sino también un antagonista de VR1 presenta una acción analgésica. Se sabe que la capsazepina, conocida como antagonista de VR1 desde hace mucho tiempo, presenta eficacia para dolores neuropáticos y dolores inflamatorios en modelos animales [J. Pharmacol. Exp. Ther. 304: 56-62 (2003)]. El ligando endógeno para VR1 no está claro, pero se ha notificado una pluralidad de sustancias candidatas. Se considera que un antagonista presenta la acción analgésica a través de la inhibición de la activación de VR1 por competencia con estas sustancias. Por tanto, la inhibición de la activación de VR1 no sólo presenta una acción analgésica, sino que también se espera que conduzca a la prevención o terapia de síntomas y enfermedades relevantes para la activación de VR1.

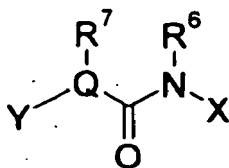
Por lo tanto, un compuesto que tiene una actividad inhibidora de la activación de VR1 se considera que es útil para diversos dolores incluyendo dolores neuropáticos y dolores inflamatorios, cefaleas tales como migraña y cefalea en racimos, prurito, enfermedades de la vejiga incluyendo vejiga sobreactiva y cistitis intersticial.

Recientemente, la investigación sobre los compuestos que tienen una actividad inhibidora de la activación de VR1 ha avanzado. Por ejemplo, el documento de publicación internacional n.º 02/08221 (documento de patente 1) describe que derivados de piperazina representados por la siguiente fórmula general:



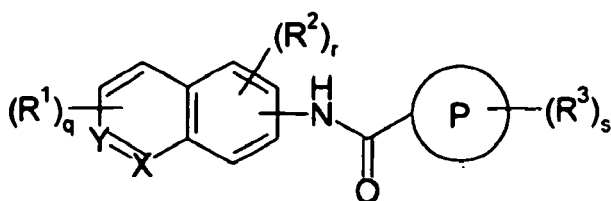
50 en la que G, Q, T y W son iguales o diferentes y representan cada uno N, CH o CR_5 , A está ausente o representa O, S, o similares, R_3 y R_4 representan cada uno independientemente átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, hidroxilo, amino, ciano, o similares, R_5 representa ciano, hidroxilo, amino, o similares, y R_9 representa átomo de halógeno, ciano, nitro, o similares (véase el documento de patente 1 para detalles de los símbolos en la fórmula),
55 pueden usarse para el tratamiento de dolores crónicos y agudos, psoriasis, incontinencia urinaria, y similares como un ligando de receptor para el receptor de capsaicina.

Además, el documento de publicación internacional n.º 03/014064 (documento de patente 2) describe que derivados de amina representados por la siguiente fórmula general:



5 en la que Q representa CH o N, Y representa naftaleno sustituido, R⁶ representa átomo de hidrógeno o metilo, R⁷ representa átomo de hidrógeno o metilo, X representa benceno sustituido, naftaleno sustituido, o similares (véase la publicación para detalles de los símbolos en la fórmula), pueden usarse para la terapia de incontinencia urinaria, vejiga sobreactiva, dolor crónico, dolores neurogénicos, dolor posoperatorio, y similares.

10 Además, el documento de publicación internacional n.º 03/068749 (documento de patente 3) describe que derivados de amida representados por la siguiente fórmula general:



X	Y
N	CR ⁹
NR ⁸	C(R ⁹) ₂
CR ⁹	N
C(R ⁹) ₂	NR ⁸

15 en la que X e Y representan una combinación descrita en la tabla anterior, P representa un fenilo o un heteroarilo o similares, R¹ y R² representan cada uno halógeno, alquilo, alcoxilo, NR⁴R⁵, o similares, R³ representa alquilo, alcoxilo, fenilo, o similares que pueden estar sustituidos con un grupo R², q, r, y s representan cada uno de 0 a 3, y R⁴ y R⁵ representan cada uno átomo de hidrógeno, alquilo, o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico (véase la publicación para detalles de los símbolos en la fórmula), pueden usarse como antagonista de VR1 para terapia y prevención de diversos dolores.

20 En la solicitud, se divulgan compuestos en los que una combinación de P y R³ es bifenilo pero, con respecto al compuesto en el que el anillo de bifenilo contiene sustituyentes adicionales R³, todos los sustituyentes son grupos de bajo peso molecular tales como grupos alquilo inferior, halógenos o grupos alcoxilo sustituido.

25 Por otro lado, se han notificado compuestos de bifenilcarboxamida que tienen un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como quinolina o tetrahydroquinolina, en el nitrógeno de amida. Por ejemplo, el documento de publicación internacional n.º 01/21577 (documento de patente 4) y el documento de publicación internacional n.º 03/035624 (documento de patente 5) describen derivados de tetrahydroquinolina y derivados de quinolina que tienen una actividad contra la obesidad basada en el agonismo del receptor de MCH, respectivamente. Además, el documento de publicación internacional n.º 98/41508 (documento de patente 6) y el documento de publicación internacional n.º 97/48683 (documento de patente 7) describen derivados de tetrahydroisoquinolina que tienen actividad anticonvulsiva. Sin embargo, todos los compuestos se restringen a los que no tienen sustituyentes o sólo sustituyentes de bajo peso molecular en el anillo de bifenilo. Además, no hay ni divulgación ni sugerencia de la actividad inhibidora de la activación del receptor VR1.

35 El documento WO 03/055848 A2 describe derivados de urea y sales de los mismos que son antagonistas de VR1.

El documento WO 03/068749 A1 describe moduladores de receptores vainilloides.

40 Tal como se mencionó anteriormente, puede esperarse un inhibidor de la activación del receptor de capsaicina VR1 como agente terapéutico para diversos dolores incluyendo dolores inflamatorios y dolores neurogénicos, migraña, cefalea en racimos, enfermedades de la vejiga incluyendo vejiga sobreactiva, y similares. Es altamente deseado desarrollar un inhibidor de la activación del receptor de capsaicina VR1 novedoso que sea diferente en estructura química de los compuestos conocidos anteriores y tenga un excelente efecto adicional.

45 Divulgación de la invención

50 Como resultado de extensos estudios sobre compuestos que tienen una actividad inhibidora de la activación del receptor de capsaicina VR1, los presentes inventores han encontrado que un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) en la que un anillo de benceno está unido a un anillo D (el anillo D junto con los grupos representados por R⁶ a R⁹ que van a unirse al mismo forman un grupo seleccionado de las fórmulas (a)-(d)) a través de un enlace amida, el anillo de benceno está unido directamente a un anillo E (que es un benceno), y el anillo de benceno está unido además a A (un resto de amino o un anillo seleccionado de morfolina, piperidina o pirrolidina) a

R^{6c} y R^{6d}: iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₅ o un alquilo C₁₋₅ sustituido con halógeno, y R^{7c}, R^{8c}, R^{7d}, y R^{8d}: iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₅ o un alquilo C₁₋₅ sustituido con halógeno;

5 anillo E: es benceno;

R^{11a} y R^{12a}: iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₅, un alquilo C₁₋₅ sustituido con halógeno, -O-alquilo C₁₋₅, -SO₂-alquilo C₁₋₅, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C₁₋₅, -CN, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-NH-arilo, -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -NH-C(=O)-arilo, -NH-SO₂-alquilo C₁₋₅, -N(alquil C₁₋₅)-SO₂-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-NH-SO₂-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-NH-SO₂-arilo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-OH, -alquilen C₁₋₅-C(=O)-NH-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, -alquilen C₁₋₅-C(=O)-NH₂, alquilen C₁₋₅-C(=O)-OH, -alquilen C₁₋₅-O-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-S-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-O-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-NH-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-N(alquilo C₁₋₅)₂, -alquilen C₁₋₅-arilo, un cicloalquilo, un arilo, -(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), -O-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), -alquilen C₁₋₅-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), -C(=O)-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), -alquilen C₁₋₅-N(alquil C₁₋₅)-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O) o -C(=O)-NH-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), y el heterociclo monocíclico o bicíclico anterior puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₅, -O-alquilo C₁₋₅ u -OH;

G es un anillo seleccionado de morfolina, piperidina o pirrolidina y el átomo de nitrógeno del anillo del grupo de anillo está unido a L;

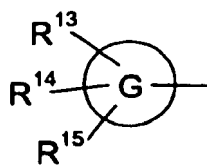
R¹ a R⁹: iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₅, un alquilo C₁₋₅ sustituido con halógeno, -OH, -SH, -O-alquilo C₁₋₅, -O-alquil C₁₋₅-NH-alquilo C₁₋₅, -O-alquil C₁₋₅-N(alquilo C₁₋₅)₂, =O, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂, -S-alquilo C₁₋₅, -SO-alquilo C₁₋₅, -SO₂-alquilo C₁₋₅, -CN, -COOH, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, -NH-C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -NH-SO₂-alquilo C₁₋₅, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-alquilo C₁₋₅, -NO₂ o un heterociclo saturado que contiene nitrógeno;

R¹⁰: un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₅;

R¹³ a R¹⁵: iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₅, un alquilo C₁₋₅ sustituido con halógeno, -OH, -O-alquilo C₁₋₅, -S-alquilo C₁₋₅, -SO-alquilo C₁₋₅, -SO₂-alquilo C₁₋₅, =O, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C₁₋₅, -COOH, -CN, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-NH-arilo, -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -NH-C(=O)-arilo, -NH-SO₂-alquilo C₁₋₅, -N(alquil C₁₋₅)-SO₂-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-NH-SO₂-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-NH-SO₂-arilo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-OH, -alquilen C₁₋₅-C(=O)-NH-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, -alquilen C₁₋₅-C(=O)-NH₂, -alquilen C₁₋₅-C(=O)-OH, -alquilen C₁₋₅-O-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-S-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-O-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-NH-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-N(alquilo C₁₋₅)₂, -alquilen C₁₋₅-arilo, un cicloalquilo, un arilo, -(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), -O-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), -alquilen C₁₋₅-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), -C(=O)-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), -alquilen C₁₋₅-N(alquil C₁₋₅)-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), o

-C(=O)-NH-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), y el heterociclo monocíclico o bicíclico anterior puede estar sustituido con átomo(s) de halógeno, alquilo(s) C₁₋₅, -O-alquilo C₁₋₅ u -OH, o una sal del mismo.

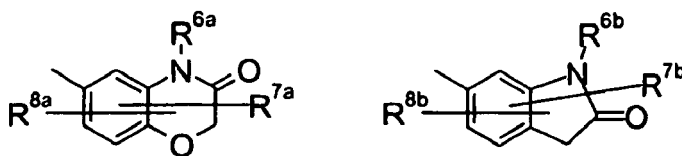
[2] El compuesto según el punto [1] anterior, en el que el compuesto representado por A en la fórmula (I) anterior es la siguiente fórmula:



[2b] El anillo representado por G en la fórmula (I) anterior es un anillo seleccionado de morfolina, piperidina y pirrolidina y el átomo de nitrógeno del anillo está unido a L.

[2c] El anillo representado por D en la fórmula (I) anterior es un anillo seleccionado de indolina, tetrahydroquinolina, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina y dihydroquinolina.

[2d] El compuesto según el punto [2] anterior, más preferiblemente además según el punto [2b] anterior, en el que el anillo representado por D en la fórmula (I) anterior junto con los grupos representados por R⁶ a R⁹ que van a unirse al mismo forman un grupo seleccionado de las siguientes fórmulas:

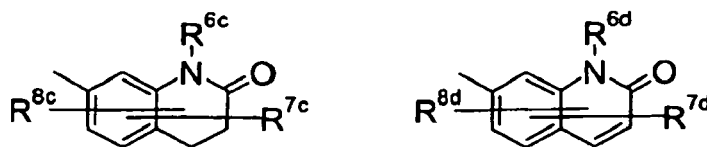


en las que los símbolos tienen los siguientes significados:

R^{6a} y R^{6b}: iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₅ o un alquilo C₁₋₅ sustituido con halógeno, y

R^{7a}, R^{8a}, R^{7b} y R^{8b}: iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₅ o un alquilo C₁₋₅ sustituido con halógeno.

O, el compuesto según el punto [2] anterior, más preferiblemente además según el punto [2b] anterior, en el que el anillo representado por D en la fórmula (I) anterior junto con los grupos representados por R⁶ a R⁹ que van a unirse al mismo forman un grupo seleccionado de las siguientes fórmulas:



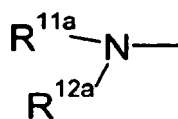
en las que los símbolos tienen los siguientes significados:

R^{6c} y R^{6d}: iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₅ o un alquilo C₁₋₅ sustituido con halógeno, y

R^{7c}, R^{8c}, R^{7d} y R^{8d}: iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₅ o un alquilo C₁₋₅ sustituido con halógeno.

[2e] El compuesto según el punto [2] anterior, en el que al menos uno de los grupos representados por R¹³ a R¹⁵ es un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₅, un alquilo C₁₋₅ sustituido con halógeno, -OH, -O-alquilo C₁₋₅, -NH₂, -N(alquilo C₁₋₅)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-O-alquilo C₁₋₅, un arilo, un -(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O) o -alquilen C₁₋₅-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), y el otro es un átomo de hidrógeno. Más preferiblemente, el compuesto según el punto [2] anterior, en el que al menos uno de los símbolos representados por R¹³ a R¹⁵ es un alquilo C₁₋₅, -O-alquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂, -(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O) o -alquilen C₁₋₅-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O) y el otro es un átomo de hidrógeno.

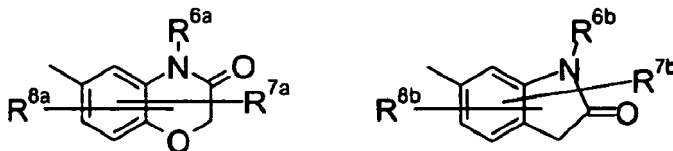
[3] El compuesto según el punto [1] anterior, en el que el grupo representado por A en la fórmula (I) anterior es la siguiente fórmula:



en la que los símbolos tienen los mismos significados que en el punto [1] anterior.

- 5 [3a] El compuesto según el punto [3] anterior, en el que R^{11a} es un alquilo C_{1-5} y R^{12a} es un grupo seleccionado de -alquilen C_{1-5} -O-alquilo C_{1-5} , alquilen C_{1-5} -S-alquilo C_{1-5} , -alquilen C_{1-5} -NH-alquilo C_{1-5} , -alquilen C_{1-5} -N(alquilo C_{1-5})₂, -alquilen C_{1-5} -OH, -alquilen C_{1-5} -C(=O)-NH-alquilo C_{1-5} , -alquilen C_{1-5} -C(=O)-N(alquilo C_{1-5})₂, -alquilen C_{1-5} -arilo, un cicloalquilo, un arilo, -(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O) y -alquilen C_{1-5} -(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O).

- 15 [3b] Más preferiblemente, el compuesto según el punto [3] anterior, más preferiblemente el compuesto según el punto [3a] anterior, en el que el anillo representado por D en la fórmula (I) anterior junto con los grupos representados por R^6 a R^9 que van a unirse al mismo forman un grupo seleccionado de las siguientes fórmulas:

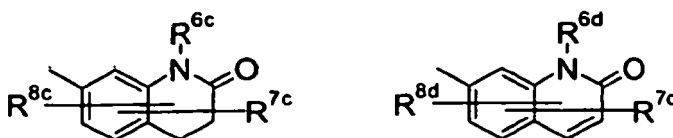


en las que los símbolos tienen los siguientes significados:

- 20 R^{6a} y R^{6b} : iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-5} o un alquilo C_{1-5} sustituido con halógeno, y

- 25 R^{7a} , R^{8a} , R^{7b} y R^{8b} : iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-5} o un alquilo C_{1-5} sustituido con halógeno.

O, el compuesto según el punto [3] anterior, en el que el anillo representado por D en la fórmula (I) anterior junto con los grupos representados por R^6 a R^9 que van a unirse al mismo forman un grupo seleccionado de las siguientes fórmulas:



- 30 en las que los símbolos tienen los siguientes significados:

- 35 R^{6c} y R^{6d} : iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-5} o un alquilo C_{1-5} sustituido con halógeno, y

- R^{7c} , R^{8c} , R^{7d} y R^{8d} : iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-5} o un alquilo C_{1-5} sustituido con halógeno.

- 40 [4] El compuesto según el punto [1] anterior, en el que R^1 a R^5 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un halógeno, un alquilo C_{1-5} sustituido con halógeno, un alquilo C_{1-5} , -N(alquilo C_{1-5})₂ u -O-alquilo C_{1-5} .

- 45 [5] El compuesto según el punto [1] anterior, en el que R^6 a R^9 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-5} , un alquilo C_{1-5} sustituido con halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-5} , =O, -NH-alquilo C_{1-5} , -N(alquilo C_{1-5})₂, -CN, -C(=O)-NH₂, -NH-SO₂-alquilo C_{1-5} , -SO₂-NH₂, -C(=O)-alquilo C_{1-5} , -NO₂ o un heterociclo saturado que contiene nitrógeno, más preferiblemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, un alquilo C_{1-5} sustituido con halógeno, un alquilo C_{1-5} , -OH, =O, -N(alquilo C_{1-5})₂ o -SO₂-NH₂. Más preferiblemente, el compuesto según el punto [1] anterior, en el que R^6 a R^8 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-5} o un alquilo C_{1-5} sustituido con halógeno y R^9 es =O.

- 50 [6] El compuesto según el punto [1] anterior, en el que R^{10} en la fórmula (I) anterior es un átomo de hidrógeno.

[7] El compuesto según el punto [1] anterior, en el que el grupo representado por L es metileno o etileno, más preferiblemente metileno.

[8] El compuesto según el punto [1] anterior o una sal del mismo, en el que el derivado de benzamida representado por la fórmula (I) anterior es al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en *N*-1,3-benzotiazol-5-il-2-[[ciclohexil(isopropil)amino]metil]bifenil-4-carboxamida, *N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, *N*-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, 2-[[etil(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]metil]-*N*-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)bifenil-4-carboxamida, *N*-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, *N*-(3-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, *N*-(2,4-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, 2-[[etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino]metil]-*N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)bifenil-4-carboxamida, *N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(piperidin-1-ilmetil)-4-(2-tienil)benzamida, 2-[[etil(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]metil]-*N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)bifenil-4-carboxamida, 2-[[isobutil(2-piperidin-1-iletal)amino]metil]-*N*-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)bifenil-4-carboxamida, *N,N*-dietil-4-[[4-[[1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)amino]carbonil]bifenil-2-il]metil]morfolin-3-carboxamida, 2-[[4-metil-1,3'-bipiperidin-1'-il]metil]-*N*-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)bifenil-4-carboxamida, 2-(piperidin-1-ilmetil)-*N*-(2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)bifenil-4-carboxamida, *N*-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, 4'-fluoro-*N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, *N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-2-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]bifenil-4-carboxamida, *N*-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, *N*-[1-(2-fluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida y *N*-[(2*R*)-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il]-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida.

[9] El compuesto según [1] o una sal del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) anterior es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en *N*-1,3-benzotiazol-5-il-2-[[ciclohexil(isopropil)amino]metil]bifenil-4-carboxamida, *N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, *N*-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, 2-[[etil(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]metil]-*N*-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)bifenil-4-carboxamida, *N*-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, *N*-(3-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, *N*-(2,4-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, 2-[[etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino]metil]-*N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)bifenil-4-carboxamida, *N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-3-(piperidin-1-ilmetil)-4-(2-tienil)benzamida, 2-[[etil(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]metil]-*N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)bifenil-4-carboxamida, 2-[[isobutil(2-piperidin-1-iletal)amino]metil]-*N*-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)bifenil-4-carboxamida, *N,N*-dietil-4-[[4-[[1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)amino]carbonil]bifenil-2-il]metil]morfolin-3-carboxamida y 2-[[4-metil-1,3'-bipiperidin-1'-il]metil]-*N*-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)bifenil-4-carboxamida.

[10] El compuesto según [8] o una sal del mismo, en el que dicho compuesto es *N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-2-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]bifenil-4-carboxamida.

[11] El compuesto según [8] o una sal del mismo, en el que dicho compuesto es *N*-[(2*R*)-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il]-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida. Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de benzamida representado por la fórmula (I) anterior o una sal del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, es la composición farmacéutica mencionada anteriormente, que es un inhibidor de la activación de VR1 y más preferiblemente, es la composición farmacéutica mencionada anteriormente, que es un agente preventivo o terapéutico para los dolores.

Además, las otras realizaciones incluyen el uso de un derivado de benzamida representado por la fórmula general (I) según [1] a [9] o una sal del mismo para fabricar un agente preventivo o terapéutico para los dolores y el compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para prevenir o tratar el dolor, que comprende administrar una cantidad eficaz de un derivado de benzamida representado por la fórmula general (I) según [1] a [9] o una sal del mismo.

Lo siguiente describirá la invención en detalle.

El "inhibidor de la activación del receptor de capsaicina VR1" en el presente documento es un nombre genérico tanto de compuestos (antagonista de VR1) que se unen al receptor VR1 e inhiben la activación de VR1 por competencia con un ligando endógeno como de compuestos (agonista de VR1) que desensibilizan nervios en donde el receptor está presente e inhiben su posterior activación mediante activación continua del receptor VR1. Como "inhibidor de la activación de VR1", es preferible un antagonista de VR1.

En la definición de las fórmulas generales en el presente documento, el término "inferior" significa una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, a menos que se especifique otra cosa. Por lo tanto, el "alquilo inferior" es preferiblemente alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y se prefieren particularmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y 1,2-dimetilpropilo. Como "alquileo inferior", se prefieren alquileos lineales tales como metileno, etileno, propileno y butileno, y alquileos ramificados tales como metilmetileno. Se prefieren particularmente metileno y etileno.

El "átomo de halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. Particularmente, se prefieren un átomo de flúor y un átomo de cloro. El "alquilo inferior sustituido con halógeno" significa un grupo en el que el alquilo inferior anterior está sustituido con de 1 a 3 halógenos que son iguales o diferentes. Particularmente, se prefiere trifluorometilo.

Como "anillo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico", pueden mencionarse benceno, naftaleno, anillos de cicloalquilo que tienen de 3 a 8 miembros de anillo, anillos de cicloalqueno que tienen de 4 a 8 miembros de anillo, y anillos de arilo condensados con anillos hidrocarbonados saturados en los que un anillo de cicloalquilo o cicloalqueno se fusiona con benceno. Se prefieren benceno, naftaleno, indano y tetrahidronaftaleno.

El "arilo" es un arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, y es además preferiblemente fenilo o naftilo.

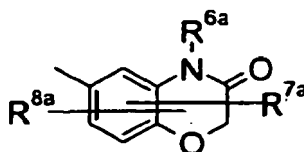
El "cicloalquilo" es preferiblemente un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono que puede presentar puente(s), y se prefieren adicionalmente grupos ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

El "heterociclo saturado que contiene nitrógeno" es un heterociclo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de N y puede contener además un heteroátomo seleccionado de N, S y O, y se prefieren anillos de pirrolidina, piperidina, piperazina, azepano, diazepano, morfolina, tiomorfolina y tetrahidropiridina.

El "anillo heteroaromático monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O" es un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O y un grupo heteroarilo bicíclico en el que este anillo heteroaromático monocíclico está condensado con un anillo de benceno o un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros. Estos anillos pueden estar parcialmente saturados. Además, en el caso de que se incluya un átomo de N o un átomo de S en los átomos de anillo, el átomo puede formar un óxido o un dióxido. Como anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros, se prefieren anillos de piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, triazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, imidazol, oxazol, isotiazol, pirazol, isozazol, tiadiazol, triazol y tetrazol. Como heterociclo bicíclico, se prefieren anillos de benzotiazol, benzisotiazol, benzoxazol, bencisoxazol, bencimidazol, benzotriazol, benzotiadiazol, benzoxadiazol, quinolina, isoquinolina, naftilidina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, cinolina, indol, indazol, imidazopiridina, benzotiofeno, 1,1-dióxido de benzotiofeno, benzofurano, dihidrobenzofurano, dihidro-1,3-benzoxazol, dihidro-1,3-benzotiazol, 1,3-benzodioxol, benzazepina, benzodiazepina, benzoxazina, tetrahidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzazepina, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, tetrahidronaftopiridina, tetrahidroquinoxalina, cromano, dihidrobenzodioxina, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazina, dihidrobenzotiazol, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina, isocromano, indolina y pteridina. Se prefieren además anillos de piridina, benzotiazol, benzoxazol, quinolina, isoquinolina, dihidroquinolina, dihidroisoquinolina, indolina, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, benzotiofeno, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazina y dihidro-1,3-benzoxazol.

El "heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O" es, además de los anillos heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos anteriores, un heterociclo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros, y un heterociclo bicíclico obtenido condensándolo con un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalqueno o un heterociclo monocíclico saturado o parcialmente insaturado. Se prefieren heterociclos monocíclicos saturados o parcialmente insaturados tales como pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, quinuclidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, azepano, azocano, 1,4-ozazepano, azetidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina e imidazolina, y heterociclos bicíclicos saturados o parcialmente insaturados tales como decahidroquinolina y decahidroisoquinolina. Se prefieren más heterociclos que contienen nitrógeno y se prefieren además anillos de pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina.

En el caso de que el sustituyente se describa como R^{7a} o R^{8a} en la siguiente fórmula, muestra que el sustituyente puede unirse a un átomo de carbono en cualquiera de los anillos izquierdo y derecho.



Además, entre los compuestos de la invención, existen isómeros geométricos, tautómeros e isómeros ópticos dependiendo de la clase de sustituyentes. La invención abarca mezclas de tales isómeros y los aislados.

Los compuestos de la invención forman sales de adición de ácido en algunos casos. Además, forman sales con bases en algunos casos. Específicamente, tales sales incluyen sales de adición con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; o con ácidos

orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico; las sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina y ornitina; sales de amonio; y similares.

Además, la invención abarca hidratos de los compuestos de la invención, diversos solvatos farmacéuticamente aceptables, compuestos que tienen polimorfismo cristalino, y similares.

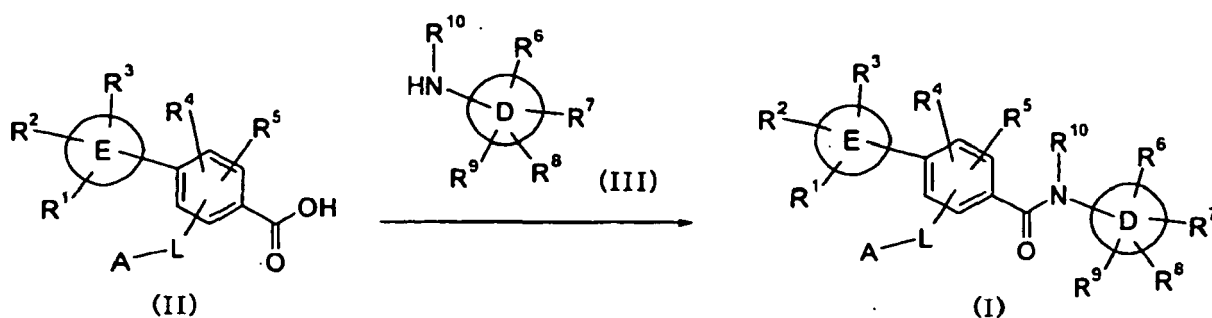
Los compuestos de la invención también incluyen compuestos que se metabolizan en un organismo vivo para convertirse en el compuesto representado por la fórmula general (I) anterior o sales del mismo, denominados profármacos. Los grupos que forman los profármacos de los compuestos de la invención son grupos descritos en Prog. Med. 5:2157-2161 (1985) y grupos descritos en "Iyakuhiin no Kaihatsu (Desarrollo de Medicamentos) publicado por Hirokawa Shoten, 1990, vol. 7, Bunshi Sekkei (Diseño Molecular), págs. 163-198.

(Procedimientos de producción)

Lo siguiente describirá procedimientos representativos de los compuestos de la invención.

En este sentido, en el siguiente procedimiento de producción, dependiendo de la clase de grupos funcionales, algunas veces es técnicamente eficaz reemplazar los grupos funcionales por grupos protectores adecuados en una fase de materiales de partida o productos intermedios, es decir, grupos fácilmente convertibles en los grupos funcionales. Después de eso, los grupos protectores pueden eliminarse para obtener el compuesto deseado cuando se requiera. Como tales grupos funcionales, puede haber, por ejemplo, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, y similares. Como tales grupos protectores, pueden mencionarse grupos protectores descritos en Protective Groups in Organic Synthesis 3ª edición (escrito por T. W. Green y P. G. M. Wuts, publicado por JOHN WILLY & SONS, INC), que pueden usarse adecuadamente dependiendo de las condiciones de reacción. El procedimiento descrito en dicha referencia puede aplicarse a la introducción y eliminación de los grupos protectores.

(Procedimiento de producción 1)



El procedimiento de producción 1 es una reacción de síntesis de un compuesto (I) mediante una reacción de condensación de un ácido carboxílico con una amina usando un compuesto (II) y un compuesto (III).

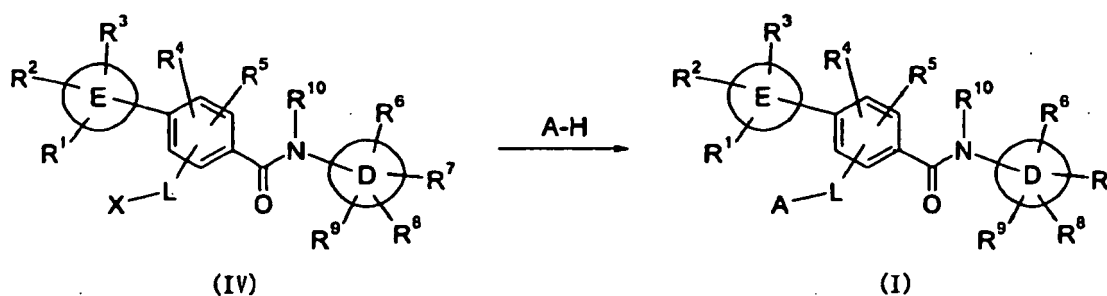
La presente reacción puede llevarse a cabo según un procedimiento habitual usando el compuesto (II) y el derivado de amina (III) en cantidades equimolares o en un exceso de uno de ellos en presencia de un agente de condensación. Como agente de condensación, pueden usarse adecuadamente *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(*N,N*-dimetilamino)propil]carbodiimida, hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), carbonildiimidazol, difenilfosforilazida (DPPA), cianuro de dietilfosforilo, o similares. Estos agentes de condensación se usan en una cantidad equimolar o en una cantidad en exceso de ácido carboxílico. Como disolvente, puede usarse un disolvente que no participa en la reacción, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dioxano, tetrahidrofurano, éter, dicloroetano, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dimetoximetano, dimetoxietano, acetato de etilo, benceno, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, o un disolvente mixto de los mismos, y el disolvente se selecciona adecuadamente según el procedimiento de aplicación. Además, dependiendo del procedimiento de aplicación, existe un caso en el que la reacción avanza fácilmente llevando a cabo la reacción en presencia de una base tal como *N*-metilmorfolina, trietilamina, trimetilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina o usando la base como disolvente. Habitualmente, la reacción anterior se lleva a cabo bajo enfriamiento hasta por debajo de la temperatura ambiente, pero algunas veces se prefiere que la reacción se lleve a cabo bajo una temperatura elevada dependiendo de la clase de reacción de acilación.

Además, el compuesto (I) también puede producirse mediante el procedimiento de introducir un ácido carboxílico en un derivado activo y luego condensar el producto resultante con una amina. En este caso, la reacción se lleva a cabo usando el compuesto (II) y el derivado de amina (III) en cantidades equimolares o en un exceso de uno de ellos. Como derivado activo del ácido carboxílico, puede mencionarse un éster activo obtenido haciendo reaccionar

el ácido con un compuesto fenólico tal como p-nitrofenol o un compuesto de N-hidroxiamina tal como 1-hidroxisuccinimida o 1-hidroxibenzotriazol, un monoalquilcarbonato, un anhídrido mixto obtenido haciéndolo reaccionar con un ácido orgánico, un anhídrido mixto de tipo fosfato obtenido haciéndolo reaccionar con cloruro de difenilfosforilo y N-metilmorfolina, una azida de ácido obtenida haciendo reaccionar sucesivamente un éster con hidrazina y nitrito de alquilo, un haluro de ácido tal como un cloruro de ácido o un bromuro de ácido, y un anhídrido de ácido simétrico. La reacción se lleva a cabo usando un reactivo de activación en una cantidad equimolar con respecto al compuesto (II) o en un exceso del mismo en relación con el compuesto. Las condiciones de reacción en este caso son también las mismas que aquéllas en el caso de usar el agente de condensación.

Además, además de las reacciones descritas anteriormente, puede usarse cualquier reacción siempre que forme enlaces amida.

(Procedimiento de producción 2)



en la que X significa un grupo saliente tal como -Cl, -Br, -I, metanosulfoniloxilo o toluenosulfoniloxilo, y lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento.

El procedimiento de producción 2 es una reacción de síntesis del compuesto (I) mediante una reacción de sustitución nucleófila usando un compuesto (IV) y un compuesto de amina A-H.

La presente reacción se lleva a cabo usando el compuesto (IV) y A-H en cantidades equimolares o en un exceso de uno de ellos bajo enfriamiento con hielo hasta por debajo de una temperatura elevada añadiendo una base (preferiblemente, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, terc-butóxido de potasio, trietilamina, piridina, N-metilmorfolina, hidróxido de sodio) usando el disolvente descrito en el procedimiento de producción 1 como disolvente.

En el caso de que los compuestos (I) de la invención tengan diversas cadenas laterales y grupos funcionales, estos compuestos pueden sintetizarse fácilmente usando los compuestos de la invención o productos intermedios de producción de los mismos como materiales de partida por medio de reacciones obvias para los expertos en la técnica o procedimiento modificado de las mismas. Como tales ejemplos, pueden mencionarse la conversión de cualquiera de R¹ a R⁹ del compuesto (I) obtenido mediante el procedimiento de producción 1 o la conversión de nuevo introduciéndolo. Por ejemplo, pueden aplicarse las siguientes reacciones.

El compuesto en el que cualquier sustituyente de R¹ a R⁹ en la fórmula (I) es -SO₂-NH₂ o CO-NH₂ puede producirse usando un compuesto en el que cada uno de los correspondientes R¹ a R⁹ es -SO₃H o CO₂H. La reacción se lleva a cabo condensando -SO₃H o CO₂H de R¹ a R⁹ con amoníaco en las mismas condiciones que las de la primera reacción de producción.

Además, el compuesto en el que el anillo D en la fórmula (I) es un anillo saturado y cualquier sustituyente de R¹ a R⁹ en la fórmula (I) es -OH puede producirse usando un compuesto en el que el presente sustituyente es un grupo carbonilo aplicando un procedimiento habitual para una reacción de reducción. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo con referencia al procedimiento descrito en Tetrahedron, 35, 567-607 (1979).

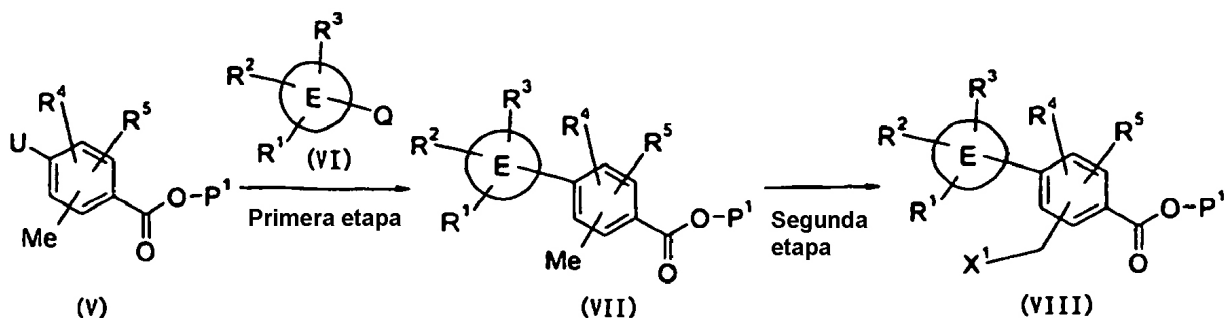
Además, el compuesto en el que el anillo D o el anillo E es un heterociclo y un heteroátomo en el anillo está oxidado para dar un óxido puede sintetizarse oxidando el heteroátomo usando un procedimiento habitual para la reacción de oxidación. La reacción puede llevarse a cabo con referencia al procedimiento descrito en J. Hetrocycl. Chem. 19, 237-240, (1982), J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1949-1955, (1984).

(Procedimiento de producción de materiales de partida)

Lo siguiente describirá procedimientos de producción representativos para los materiales de partida descritos en el procedimiento de producción 1 y el procedimiento de producción 2.

(1) Compuesto de partida (II)

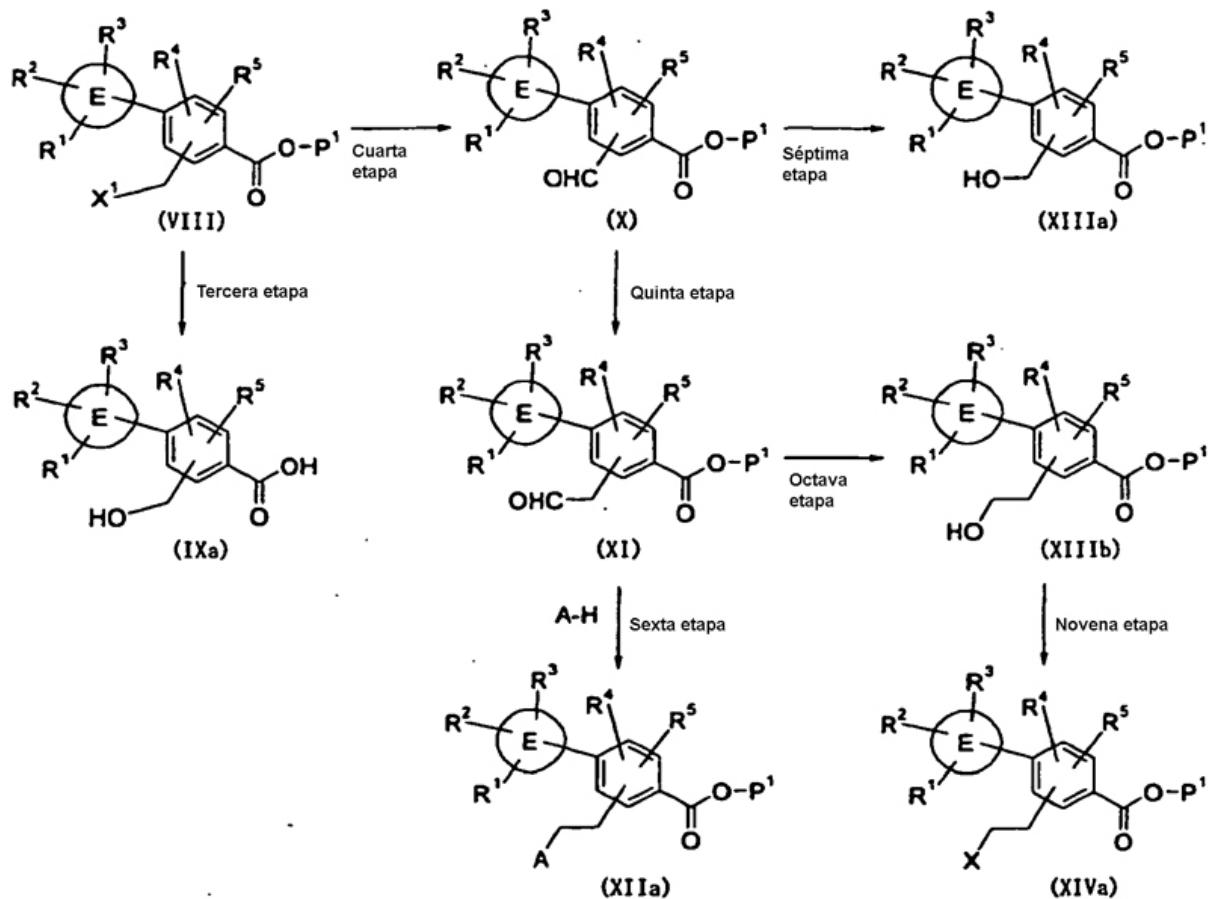
La primera etapa a la decimoprimer etapa muestran etapas de producción para producir el material de partida (II) en el procedimiento de producción 1.



en las que uno cualquiera de U y Q es -Br, -Cl, -I u -O-SO₂-CF₃ y otro significa -B(OH)₂ o -B(O-alquilo inferior)₂, P¹ significa un grupo protector de carboxilo, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, o un grupo *terc*-butilo y X¹ significa -Cl, -Br o -I, y lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento.

En primer lugar, la primera etapa es una etapa de producción de un compuesto (VII) mediante una reacción de acoplamiento cruzado usando un compuesto (V) y un compuesto (VI). La reacción puede llevarse a cabo con referencia al procedimiento descrito en Synth. Commun., 11, 513-519 (1981), Synlett 2000, n.º 6, 829-831, y Chem. Lett., 1989, 1405-1408.

La segunda etapa es una etapa de producción de (VIII) tratando el compuesto (VII) con un agente de halogenación. La reacción se lleva a cabo de bajo temperatura ambiente a bajo reflujo con calentamiento usando *N*-bromosuccinimida (NBS), bromo, cloruro de sulfurilo o bromuro de cobre como agente de halogenación en un disolvente tal como tetracloruro de carbono, cloroformo o benceno, con adición de peróxido de benzoilo, 2,2'-azobisisobutironitrilo, hidroperóxido de *terc*-butilo o tetraquitrifenilfosfinapaladio o bajo irradiación con luz, si es necesario.



La tercera etapa es una etapa de producción de un compuesto (IXa) eliminando el grupo protector P¹ del compuesto (VIII) e hidrolizando simultáneamente el grupo X¹. La presente reacción puede llevarse a cabo siguiendo un procedimiento habitual para la hidrólisis básica de haluros. Sin embargo, en el caso de que el grupo protector no se desproteja mediante hidrólisis con una base, tras la hidrólisis del grupo X¹ del compuesto (VIII), la reacción de desprotección puede llevarse a cabo mediante hidrólisis con un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético o mediante reducción tal como hidrogenación catalítica. Las condiciones de reacción pueden usarse según "Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente mencionado.

La cuarta etapa es una etapa de producción de un compuesto (X) mediante una reacción de oxidación del compuesto (VIII). La reacción se lleva a cabo usando un agente oxidante tal como N-óxido de N-metilmorfolina, N-óxido de trimetilamina, sal de sodio de 2-nitropropano descrito en J. Am. Chem. Soc., 71, 1767-1769 (1949), o nitrato de plata, en un disolvente tal como acetonitrilo o etanol de bajo enfriamiento con hielo a bajo reflujo.

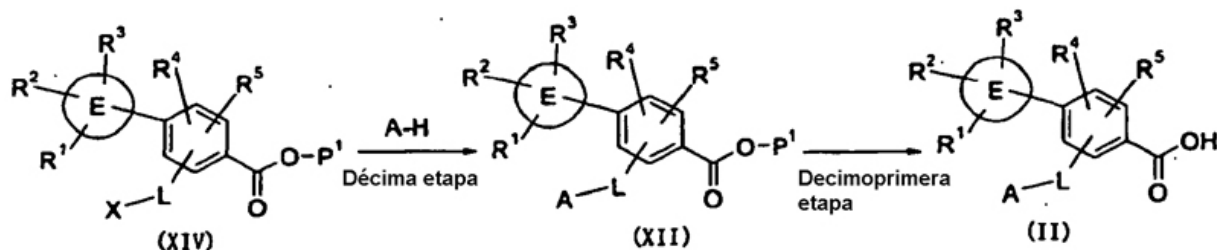
La quinta etapa es una etapa de producción de un compuesto (XI) a partir del compuesto (X). La reacción se lleva a cabo usando cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio, bromuro de (metoximetil)trifenilfosfonio, o similares como agente de reacción en presencia de una base tal como n-butil-litio, sec-butil-litio, hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dietiléter o ciclopentilmetiléter de bajo -78 °C a bajo una temperatura elevada.

La sexta etapa es una etapa de producción de un compuesto (XIIa) condensando el compuesto (XI) con A-H mediante una reacción de aminación reductora. La reacción se lleva a cabo usando triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, o similares como agente reductor, con adición de un ácido orgánico (preferiblemente, ácido acético, ácido fórmico o ácido p-toluenosulfónico), un ácido de Lewis tal como una sal de metal (preferiblemente, tetraisopropoxititanio), si es necesario. La reacción se lleva a cabo usando un disolvente tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono o tetrahidrofurano de bajo enfriamiento con hielo a bajo una temperatura elevada.

La séptima etapa y la octava etapa son etapas de producción de los compuestos (XIIIa) y (XIIIb) reduciendo el grupo formilo de los compuestos (X) y (XI), respectivamente. La reacción puede llevarse a cabo con referencia al procedimiento descrito en Tetrahedron, 35, 567-607 (1979).

La novena etapa es una etapa de producción de un compuesto (XIVa) halogenando el grupo hidroxilo del compuesto (XIIIb) o convirtiéndolo en un éster de sulfonato. La halogenación se lleva a cabo usando un haluro de ácido (preferiblemente, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxicluro de fósforo o tribromuro de fósforo, etc.) o usando trifenilfosfina y tetracloruro de carbono, trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono, o similares. La conversión en un éster de sulfonato se lleva a cabo tratándolo con cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo en presencia de una base (preferiblemente, trietilamina, piridina o carbonato de potasio). Se lleva a cabo usando dicloroetano, cloruro de metileno, cloroformo, dioxano o hexano como disolvente de bajo enfriamiento con hielo a bajo reflujo con calentamiento. Además, tratando el cloruro, bromuro o éster de sulfato resultante con yoduro de sodio, yoduro de potasio, o similares, puede obtenerse también un yoduro. Como disolvente en este caso, se usa acetona, 2-butanona, etanol, o similares.

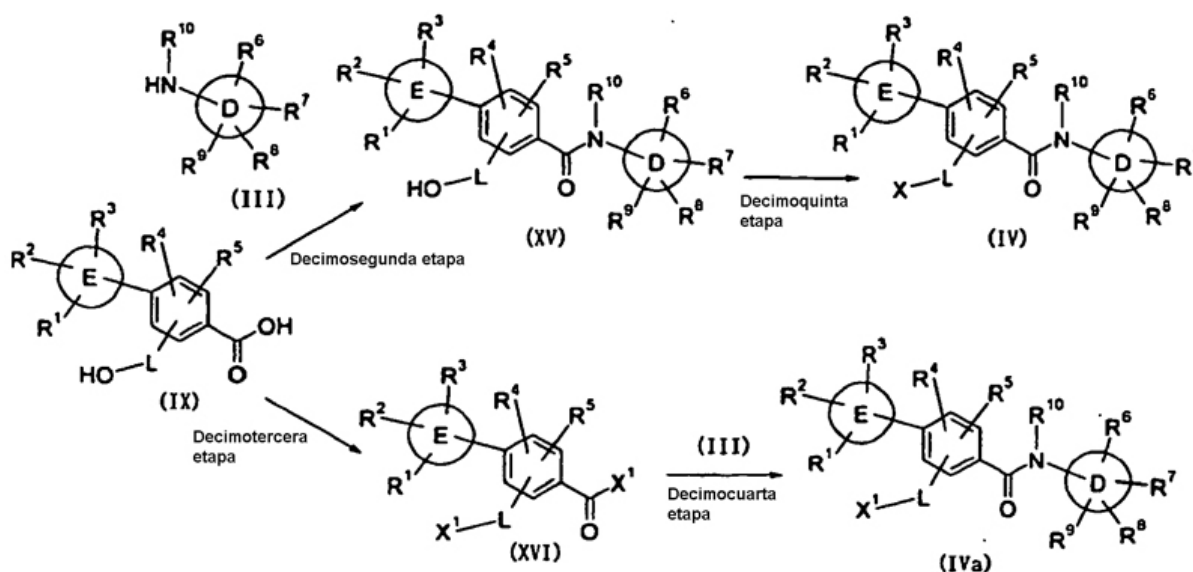
Aplicando las mismas condiciones de reacción que las de la novena etapa al compuesto (XIIIa), el grupo hidroxilo del compuesto (XIIIa) puede halogenarse o convertirse en un éster de sulfonato.



La décima etapa es una etapa de producción de un compuesto (XII) haciendo reaccionar el compuesto (XIV) con A-H. La reacción se lleva a cabo en las mismas condiciones que las del procedimiento de producción 2.

La decimoprimera etapa es una etapa de producción del compuesto (II) eliminando el grupo protector P¹ del compuesto (XII). La reacción de desprotección puede llevarse a cabo preferiblemente usando procedimientos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente mencionado.

(2) Compuesto de partida (IV)



Las etapas decimosegunda a decimoquinta muestran cómo producir el compuesto de partida (IV) en el procedimiento de producción 2.

En primer lugar, el compuesto (IV) puede producirse secuencialmente llevando a cabo las etapas decimosegunda y decimoquinta. La reacción puede llevarse a cabo condensando el compuesto (IX) y el compuesto (III) de la misma manera que en el procedimiento de producción 1 y luego halogenando el grupo hidroxilo del compuesto (XV) resultante o convirtiéndolo en un éster de sulfonato como en la novena etapa.

Además, es posible producir un compuesto en la fórmula (IV) en la que X se restringe a X¹, concretamente un compuesto (IVa) por medio de la decimotercera etapa y la decimocuarta etapa. Concretamente, tratando el compuesto (IX) bajo las condiciones de reacción de halogenación según la novena etapa, se llevan a cabo simultáneamente la halogenación del grupo hidroxilo y la conversión del grupo carboxilo en un haluro de ácido y puede formarse un enlace amida haciendo reaccionar el haluro de ácido (XVI) resultante con el derivado de amina (III) preparado por separado. La reacción se lleva a cabo en dicloroetano, cloruro de metileno, o similares en presencia de una base (piridina, trietilamina, carbonato de potasio o hidrogenocarbonato de sodio) de bajo enfriamiento a bajo temperatura ambiente pero bajo una temperatura elevada dependiendo de la clase de reacciones de acilo.

Además, es posible sintetizar el compuesto (IV) eliminando el grupo protector P¹ del compuesto (XIV) y condensando el ácido carboxílico resultante con el compuesto de amina (III) en las mismas condiciones que las del procedimiento de producción 1.

Los compuestos de la invención así producidos pueden aislarse y purificarse, como compuestos libres o sus sales, aplicando operaciones químicas habituales tales como extracción, precipitación, cromatografía fraccionada, cristalización fraccionada y recristalización. Pueden producirse sales de los compuestos tratando los compuestos libres para dar una formación de sal habitual.

Además, en el caso de que el compuesto de la invención tenga un carbono asimétrico, están presentes isómeros ópticos. Estos isómeros ópticos pueden producirse mediante procedimientos que los conducen a sales diastereoméricas con un ácido o una base ópticamente activo, seguido por cristalización fraccionada, resolución óptica mediante un procedimiento habitual tal como cromatografía en columna, o síntesis usando un material de partida ópticamente activo.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

(Ejemplos)

Lo siguiente explicará el procedimiento para producir el compuesto de la invención específicamente con referencia a los siguientes ejemplos. En este sentido, se muestran procedimientos para producir materiales de partida como ejemplos de referencia.

Ejemplo de referencia 1

En 150 ml de agua se suspendieron 55,9 g de carbonato de sodio y 38,6 g de ácido fenilborónico. A los mismos se

le añadieron 51,4 g de 4-bromo-3-metilbenzoato de etilo disuelto en 400 ml de tolueno y entonces se añadieron 4,0 g de tetraquitrifenilfosfinapaladio, seguido por 2 horas de reflujo con calentamiento. Tras enfriarse la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se realizó la filtración usando Celite, se añadió agua al filtrado y se extrajo la fase orgánica con tolueno. Tras secarse la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el disolvente mediante evaporación y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para obtener 50,4 g de 2-metilbifenil-4-carboxilato de etilo como un aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 2

En 130 ml de tetracloruro de carbono se disolvieron 10 g de 2-metilbifenil-4-carboxilato de etilo, se calentó la totalidad hasta 90 °C y entonces se añadieron a los mismos 1,0 g de NBS y 136 mg de 2,2'-azobisisobutironitrilo. Tras calentarse la disolución de reacción bajo reflujo, se añadieron a la misma 6,78 g de NBS y se calentó la totalidad bajo reflujo durante 1 hora y media. Tras enfriarse la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se eliminó el precipitado mediante filtración, se añadió agua al filtrado, y se extrajo la fase orgánica con tetracloruro de carbono. Tras secarse la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el disolvente mediante evaporación para obtener 13,6 g de 2-(bromometil)bifenil-4-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 3

En 50 ml de DMF se disolvieron 13,6 g de 2-(bromometil)bifenil-4-carboxilato de etilo, y entonces se añadió a los mismos una suspensión de 50 ml de DMF, 6,2 ml de piperidina y 9,2 g de carbonato de potasio bajo enfriamiento con hielo, seguido por 3 horas de agitación a temperatura ambiente. Se añadió agua a la disolución de reacción, se extrajo la totalidad con acetato de etilo, y se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por eliminación del disolvente mediante evaporación. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso) para obtener 12,6 g de 2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxilato de etilo como un aceite de color amarillo pálido.

Ejemplos de referencia 4 a 16

Los compuestos de los ejemplos de referencia 4 a 16 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 3.

Ejemplo de referencia 17

En 150 ml de etanol se disolvieron 11 g de 2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxilato de etilo, y entonces se añadieron a los mismos 51 ml de un hidróxido de sodio acuoso 1 M bajo enfriamiento con hielo, seguido por 10 horas de agitación a temperatura ambiente. Bajo enfriamiento con hielo, se añadieron 51 ml de un ácido clorhídrico acuoso 1 M a la disolución de reacción y entonces se eliminó el disolvente mediante evaporación para obtener 12,6 g de un sólido de color rosa pálido que era una mezcla de ácido 2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxílico y 1,5 equivalentes de cloruro de sodio.

Ejemplos de referencia 18 a 40

Los compuestos de los ejemplos de referencia 18 a 30 mostrados en las siguientes tablas se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 17.

Los compuestos de los ejemplos de referencia 31 a 35 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 3.

Los compuestos de los ejemplos de referencia 36 a 40 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 17.

Ejemplo de referencia 41

En 100 ml de acetonitrilo se disolvieron 9,3 g de 2-(bromometil)bifenil-4-carboxilato de etilo, y se añadieron a los mismos 7,0 g de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina a temperatura ambiente, seguido por 4 horas de agitación. Se añadió agua a la disolución de reacción, que entonces se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras eliminarse el disolvente mediante evaporación, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para obtener 4,94 g de 2-formilbifenil-4-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 42

Se calentó una suspensión de 17,1 g de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio en 150 ml de tetrahidrofurano hasta -78 °C y se añadió gota a gota una disolución en hexano de *n*-butil-litio 1,59 M a la suspensión, seguido por 30 minutos de agitación. Además, tras calentarse la disolución de reacción hasta -40 °C y agitarse durante 10 minutos,

se enfrió de nuevo hasta -78 °C y se añadieron gota a gota 4,2 g de 2-formilbifenil-4-carboxilato de etilo disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano a lo largo de un periodo de 20 minutos. Se calentó la disolución de reacción desde -50 °C hasta 10 °C a lo largo de un periodo de 12 horas, seguido por 4 horas de agitación a temperatura ambiente. Se sometió la disolución de reacción a eliminación mediante evaporación, y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo, seguido por separación de una fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el disolvente mediante evaporación, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para obtener 1,66 g de un aceite incoloro. Se disolvió la sustancia en 50 ml de 1,2-dicloroetano y se añadieron a los mismos 25 ml de ácido fórmico a temperatura ambiente, seguido por 51 horas de agitación. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de reacción, se realizó una operación para la separación, y se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras eliminarse el disolvente mediante evaporación, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para obtener 1,06 g de 2-(2-oxoetil)bifenil-4-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 43

En 20 ml de 1,2-dicloroetano se disolvieron 1,06 g de 2-(2-oxoetil)bifenil-4-carboxilato de etilo, y entonces se añadieron a los mismos 3,95 ml de piperidina, 589 µl de ácido acético y 1,09 g de triacetoxiborohidruro de sodio, seguido por 3 horas de agitación. Se añadieron agua y cloroformo a la disolución de reacción, y se secó la fase orgánica obtenida mediante una operación de separación sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por eliminación del disolvente mediante evaporación. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol:amoniacuoso) para obtener 1,3 g de 2-(piperidin-1-iletal)bifenil-4-carboxilato de etilo oleoso.

Ejemplo de referencia 44.

El compuesto del ejemplo de referencia 44 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 17 usando 2-(piperidin-1-iletal)bifenil-4-carboxilato de etilo como material de partida.

Ejemplos de referencia 45 a 56.

El compuesto del ejemplo de referencia 45 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1.

El compuesto del ejemplo de referencia 46 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2.

Los compuestos de los ejemplos de referencia 47 a 50 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 3.

Los compuestos de los ejemplos de referencia 51 a 56 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 17.

Ejemplo de referencia 57

A 160 ml de 1,2-dicloroetano se le añadieron 14,71 g de 2-(hidroximetil)bifenil-4-carboxilato, y se añadieron a los mismos 0,5 ml de DMF y 11,75 ml de cloruro de tionilo. Tras agitarse la disolución de reacción durante 1 hora bajo reflujo con calentamiento, se añadieron 8 ml de cloruro de tionilo a temperatura ambiente y se agitó la totalidad durante 3 horas bajo reflujo con calentamiento. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó el disolvente de reacción mediante evaporación a presión reducida y se añadieron 200 ml de 1,2-dicloroetano al residuo. Bajo enfriamiento con hielo, se añadieron al mismo 8,07 g de 1,3-benzotiazol-5-amina y 17,4 ml de piridina, seguido por agitación a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente de reacción mediante evaporación a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para obtener 11,23 g de *N*-1,3-benzotiazol-5-il-2-(clorometil)bifenil-4-carboxamida espumosa amarilla.

Ejemplo de referencia 58

En 50 ml de cloruro de metileno se disolvieron 2,5 g de 6-nitroindolina, y entonces se añadieron a los mismos 6,37 ml de trietilamina. Bajo enfriamiento con hielo, se añadieron gota a gota 3,51 g de cloruro de metanosulfonilo, se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, y entonces se añadió agua con hielo a los mismos, seguido por 1 hora de agitación. Se eliminó el disolvente de reacción mediante evaporación a presión reducida, se añadió disolución de ácido clorhídrico acuoso 1 M al residuo, y se separó por filtración el precipitado, mediante lo cual se obtuvieron 3,52 g de 1-metilsulfonil-6-nitroindolina como un sólido marrón.

Ejemplo de referencia 59

En 11,5 ml de DMF se disolvieron 500 mg de 6-nitro-2*H*-benzotiazin-3(4*H*)-ona, y a los mismos se le añadieron 114

mg de hidruro de sodio de una pureza del 55% bajo enfriamiento con hielo, seguido por 30 minutos de agitación a temperatura ambiente. A la disolución de reacción se le añadieron 444 µl de yoduro de metilo, y se agitó la totalidad a temperatura ambiente durante 2 horas. A la disolución de reacción se le añadieron 2 ml de metanol bajo enfriamiento con hielo, seguido por 10 minutos de agitación a temperatura ambiente. Después de eso, se añadió agua y se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se eliminó el disolvente mediante evaporación. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo) para obtener 308 mg de 4-metil-6-nitro-2*H*-1,4-benzotiazin-3(4*H*)-ona.

Ejemplos de referencia 60 y 61

Los compuestos de los ejemplos de referencia 60 y 61 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 59.

Ejemplo de referencia 62

En 7,4 ml de tetrahidrofurano se disolvieron 160 mg de 2-cloro-5-nitro-1,3-benzotiazol, y a los mismos se le añadieron 1,86 ml de una disolución de dimetilamina-tetrahidrofurano 1 M, seguido por 16,5 horas de agitación. Se añadió agua a la disolución de reacción y se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo. Tras secarse la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente mediante evaporación. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para obtener 173 mg de *N,N*-dimetil-5-nitro-1,3-benzotiazol-2-amina como un sólido amarillo.

Ejemplo de referencia 63

En 13,5 ml de una disolución de dimetilamina-tetrahidrofurano 2 M se disolvieron 2,0 g de 2,3-dicloropiridina, seguido por 6 horas de agitación a 100 °C en condiciones de tubo sellado. Tras enfriarse la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió a la misma una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se realizó una operación de extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se realizó filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 693 mg de un aceite amarillo. Entonces, se disolvieron 693 mg del aceite resultante en 5 ml de ácido sulfúrico concentrado, y se añadió lentamente una disolución mixta de 1,2 g de ácido nítrico fumante y 0,7 ml de ácido sulfúrico concentrado. Tras agitar durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo, se añadió agua fría a la disolución de reacción y entonces se añadió carbonato de sodio hasta que la disolución se volvió básica. Se añadió acetato de etilo, se extrajo la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para obtener 347 mg de 3-cloro-*N*-metil-5-nitropiridin-2-amina como un sólido amarillo.

Ejemplo de referencia 64

En 20 ml de alcohol terc-butílico se disolvieron 1,4 g de 1-metil-6-nitro-1*H*-indol, y entonces se añadieron 3,5 g de *N*-bromosuccinimida como cuatro porciones divididas. Tras agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se concentró la disolución de reacción a presión reducida. Se añadió agua al residuo y se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo. Tras secarse la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el disolvente mediante evaporación. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para obtener 2,44 g de 3,3-dibromo-1-metil-6-nitro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona como un sólido amarillo.

Ejemplo de referencia 65

A 2,00 g de 1-metilsulfonyl-6-nitroindolina y un disolvente mixto de 100 ml de etanol y 100 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 300 mg de paladio al 10 %/carbono bajo una atmósfera de argón, seguido por 3 horas de agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite y se eliminó el disolvente orgánico en el filtrado a presión reducida. Al residuo se le añadieron 200 ml de una disolución mixta de metanol, acetato de etilo y tetrahidrofurano. Bajo una atmósfera de argón, se añadió 1 g de paladio al 10 %/carbono y se agitó la totalidad a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite y se eliminó el disolvente orgánico en el filtrado a presión reducida para obtener 1,66 g de 1-metilsulfonyl-6-aminoindolina como un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplos de referencia 66 a 71

Los compuestos de los ejemplos de referencia 66 a 71 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 65.

Ejemplo de referencia 72

En 70 ml de tolueno se disolvieron 3,2 g de 4-formil-3-nitrobenzoato de etilo y luego 5,75 g de trifenilfosforanilidenacetato de metilo, seguido por 6 horas de agitación bajo reflujo. Tras enfriar, se concentró la

disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para obtener 3,63 g de 4-[(1E)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-3-nitrobenzoato de etilo como un sólido blanco.

5 Ejemplo de referencia 73

10 A una mezcla de 1,8 g de 4-[(1E)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-3-nitrobenzoato de etilo, 32 ml de etanol y 32 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 640 mg de paladio al 10 %/carbono bajo una atmósfera de argón, seguido por 2 horas de agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite y se eliminó el disolvente orgánico en el filtrado a presión reducida. Al residuo se le añadieron 50 ml de metanol y 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado, seguido por 30 minutos de agitación a 60 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se añadieron agua y cloroformo al residuo, seguido por una operación para la separación. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente mediante evaporación. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para obtener 1,16 g de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 74

20 En 10 ml de tolueno se suspendieron 200 mg de ácido 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxílico, y luego se añadieron a los mismos 268 mg de difenilfosforilazida (DPPA), 722 mg de alcohol terc-butílico y 0,135 ml de trietilamina, seguido por 14 horas de agitación bajo reflujo con calentamiento. Tras enfriar, se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se añadió agua al residuo, y se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo. Tras secarse la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente mediante evaporación. Al residuo se le añadieron 5 ml de una disolución en acetato de etilo 4 M de ácido clorhídrico, seguido por 7 horas de agitación a temperatura ambiente. Entonces, se concentró la disolución de reacción a presión reducida. Al residuo se le añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo la fase orgánica con cloroformo. Tras secarse la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente mediante evaporación. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso) para obtener 80 mg de 7-amino-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 75

35 Se agitó una suspensión de 329 mg de 3-cloro-*N*-metil-5-nitropiridin-2-ilamina, 489 mg de polvo de hierro y 9 ml de ácido acético a 60 °C durante 2 horas. Tras enfriarse la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió a la misma etanol y se filtró la disolución a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se añadieron al mismo acetato de etilo y una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. A la fase orgánica obtenida mediante una operación de separación se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, seguido por una operación de separación. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y entonces se concentró el filtrado resultante a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para obtener 193 mg de 3-cloro-2-metilamino-5-aminopiridina como un aceite marrón.

Ejemplos de referencia 76 a 124

45 El compuesto del ejemplo de referencia 76 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1.

50 El compuesto del ejemplo de referencia 77 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2.

Los compuestos de los ejemplos de referencia 78 a 80 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 3.

55 Los compuestos de los ejemplos de referencia 81 a 83 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 17.

Los compuestos de los ejemplos de referencia 84 a 89 mostrados en las siguientes tablas se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1.

60 Los compuestos de los ejemplos de referencia 90 a 95 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2.

65 Los compuestos de los ejemplos de referencia 96 a 124 mostrados en las siguientes tablas se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 3.

Ejemplo de referencia 125

5 Se disolvió 2,4-dinitrobenzaldehído en dioxano y agua, se añadieron a los mismos acrilato de metilo y trietilendiamina a temperatura ambiente, y se agitó la totalidad para obtener 2-[(2,4-dinitrofenil)(hidroxi)metil]acrilato de metilo.

Ejemplos de referencia 126 a 162

10 Los compuestos de los ejemplos de referencia 126 a 162 mostrados en las siguientes tablas se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 17.

Ejemplo de referencia 163

15 Se hidrolizó N-(8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-2,2,2-trifluoroacetamida con hidróxido de sodio para obtener 6-amino-8-cloro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona.

Ejemplos de referencia 164 a 166

20 El compuesto del ejemplo de referencia 164 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 41.

El compuesto del ejemplo de referencia 165 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 42.

25 El compuesto del ejemplo de referencia 166 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 43.

Ejemplo de referencia 167

30 Se trataron 2-[(etilamino)metil]bifenil-4-carboxilato de etilo y tetrahidro-4H-piran-4-ona con triacetoxiborohidruro de sodio en presencia de ácido acético para obtener 2-[[etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]metil]bifenil-4-carboxilato de etilo.

35 Ejemplos de referencia 168 a 189

Los compuestos de los ejemplos de referencia 168 a 170 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron usando los mismos reactivos que en el ejemplo de referencia 167.

40 El compuesto del ejemplo de referencia 171 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 57.

El compuesto del ejemplo de referencia 172 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 58.

45 Los compuestos de los ejemplos de referencia 173 a 175 mostrados en las siguientes tablas se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 59.

50 Tras llevarse a cabo la N-alquilación de la misma manera que en el ejemplo de referencia 59, se obtuvieron los compuestos de los ejemplos de referencia 176 a 177 mostrados en la siguiente tabla hidrolizando el grupo éster de la misma manera que en el ejemplo de referencia 17.

Los compuestos de los ejemplos de referencia 178 a 179 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 63.

55 Ejemplo de referencia 180

60 Se trató 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de metilo con dimetilamina en un tubo sellado para obtener 2-cloro-6-(dimetilamino)-5-fluoronicotinato de metilo, que entonces se hizo reaccionar bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio/carbono para obtener 6-(dimetilamino)-5-fluoronicotinato de metilo.

Ejemplos de referencia 181 a 182

65 Los compuestos de los ejemplos de referencia 181 a 182 mostrados en las siguientes tablas se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 65.

Ejemplo de referencia 183

Se sometió (2S)-2-(2,4-dinitrofenoxi)propanoato de etilo a una reacción de reducción con paladio/carbono bajo una atmósfera de hidrógeno en etanol para obtener (2S)-6-amino-2-metil-2H-1,4-benzoxadin-3(4H)-ona.

5 Ejemplos de referencia 184 a 186

El compuesto del ejemplo de referencia 184 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 183.

10 Los compuestos de los ejemplos de referencia 185 a 186 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 72.

Ejemplo de referencia 187

15 Se añadió paladio/carbono a una disolución en etanol de éster dibencílico del ácido [2,4-dinitro-6-(trifluorometil)fenil]malónico y se llevó a cabo la reacción bajo una atmósfera de hidrógeno para obtener 6-amino-4-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Ejemplo de referencia 188

20 El compuesto del ejemplo de referencia 189 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 188.

Ejemplo de referencia 189

25 Se trató 3-amino-4-(1-hidroxi-3-metoxi-2-metil-3-oxopropil)benzoato de metilo con ácido clorhídrico en 1,4-dioxano para obtener 3-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-carboxilato de metilo.

Ejemplo de referencia 190

30 Se añadieron 4-[(1E)-3-etoxi-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il]-3-nitrobenzoato de metilo y paladio/carbono a etanol y se agitó la totalidad bajo una atmósfera de hidrógeno para obtener 3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxilato de metilo.

35 Ejemplos de referencia 191 a 198

Los compuestos de los ejemplos de referencia 191 a 198 mostrados en las siguientes tablas se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 74.

40 Ejemplo de referencia 199

Se hizo reaccionar 2-[(2,4-dinitrofenil)(hidroxi)metil]acrilato de metilo en presencia de paladio/carbono bajo una atmósfera de hidrógeno para obtener 7-amino-3-metil-quinolin-2(1H)-ona.

45 Ejemplo de referencia 200

Se disolvieron ácido 4-(t-butoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico y dietilamina en DMF, se añadió a los mismos 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida a temperatura ambiente, y se agitó la totalidad para obtener 2-[(dietilamino)carbonil]morfolin-4-carboxilato de t-butilo.

50 Ejemplos de referencia 201 a 203

Los compuestos de los ejemplos de referencia 201 a 203 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 201.

55 Ejemplo de referencia 204

60 Se trató N-(3-aminofenil)acetamida con cloruro de cinamoilo en presencia de una base y entonces se trató la N-[3-(acetilamino)fenil]-3-fenilacrilamida resultante con cloruro de aluminio para obtener N-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)acetamida.

Ejemplo de referencia 205

65 Se trató N-(3-aminofenil)acetamida con cloruro de 2-nitrofenilsulfonilo en presencia de trietilamina y entonces se trató el compuesto resultante con yodometano y carbonato de potasio. Después de eso, se trató el producto con ácido tioglicólico para obtener N-[3-(metilamino)fenil]acetamida.

Ejemplo de referencia 206

5 El compuesto del ejemplo de referencia 206 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 204.

Ejemplo de referencia 207

10 Se calentó bajo reflujo una disolución en ácido clorhídrico-etanol 1,2 M de N-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)acetamida para obtener 7-aminoquinolin-2(1H)-ona.

El compuesto del ejemplo de referencia 208 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 207.

15 Ejemplo de referencia 209

Se trató 2-cloro-1,5-dinitro-3-(trifluorometil)benceno con éster dibencílico del ácido malónico en presencia de hidruro de sodio para obtener éster dibencílico del ácido [2,4-dinitro-6-(trifluorometil)fenil]malónico.

20 Ejemplo de referencia 210

El compuesto del ejemplo de referencia 210 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 209.

25 Ejemplo de referencia 211

Se añadieron 5,6-dicloronicotinato de etilo, clorhidrato de (2,4-dimetoxibencil)amina y trietilamina a cloroformo y se agitó la totalidad a temperatura ambiente para obtener 5-cloro-6-[(2,4-dimetoxibencil)amino]nicotinato.

30 Ejemplo de referencia 212

35 Se trató 5-cloro-6-[(2,4-dimetoxibencil)amino]nicotinato con hidróxido de sodio en etanol para obtener ácido 5-cloro-6-[(2,4-dimetoxibencil)amino]nicotínico. Al compuesto se le añadieron tolueno, difenilfosforilazida (DPPA), alcohol terc-butílico y trietilamina, y se agitó la totalidad bajo reflujo con calentamiento. Se trató el compuesto resultante con ácido trifluoroacético para obtener 3-cloropiridin-2,5-diamina.

Ejemplo de referencia 213

40 Se trató 1-metil-5-nitro-1H-indol-2,3-diona con trifluoruro de (dietilamino)azufre para obtener 3,3-difluoro-1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona.

Ejemplo de referencia 214

45 Se sometió 3,3-difluoro-1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona a una reacción de hidrogenación usando un catalizador de Ni Raney bajo una corriente de hidrógeno para obtener 5-amino-3,3-difluoro-1-metil-1,3-dihidro-2S-indol-2-ona.

Ejemplo de referencia 215

50 Se trató 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona con cloruro de tionilo y entonces se trató la 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina resultante con dimetilamina para obtener N,N-dimetil-5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-amina.

Ejemplo de referencia 216

55 En presencia de carbonato de potasio, se trató 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno con (2S)-(-)-2-hidroxiopropanoato de etilo para obtener (2S)-2-(2,4-dinitrofenil)propionato de etilo.

Ejemplo de referencia 217

60 El compuesto del ejemplo de referencia 218 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 217.

Ejemplo de referencia 218

65 Se añadió anhídrido trifluoroacético a una disolución mixta de 6-amino-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona y cloroformo-tetrahidrofurano para obtener 2,2,2-trifluoro-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)acetamida.

Ejemplo de referencia 219

5 Se trató 2,2,2-trifluoro-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)acetamida con N-clorosuccinimida en DMF para obtener N-(8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-2,2,2-trifluoroacetamida.

Ejemplos de referencia 220 a 221

10 Los compuestos de los ejemplos de referencia 220 a 221 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 219.

Ejemplo de referencia 222

15 Se trató 3-cloro-4-hidroxi-5-metilbenzoato de etilo con anhídrido de trifluorometanosulfonilo en presencia de una base para obtener 3-cloro-5-metil-4-[[trifluorometil]sulfonyloxi]benzoato de etilo.

Ejemplo de referencia 223

20 Se trató 2-([etil[(2-nitrofenil)sulfonyl]amino]metil)bifenil-4-carboxilato de etilo con ácido tioglicólico en presencia de una base para obtener 2-([etilamino]metil)bifenil-4-carboxilato de etilo.

Ejemplo de referencia 224

25 Se trató 1-cloro-2-metilpropan-2-ol con etilamina para obtener 1-(etilamino)-2-metilpropan-2-ol.

Ejemplo de referencia 225

30 Se trató 2-[(dietilamino)carbonil]morfolin-4-carboxilato de t-butilo con una disolución en acetato de etilo 4 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo para obtener clorhidrato de *N,N*-dietilmorfolin-2-carboxamida.

Ejemplos de referencia 226 a 229

35 Los compuestos de los ejemplos de referencia 226 a 229 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 225.

Ejemplo de referencia 230

40 Se trató (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperazina con di-*t*-butilcarbonilo para obtener 4-butoxicarbonil-2,6-dimetilpiperazina, que entonces se trató con cloruro de acetilo en diclorometano en presencia de trietilamina para obtener 1-acetil-4-butoxicarbonil-2,6-dimetilpiperazina. Después de eso, se trató el compuesto con ácido clorhídrico para obtener (2*R*,6*S*)-1-acetil-2,6-dimetilpiperazina.

Ejemplo de referencia 231

45 Se trató (2-piperidin-1-iletil)amina con cloruro de 2-metilpropanoilo en presencia de trietilamina para obtener 2-metil-N-(2-piperidin-1-iletil)propanamida.

Ejemplo de referencia 232

50 El compuesto del ejemplo de referencia 232 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 231.

Ejemplo de referencia 233

55 Se redujo (2*R*,6*S*)-1-acetil-2,6-dimetilpiperazina con hidruro de aluminio y litio para obtener (2*R*,6*S*)-1-etil-2,6-dimetilpiperazina.

Ejemplo de referencia 234

60 Se redujo 2-metilpropanoato de 3-(isobutilamino)propilo con hidruro de aluminio y litio para obtener N-(3-hidroxipropil)-2-metilpropanamida.

Ejemplo de referencia 235

65 El compuesto del ejemplo de referencia 235 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 234.

Ejemplo 1

5 En 20 ml de 1,2-dicloroetano se suspendieron 500 mg de una mezcla de ácido 2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxílico y 1,5 equivalentes de cloruro de sodio, y entonces se añadieron a los mismos 174 mg de 3-metoxianilina disuelta en 2 ml de 1,2-dicloroetano. Bajo enfriamiento con hielo, se añadieron a los mismos 694 mg de hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio y 211 μ l de N-metilmorfolina, seguido por 30 horas de agitación a temperatura ambiente. Se añadió agua a la disolución de reacción y se extrajo la fase orgánica con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por eliminación del disolvente mediante evaporación. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso) para obtener *N*-(3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida. Se disolvió el compuesto en 3 ml de acetato de etilo y entonces se añadieron a los mismos 1 ml de una disolución en acetato de etilo 4 M de ácido clorhídrico. Se eliminó el disolvente mediante evaporación y se efectuó cristalización en etanol para obtener 103 mg de clorhidrato de *N*-(3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida como un polvo blanco.

Ejemplo 2

20 Se suspendió una mezcla de 227 mg de 3-aminofenol, ácido 3-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxílico (2,08 mmol) y cloruro de sodio en 7 ml de DMF y entonces se añadieron a los mismos 599 mg de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida a temperatura ambiente, seguido por 10 horas de agitación. Se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la disolución de reacción y se añadió hidrogenocarbonato de sodio a la fase acuosa obtenida mediante una operación de separación hasta que la fase acuosa se volvió básica. Se añadió acetato de etilo a la fase acuosa y se realizó una operación de separación. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces se eliminó el disolvente mediante evaporación. Se disolvió el sólido blanco obtenido en etanol y se añadió al mismo una disolución en acetato de etilo de ácido clorhídrico 4 M, seguido por eliminación del disolvente mediante evaporación. Se añadieron etanol y agua al residuo obtenido y se efectuó cristalización para obtener 436 mg de clorhidrato de *N*-(3-hidroxifenil)-3-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida como un polvo blanco.

Ejemplos 3 a 9

35 Los compuestos de los ejemplos 3 a 5 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 2.

Los compuestos de los ejemplos 6 a 9 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 1.

Ejemplo 10

40 A 30 ml de cloruro de tionilo se le añadieron 500 mg de una mezcla de ácido 2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxílico y 1,5 equivalentes de cloruro de sodio y 1 gota de DMF bajo enfriamiento con hielo, seguido por 2 horas de agitación a temperatura ambiente. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se añadió tolueno al residuo, seguido por concentración a presión reducida. Tras secarse el residuo a presión reducida, se añadieron 20 ml de cloruro de metileno. Bajo enfriamiento con hielo, se añadieron 277 mg de 3,4,5-tricloroanilina y 0,59 ml de trietilamina a la mezcla de reacción, y se agitó la totalidad a temperatura ambiente durante 3 horas y a 40 °C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol:amoníaco acuoso) para obtener *N*-(3,4,5-triclorofenil)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida. Se disolvió el compuesto en cloroformo y se añadió al mismo 1 ml de una disolución en dioxano de ácido clorhídrico 4 M. Se eliminó el disolvente mediante evaporación y se cristalizó el aceite resultante en éter para obtener 450 mg de clorhidrato de *N*-(3,4,5-triclorofenil)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida como un polvo blanco.

Ejemplos 11 a 99

55 El compuesto del ejemplo 11 mostrado en la siguiente tabla se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 10.

Los compuestos de los ejemplos 12 a 43 mostrados en las siguientes tablas se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 1.

60 Los compuestos de los ejemplos 44 a 99 mostrados en las siguientes tablas se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 10.

Ejemplo 100

65 A 10 ml de cloroformo se le añadieron 250 mg de *N*-1,3-benzotiazol-5-il-2-(clorometil)bifenil-4-carboxamida y 169 mg

de piperidin-4-carboxamida, seguido por 3 días de agitación a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente de reacción mediante evaporación a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para obtener una sustancia espumosa amarilla. A la misma se añadieron 2 ml de etanol y 1 ml de una disolución en acetato de etilo de ácido clorhídrico 4 M, seguido por eliminación del disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo (etanol:agua:acetato de etilo) para obtener 205 mg de clorhidrato de 1-({4-[(1,3-benzotiazol-5-ilamino)carbonil]bifenil-2-il}metil)piperidina-4-carboxamida.

Ejemplos 101 a 111

Los compuestos de los ejemplos 101 a 111 mostrados en las siguientes tablas se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 100.

Ejemplo 112

En 5 ml de *N,N*-dimetilacetamida se disolvieron 230 mg de *N*-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, y entonces se añadieron 252 mg de ácido *m*-cloroperbenzoico bajo enfriamiento con hielo, seguido por 24 horas de agitación a temperatura ambiente. A la disolución de reacción se le añadieron 5 ml de agua y 1016 mg de hidrogenosulfito de sodio como dos porciones divididas, seguido por 2 horas de agitación a temperatura ambiente. Se añadió agua al sistema de reacción, se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó el disolvente mediante evaporación. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso) para obtener un aceite amarillo. Se disolvió en 5 ml de acetato de etilo y entonces se añadieron al mismo 1 ml de una disolución en acetato de etilo de ácido clorhídrico 4 M. Se eliminó el disolvente mediante evaporación y se recrystalizó el sólido resultante en etanol para obtener 61 mg de clorhidrato de *N*-(4-metil-1,1-dioxo-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida como un polvo blanco.

Ejemplo 113

Los compuestos del Ejemplo 113 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 10.

Ejemplo 114

En 15 ml de metanol se suspendieron 250 mg de *N*-(3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1-inden-5-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, y entonces se añadieron 40 mg de borohidruro de sodio a temperatura ambiente. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se añadieron 5 ml de agua. Se sometió la disolución de reacción a eliminación mediante evaporación a presión reducida. Tras disolverse el residuo obtenido en una disolución mixta de cloroformo y agua, se extrajo la disolución con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se filtró, y se eliminó el disolvente mediante evaporación. Se disolvió el residuo obtenido en 10 ml de etanol y entonces se añadieron al mismo 0,5 ml de una disolución en acetato de etilo de ácido clorhídrico 4 M. Se eliminó el disolvente mediante evaporación y se recrystalizó el residuo obtenido en etanol para obtener 113 mg de clorhidrato de *N*-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-1-inden-5-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida como un polvo blanco.

Ejemplos 115 a 181

Los compuestos de los ejemplos 115 a 121 mostrados en las siguientes tablas se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 1.

Los compuestos de los ejemplos 122 y 123 mostrados en la siguiente tabla se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 2.

Los compuestos de los ejemplos 124 a 181 mostrados en las siguientes tablas se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 10.

Ejemplo 182

En 20 ml de DMF se disolvieron 500 mg de metanosulfonato de 4-[[[(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)amino]carbonil]bifenil-2-il]metilo, 123 mg de *N*-metilhexan-1-amina, 177 mg de carbonato de potasio y 212 mg de yoduro de potasio, seguido por 3 horas de agitación a 70 °C. Tras someter a una operación de separación, se eliminó el disolvente mediante evaporación. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso) para obtener una sustancia viscosa incolora. Se añadieron a la misma etanol y 0,4 ml de una disolución en acetato de etilo de ácido clorhídrico 4 M y se eliminó el disolvente mediante evaporación. Se lavó el residuo (2-propanol:etanol) para obtener 233 mg de clorhidrato de 2-[[hexil(metil)amino]metil]-*N*-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-il)bifenil-4-carboxamida como un sólido blanco.

Ejemplos 183 a 196

5 Los compuestos de los ejemplos 183 a 196 mostrados en las siguientes tablas se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 182.

Ejemplo 197

10 A una disolución en 0,7 ml de 1,4-dioxano de 19 mg de *N*-1,3-benzotiazol-5-il-2-(clorometil)bifenil-4-carboxamida se le añadió una disolución en 0,1 ml de *N*-metil-2-pirrolidiona de 12 mg de 4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-metilcarboxilato, y además se añadieron 14 mg de carbonato de potasio y 12 mg de yoduro de potasio, seguido por 1 día de agitación a temperatura ambiente. Al filtrado obtenido filtrando la disolución de reacción se le añadieron 0,4 ml de acetato de etilo, se extrajo a través de una columna de diatomeas que contenía 0,1 ml de agua y se eluyó con 0,4 ml de acetato de etilo. Se eliminó el disolvente del eluato mediante evaporación a presión reducida y se purificó el residuo obtenido de manera preparativa mediante HPLC (columna: Symmetry (marca comercial registrada) C18 5 µm 19 mm x 100 mm, disolvente: MeOH/ HCOOH al 0,1 %-H₂O = 10/90 (0 min) -10/90 (1 min) - 100/0 (9 min) - 100/0 (12 min), caudal: 30 ml/min) para obtener 0,4 mg de (3R,4S)-1-({4-[(1,4-benzotiazol-5-ilamino)carbonil]bifenil-2-il}metil)-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo.

20 Ejemplos 198 a 232

Los compuestos de los ejemplos 198 a 232 mostrados en las siguientes tablas se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 197.

25 Las fórmulas estructurales y propiedades físicas de los compuestos de los ejemplos de referencia y compuestos de los ejemplos anteriores se muestran en las siguientes tablas 1 a 38. Además, los compuestos descritos en las siguientes tablas 39 y 40 pueden producirse fácilmente de aproximadamente la misma manera que los procedimientos descritos en los ejemplos de referencia, ejemplos o procedimientos de producción anteriores o aplicando procedimientos ligeramente cambiados obvios para los expertos en la técnica en esos procedimientos. En este sentido, los símbolos en las tablas tienen los siguientes significados.

30 Rf: Ejemplo de referencia n.º, Ej.: Ejemplo n.º, N.º: Compuesto n.º, Estructura: fórmula estructural, sal: sal (2HCl: diclorhidrato, sin descripción muestra una base libre), Me: grupo metilo, Et: grupo etilo, Ac: grupo acetilo, iPr: grupo isopropilo, nPr: grupo n-propilo, tBu: grupo t-butilo, Boc: grupo t-butoxicarbonilo, Ph: grupo fenilo, Ts: grupo p-toluenosulfonilo, Ms: grupo metanosulfonilo, DATOS: datos de propiedades físicas, RMN: espectro de resonancia magnética nuclear (patrón interno TMS: RMN-¹H: 400 MHz o 300 MHz, disolvente en el caso de que no se especifique particularmente: DMSO-d₆), FP: FAB-EM (M+H)⁺, H: tiempo de retención en HPLC en las siguientes condiciones de HPLC (minuto),

Condiciones

40 Columna: Wakosil-II 5C18 AR 2 mm x 30 mm, disolvente: MeOH/ácido trifluoroacético 5 mM-H₂O = 10/90 (0 min) - 100/0 (4,0 min) - 100/0 (4,5 min), caudal: 1,2 ml/min.

45 **Aplicabilidad industrial**

Puesto que los compuestos de la presente invención tienen una excelente actividad inhibidora de la activación del receptor de capsaicina VR1, son útiles como medicamentos, particularmente agentes terapéuticos para diversos dolores incluyendo dolores neuropáticos y dolores inflamatorios, cefaleas tales como migraña y cefalea en racimos, prurito, enfermedades de la vejiga incluyendo vejiga sobreactiva y cistitis intersticial, y similares.

50 La excelente actividad inhibidora sobre la activación del receptor de capsaicina VR1 de los compuestos de la invención se confirma mediante los procedimientos de prueba mostrados a continuación.

(Ejemplo de prueba 1)

55 [Ensayo de unión a receptor usando una célula que expresa de manera estable VR1]

1) Construcción de una célula que expresa de manera estable VR1 humano

60 Se obtuvo un ADNc de longitud completa que codifica VR1 humano mediante el siguiente procedimiento. En primer lugar, se transcribió de manera inversa ARNm de cerebro humano usando una transcriptasa inversa para sintetizar un ADNc de primera hebra. Entonces, usando el ADNc de primera hebra como molde, se llevó a cabo PCR según el procedimiento Hot Start usando ADN polimerasa Taq. Se llevó a cabo la PCR anterior realizando en primer lugar desnaturalización térmica de 98 °C (1 min) y luego repitiendo un ciclo que consiste en 98 °C (15 s)/63 °C (30 s)/72 °C (3 min) 35 veces usando un oligonucleótido que consiste en una secuencia de bases de la 424^a a la 443^a en una secuencia de ADNc de VR1 humano conocida (Genbank AJ277028.1) como cebador codificante y un

oligonucleótido que consiste en una secuencia complementaria de una secuencia de bases de la 3082^a a la 3100^a como cebador anticodificante.

Se clonó una fracción de ADN amplificado usando el vector pCR-XL-TOPO (kit de clonación por PCR TOPO XL; Invitrogen, EE.UU.). Se digirió el ADN de plásmido resultante con una enzima de restricción EcoRI para aislar ADNc de VR1 humano solo, que entonces se integró en el plásmido pcDNA3.1(+) (Invitrogen, EE.UU.). Las operaciones de ingeniería genética anteriores se llevaron a cabo según procedimientos conocidos (Sambrook, J. *et al*, Molecular Cloning-A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY, 2001) y directrices adjuntas a reactivos individuales.

A continuación, se transdujo el pcDNA3.1-VR1 resultante en células HEK293 o células CHO-K1. Se seleccionaron células VR1/HEK293 usando un medio DMEM (Invitrogen, EE.UU.) que contenía FBS al 10 %, estreptomycin 100 µg/ml, penicilina 100 U/ml y G418 400 µg/ml y se seleccionaron células VR1/CHO usando un medio HumF12 (Invitrogen, EE.UU.) que contenía FBS al 10 %, estreptomycin 100 µg/ml, penicilina 100 U/ml y G418 400 µg/ml para preparar líneas celulares que expresan de manera estable el receptor. Se subcultivaron las células que expresan de manera estable el receptor en los medios anteriores respectivos.

2) Un procedimiento de preparación de membranas

Tras cultivarse las células VR1/HEK293 anteriores en placas de vidrio en una gran cantidad, se eliminó el medio y se desprendieron las células por raspado con la adición de PBS enfriado con hielo. Se centrifugaron a 1.000 rpm a 4 °C durante 10 minutos. Tras añadirse un tampón para la homogeneización (Tris-HCl 25 mM, sacarosa 220 mM, pH 7,4) al sedimento resultante y homogeneizarse la totalidad, se centrifugó a 2.200 rpm a 4 °C durante 10 minutos. Se centrifugó el sobrenadante resultante a 30.000 x g a 4 °C durante 20 minutos y se repitió dos veces la operación de añadir Tris-HCl 25 mM, pH 7,4 al sedimento resultante y centrifugarlo a 30.000 x g a 4 °C durante 20 minutos. Se suspendió el sedimento resultante en Tris-HCl 25 mM, pH 7,4 y se determinó la concentración de proteína usando una disolución de tinción de ensayo de proteína (Bio Rad, EE.UU.). Se almacenó la preparación de membranas así preparada a -80 °C.

3) Ensayo de unión a receptor

Se llevó a cabo la prueba modificando el procedimiento de [Neurosci. 57: 747-757 (1993)]. Se mezclaron tampón de ensayo (Tris-HCl 25 mM, BSA al 0,025 %, pH 7,4) (147 µl), 3 µl de un compuesto de prueba, 50 µl de [³H]RTX (aproximadamente 50.000 dpm; Perkin-Elmer Life Science, EE.UU.), 100 µl de la preparación de membranas anterior (cantidad de proteína de aproximadamente 25 µg) y se incubaron a 37 °C durante 60 minutos, y entonces se incubó la totalidad en hielo durante 10 minutos. Se añadió una proteína ácida α_1 enfriada con hielo (AGP; Sigma) en una cantidad de 200 µg/50 µl, seguido por 5 minutos de incubación adicionales. Se efectuó la finalización de la incubación mediante filtración rápida de la mezcla usando un filtro GF/B (Perkin-Elmer Life Science, EE.UU.). Tras lavarse el filtro con tampón Tris-HCl 25 mM enfriado con hielo (pH 7,4) siete veces, se midió la radioactividad del filtro por medio de un contador de centelleo líquido (2500TR; Packard, EE.UU.). Con respecto a la unión específica, de la cantidad de unión total de [³H]RTX y fracciones de membrana de células que expresan de manera estable el receptor VR1, una parte sustituida por RTX 1 µM se consideró como unión específica derivada del receptor VR1. La evaluación del compuesto de prueba se realizó tal como sigue. Concretamente, una disminución de la unión al añadir el compuesto se determinó como un valor relativo cuando la disminución de la unión al añadir RTX se consideró como el 100 %. Entonces, se calculó el valor de CI_{50} según el procedimiento de regresión logística.

Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1, 7, 21, 33, 60, 71, 78, 85, 87, 110, 117, 122, 123, 129, 130, 143, 163, 170, 181 y 195 mostraron un valor de CI_{50} de 1 µM o menos. Mediante la presente prueba, se confirmó que los compuestos de la invención tenían afinidad por el receptor VR1.

(Ejemplo de prueba 2)

[Ensayo de captación de ⁴⁵Ca usando una célula que expresa de manera estable VR1]

Se sembraron células VR1/CHO en una placa de cultivo blanca de 96 pocillos en una densidad de 30.000 células por pocillo. Tras 24 horas de cultivo en el medio mencionado anteriormente, se reemplazó el medio por 25 µl de tampón de ensayo (PBS, CaCl₂ 0,1 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, glucosa 10 mM, BSA al 0,025 %, pH 7,4), seguido por 10 minutos de incubación a 37 °C. Al pocillo se le añadieron 25 µl de una disolución mixta de aproximadamente 4 kBq de ⁴⁵Ca, capsaicina (Sigma, EE.UU.) ajustada para que estuviese a una concentración final de 300 nM, y un compuesto de prueba, seguido por 10 minutos de incubación a 37 °C. Se lavó la disolución mixta con un tampón para lavar (PBS, CaCl₂ 0,1 mM, MgCl₂ 1 mM) tres veces, se añadieron 17 µl de NaOH 0,1 N y 100 µl de un centelleador líquido (microscinti-PS; Perkin-Elmer Life Science, EE.UU.) y se midió la radioactividad por medio de un contador de centelleo para microplacas (Top Count; Perkin-Elmer Life Science, EE.UU.). Se determinó la captación de ⁴⁵Ca específica de receptor VR1 inducida por capsaicina como la disminución inducida por capsazepina 10 µM, antagonista de VR1, (Sigma, EE.UU.) a partir de la captación de ⁴⁵Ca total en la célula en la

estimulación con capsaicina 300 nM. Se realizó la evaluación del compuesto de prueba tal como sigue. Concretamente, se determinó una disminución en la captación al añadir el compuesto como un valor relativo cuando la disminución en la captación al añadir capsazepina se consideraba como el 100 %. Entonces, se calculó el valor de CI_{50} según el procedimiento de regresión logística.

Como resultado, los compuestos de la invención mostraron una potente actividad inhibitoria contra la captación de ^{45}Ca por medio de VR1.

(Ejemplo de prueba 3)

[Prueba de capsaicina]

Se llevó a cabo la prueba según [Neuropharmacol. 31: 1279-1285 (1992)]. Cuando se administraron 1,6 μg de capsaicina a la planta de un ratón (ddY, macho, de 4 a 5 semanas de edad), se indujo una acción de lamido de la pata. Midiendo el tiempo de expresión de la acción de lamido de la pata durante 5 minutos tras la administración, se evaluó el efecto inhibitorio del comportamiento de dolor. Se administró por vía intraperitoneal un compuesto de prueba 30 minutos antes de la administración de capsaicina o se administró por vía oral 45 minutos antes de la administración de capsaicina. Se realizó la evaluación del compuesto de prueba determinando cada relación de inhibición en un grupo al que se le administró compuesto de prueba cuando el tiempo de expresión de la acción de lamido de la pata en un grupo al que se le administró vehículo se consideró como el 100 %.

Como resultado, los compuestos de la invención mostraron un efecto inhibitorio potente sobre el comportamiento de dolor tanto en la administración intraperitoneal como en la administración oral. Con respecto a compuestos representativos de los ejemplos, las relaciones de inhibición del grupo en el que se realizó la administración por vía oral (30 mg/kg) se muestran en la siguiente tabla 41.

Tabla 41

Compuesto	Relación de inhibición (%)	Compuesto	Relación de inhibición (%)
Ejemplo 33	66	Ejemplo 123	69
Ejemplo 78	76	Ejemplo 129	91
Ejemplo 85	86	Ejemplo 130	62
Ejemplo 87	67	Ejemplo 170	68
Compuesto de referencia ¹⁾	17 (26 ²⁾)		

1) El compuesto del ejemplo 115 en el documento de patente 3

2) Un valor en la administración oral de 100 mg/kg

Por otro lado, el compuesto del ejemplo 115 descrito en el documento de patente 3 anterior no mostró una actividad inhibitoria significativa incluso a una dosis de 100 mg/kg en la presente prueba.

Como resultado de los ejemplos de prueba 1 a 3, puesto que los compuestos de la invención muestran una actividad inhibitoria del dolor notable basada en la inhibición de la activación del receptor VR1, se espera que puedan ser analgésicos eficaces.

Puede prepararse una composición farmacéutica que contiene uno o más tipos de los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como principio activo para dar comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, cápsulas, píldoras, líquidos, inyecciones, supositorios, pomadas, papillas, y similares, usando portadores y excipientes generalmente usados para formulación, y otros aditivos, que se administran por vía oral o por vía parenteral.

Como composición sólida para administración oral según la invención, se usan comprimidos, polvos, gránulos, y similares. Para una composición sólida de este tipo, se mezclan una o más sustancias activas con al menos un diluyente inactivo, por ejemplo lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, aluminato de metasilicato de magnesio, y similares. Según procedimientos habituales, la composición puede contener aditivos distintos de diluyentes inactivos, por ejemplo lubricantes tales como estearato de magnesio, disgregantes tales como glicolato cálcico de celulosa, estabilizadores, solubilizantes o agentes auxiliares de disolución. Si es necesario, los comprimidos y las píldoras pueden recubrirse con agentes de recubrimiento que pueden disolverse en el estómago o intestino.

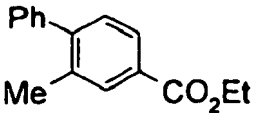
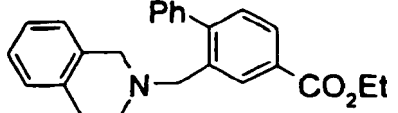
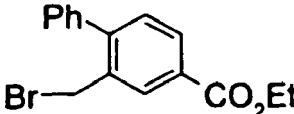
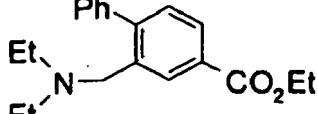
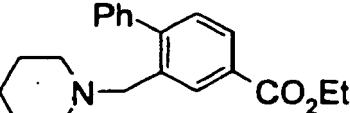
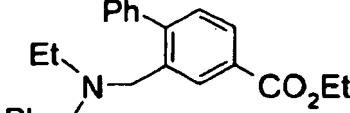
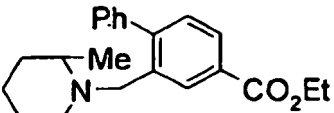
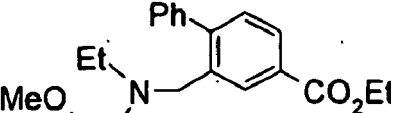
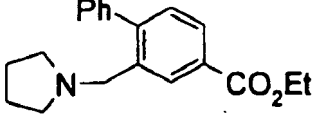
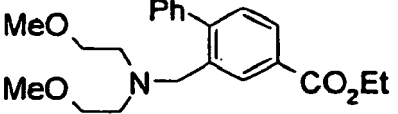
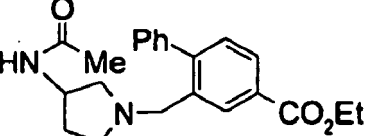
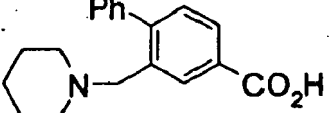
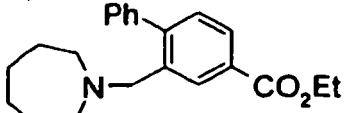
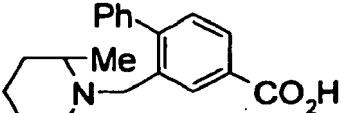
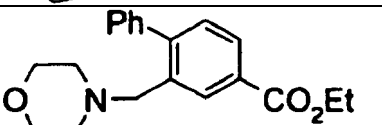
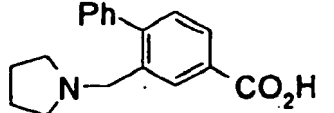
La composición líquida para administración oral incluye emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables y similares y contiene diluyentes inactivos generalmente usados, por ejemplo agua purificada y alcohol etílico. La composición puede contener agentes auxiliares tales como solubilizantes, agentes auxiliares de disolución, humectantes y agentes de suspensión, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes aromáticos y conservantes.

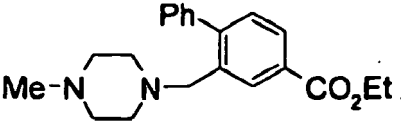
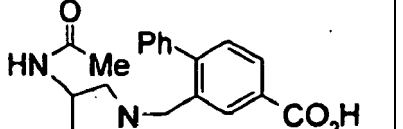
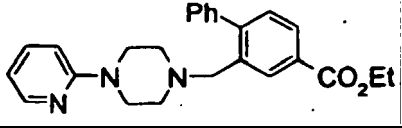
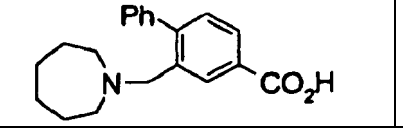
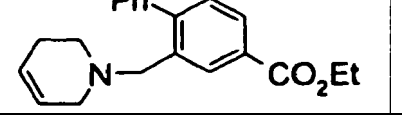
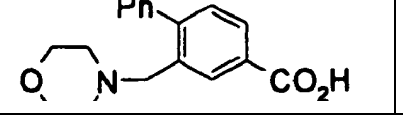
5 Las inyecciones para administración parenteral abarcan disoluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas asépticas. Los diluyentes para disoluciones y suspensiones acuosas incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyecciones y solución salina fisiológica. Los diluyentes para disoluciones y suspensiones no acuosas incluyen, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como alcohol etílico, Polisorbate 80 (nombre comercial), y similares.

10 Tal composición puede contener además aditivos incluyendo agentes isotónicos, conservantes, humectantes, emulsionantes, dispersantes, estabilizadores, solubilizantes y agentes auxiliares de disolución. Estos pueden esterilizarse mediante filtración a través de, por ejemplo, filtros que retienen bacterias, combinación con germicidas o irradiación. Estos también pueden prepararse en composiciones sólidas asépticas y las composiciones pueden usarse, tras su disolución en agua aséptica o disolventes asépticos para inyecciones antes de su uso.

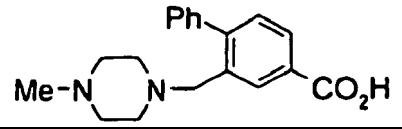
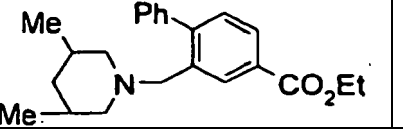
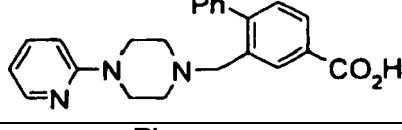
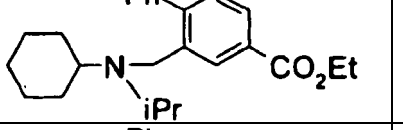
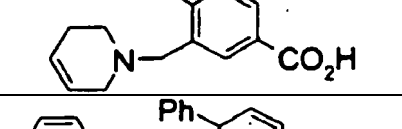
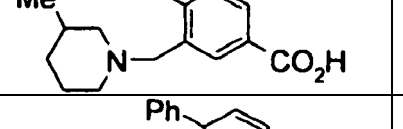
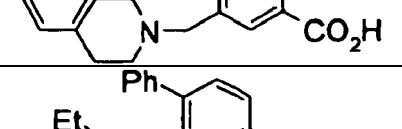
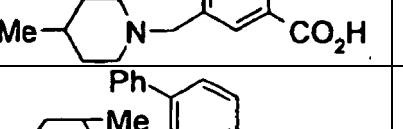
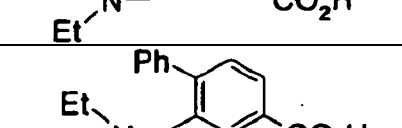
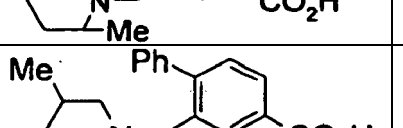
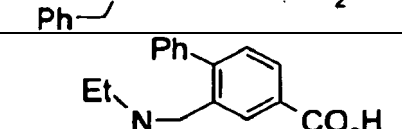
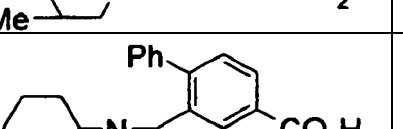
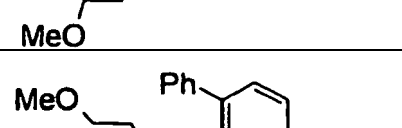
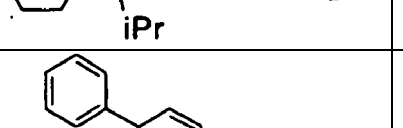
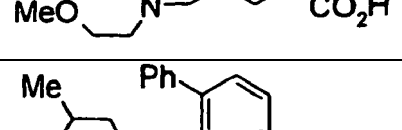
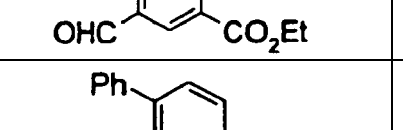
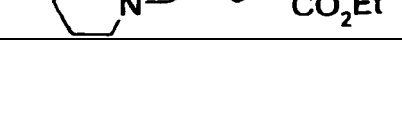
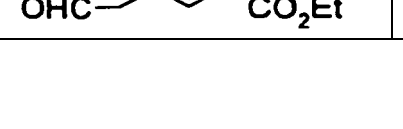
15 La dosis clínica de los compuestos de la invención a seres humanos se determina apropiadamente considerando los síntomas, el peso corporal, la edad, el sexo, y similares de pacientes a los que van a aplicarse. Sin embargo, la dosis es habitualmente desde 0,1 hasta 500 mg al día por adulto en el caso de administración oral y desde 0,01 hasta 100 mg en el caso de administración parenteral, que se administra una vez al día o dividiéndola en varias dosis. Puesto que la dosis puede variar dependiendo de diversas condiciones, es suficiente en una cantidad más pequeña que el intervalo de dosis anterior en algunos casos.

20 (Tabla 1)

Rf	Estructura (sal)	DATOS	Rf	Estructura (sal)	DATOS
1		FAB-EM 241 (M+H) ⁺	12		FAB-EM 372 (M+H) ⁺
2		FAB-EM 319 (M+H) ⁺	13		FAB-EM 312 (M+H) ⁺
3		FAB-EM 324 (M+H) ⁺	14		FAB-EM 374 (M+H) ⁺
4		FAB-EM 338 (M+H) ⁺	15		FAB-EM 342 (M+H) ⁺
5		FAB-EM 310 (M+H) ⁺	16		FAB-EM 372 (M+H) ⁺
6		FAB-EM 367 (M+H) ⁺	17		FAB-EM 296 (M+H) ⁺
7		FAB-EM 338 (M+H) ⁺	18		FAB-EM 310 (M+H) ⁺
8		FAB-EM 326 (M+H) ⁺	19		FAB-EM 282 (M+H) ⁺

9		FAB-EM 339 (M+H) ⁺	20		FAB-EM 339 (M+H) ⁺
10		FAB-EM 402 (M+H) ⁺	21		FAB-EM 310 (M+H) ⁺
11		FAB-EM 322 (M+H) ⁺	22		FAB-EM 298 (M+H) ⁺

(Tabla 2)

Rf	Estructura (sal)	DATOS	Rf	Estructura (sal)	DATOS
23		FAB-EM 311 (M+H) ⁺	34		FAB-EM 352 (M+H) ⁺
24		FAB-EM 374 (M+H) ⁺	35		FAB-EM 380 (M+H) ⁺
25		FAB-EM 294 (M+H) ⁺	36		FAB-EM 310 (M+H) ⁺
26		FAB-EM 344 (M+H) ⁺	37		FAB-EM 310 (M+H) ⁺
27		FAB-EM 284 (M+H) ⁺	38		FAB-EM 324 (M+H) ⁺
28		FAB-EM 346 (M+H) ⁺	39		FAB-EM 324 (M+H) ⁺
29		FAB-EM 314 (M+H) ⁺	40		FAB-EM 352 (M+H) ⁺
30		FAB-EM 344 (M+H) ⁺	41		FAB-EM 254 M ⁺
31		FAB-EM 338 (M+H) ⁺	42		FAB-EM 269 (M+H) ⁺

32		FAB-EM 338 (M+H) ⁺	43		FAB-EM 338 (M+H) ⁺
33		FAB-EM 352 (M+H) ⁺	44		FAB-EM 310 (M+H) ⁺

(Tabla 3)

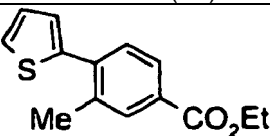
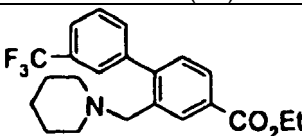
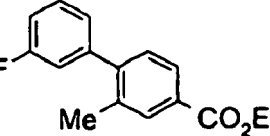
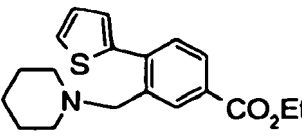
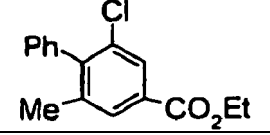
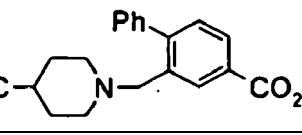
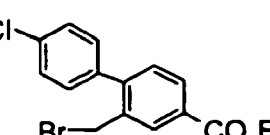
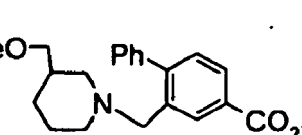
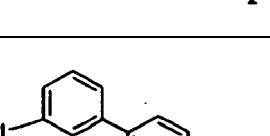
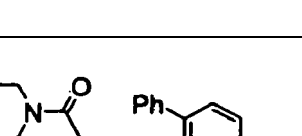
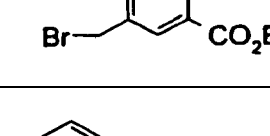
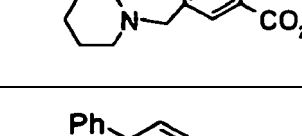
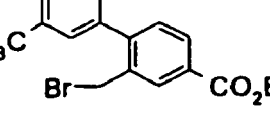
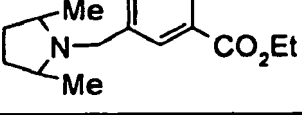
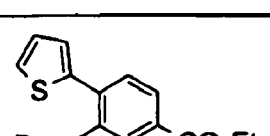
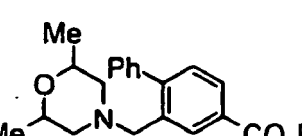
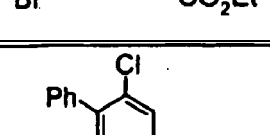
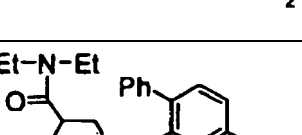
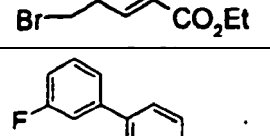
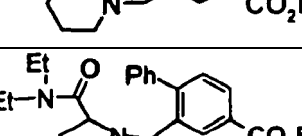
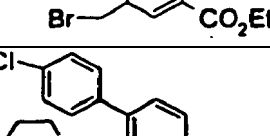
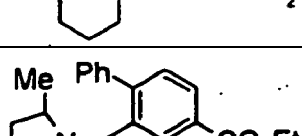
Rf	Estructura (sal)	DATOS	Rf	Estructura (sal)	DATOS
45		FAB-EM 259 (M+H) ⁺	55		FAB-EM 227 (M+H) ⁺
46		FAB-EM 337 (M+H) ⁺	56		FAB-EM 206 (M+H) ⁺
47		FAB-EM 416 (M+H) ⁺	57		FAB-EM 379 (M+H) ⁺
48		FAB-EM 342 (M+H) ⁺	58		FAB-EM 242 M ⁺
49		FAB-EM 342 (M+H) ⁺	59		FAB-EM 224 M ⁺
50		FAB-EM 360 (M+H) ⁺	60		FAB-EM 211 (M+H) ⁺
51		FAB-EM 388 (M+H) ⁺	61		FAB-EM 234 (M+H) ⁺
52		FAB-EM 314 (M+H) ⁺	62		ESI-EM 224 (M+H) ⁺
53		FAB-EM 314 (M+H) ⁺	63		FAB-EM 188 (M+H) ⁺

54		FAB-EM 332 (M+H) ⁺	64		EI-EM 350 M ⁺
----	--	-------------------------------------	----	--	-----------------------------

(Tabla 4)

Rf	Estructura (sal)	DATOS	Rf	Estructura (sal)	DATOS
65		FAB-EM 213 (M+H) ⁺	76		FAB-EM 241 (M+H) ⁺
66		FAB-EM 193 (M-H) ⁻	77		EI-EM 318, 320 M ⁺
67		EI-EM 166 M ⁺	78		FAB-EM 284 (M+H) ⁺
68		EI-EM 193 M ⁺	79		FAB-EM 324 (M+H) ⁺
69		EI-EM 162 M ⁺	80		FAB-EM 284 (M+H) ⁺
70		FAB-EM 177 (M+H) ⁺	81		FAB-EM 296 (M+H) ⁺
71		FAB-EM 185 (M+H) ⁺	82		FAB-EM 254 (M-H) ⁻
72		FAB-EM 280 (M+H) ⁺	83		FAB-EM 256 (M+H) ⁺
73		FAB-EM 220 (M+H) ⁺	84		FAB-EM 275 (M+H) ⁺
74		ESI-EM 177 (M+H) ⁺	85		FAB-EM 275 (M+H) ⁺
75		FAB-EM 158 (M+H) ⁺	86		FAB-EM 309 (M+H) ⁺

(Tabla 5)

Rf	Estructura (sal)	DATOS	Rf	Estructura (sal)	DATOS
87		FAB-EM 247 (M+H) ⁺	98		FAB-EM 392 (M+H) ⁺
88		FAB-EM 275 (M+H) ⁺	99		FAB-EM 330 (M+H) ⁺
89		FAB-EM 275 (M+H) ⁺	100		FAB-EM 349 (M+H) ⁺
90		RMN δ 1,32-1,40 (3H, m), 4,30-4,40 (2H, m), 4,68 (2H, sa), 7,38-8,20 (7H, m)	101		FAB-EM 368 (M+H) ⁺
91		RMN δ 1,30-1,40 (3H, m), 4,30-4,44 (2H, m), 4,67 (2H, sa), 7,40-8,25 (7H, m)	102		FAB-EM 435 (M+H) ⁺
92		RMN δ 1,30-1,40 (3H, m), 4,30-4,44 (2H, m), 4,66 (2H, sa), 7,46-8,25 (7H, m)	103		FAB-EM 338 (M+H) ⁺
93		RMN δ 1,29-1,40 (3H, m), 4,29-4,44 (2H, m), 4,87 (2H, sa), 7,23-8,24 (6H, m)	104		FAB-EM 354 (M+H) ⁺
94		FAB-EM 353 (M+H) ⁺ 355 (M+H) ⁺	105		FAB-EM 423 (M+H) ⁺
95		GC-EM 336 M ⁺ 338 M ⁺	106		FAB-EM 423 (M+H) ⁺
96		FAB-EM 358 (M+H) ⁺	107		FAB-EM 324 (M+H) ⁺
97		FAB-EM 358 (M+H) ⁺	108		FAB-EM 354 (M+H) ⁺

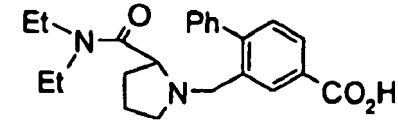
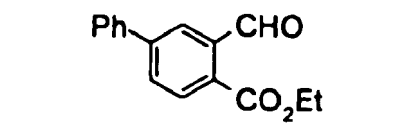
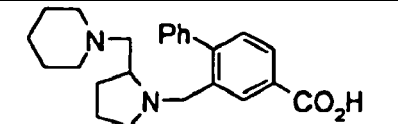
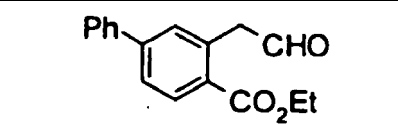
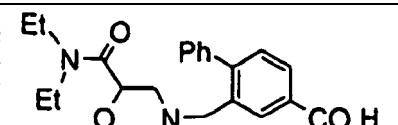
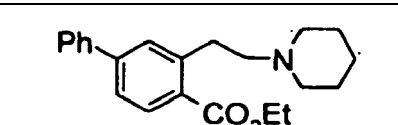
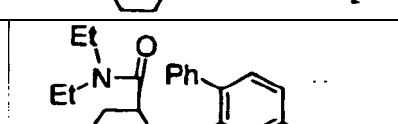
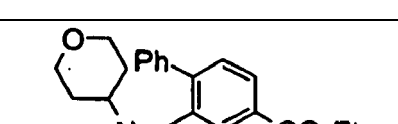
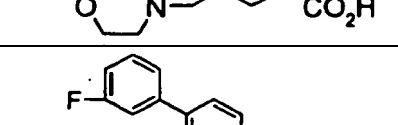
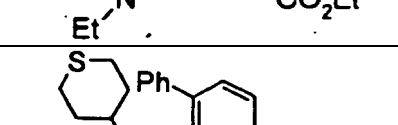
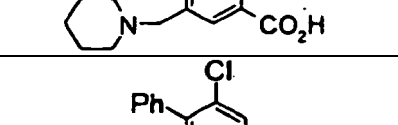
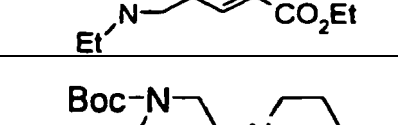
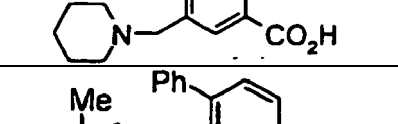
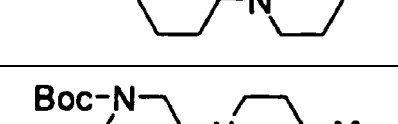
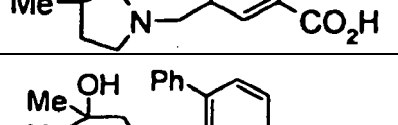
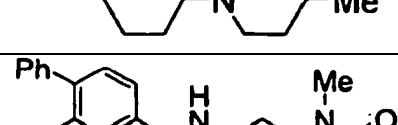
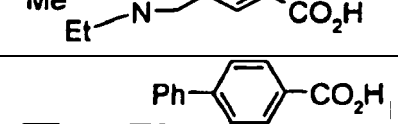
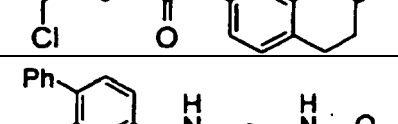
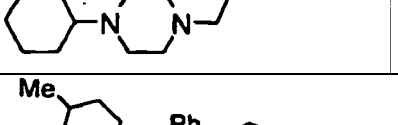
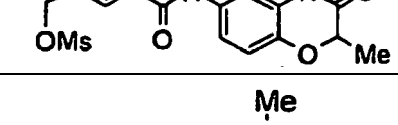
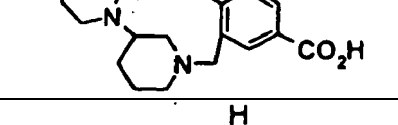
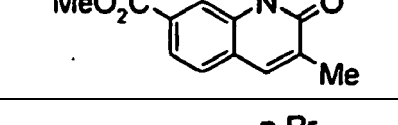
(Tabla 6)

Rf	Estructura (sal)	DATOS	Rf	Estructura (sal)	DATOS
109		FAB-EM 354 (M+H) ⁺	120		FAB-EM 338 (M+H) ⁺
110		FAB-EM 324 (M+H) ⁺	121		FAB-EM 356 (M+H) ⁺
111		FAB-EM 392 (M+H) ⁺	122		FAB-EM 407 (M+H) ⁺
112		FAB-EM 409 (M+H) ⁺	123		FAB-EM 421 (M+H) ⁺
113		FAB-EM 469 (M+H) ⁺	124		FAB-EM 397 (M+H) ⁺
114		FAB-EM 409 (M+H) ⁺	125		FAB-EM 282 M ⁻
115		FAB-EM 407 (M+H) ⁺	126		FAB-EM 218 (M+H) ⁺
116		FAB-EM 425 (M+H) ⁺	127		FAB-EM 234 (M+H) ⁺
117		FAB-EM 425 (M+H) ⁺	128		FAB-EM 220 (M+H) ⁺
118		FAB-EM 342 (M+H) ⁺	129		ESI-EM 245,247 (M+H) ⁺
119		FAB-EM 358 (M+H) ⁺	130		ESI-EM 201 (M+H) ⁺

(Tabla 7)

Rf	Estructura (sal)	DATOS	Rf	Estructura (sal)	DATOS
131		ESI-EM 185 (M+H) ⁺	142		FAB-EM 407 (M+H) ⁺
132		FAB-EM 310 (M+H) ⁺	143		FAB-EM 310 (M+H) ⁺
133		FAB-EM 330 (M+H) ⁺	144		FAB-EM 326 (M+H) ⁺
134		FAB-EM 330 (M+H) ⁺	145		FAB-EM 395 (M+H) ⁺
135		FAB-EM 364 (M+H) ⁺	146		FAB-EM 395 (M+H) ⁺
136		FAB-EM 302 (M+H) ⁺	147		FAB-EM 296 (M+H) ⁺
137		FAB-EM 321 (M+H) ⁺	148		FAB-EM 326 (M+H) ⁺
138		FAB-EM 340 (M+H) ⁺	149		FAB-EM 326 (M+H) ⁺
139		FAB-EM 356 (M+2H) ⁺	150		FAB-EM 296 (M+H) ⁺
140		FAB-EM 369 (M+H) ⁺	151		FAB-EM 364 (M+H) ⁺
141		FAB-EM 340 (M+H) ⁺	152		FAB-EM 381 (M+H) ⁺

(Tabla 8)

Rf	Estructura (sal)	DATOS	Rf	Estructura (sal)	DATOS
153		FAB-EM 381 (M+H) ⁺	164		FAB-EM 254 M ⁺
154		FAB-EM 379 (M+H) ⁺	165		FAB-EM 269 (M+H) ⁺
155		FAB-EM 397 (M+H) ⁺	166		FAB-EM 338 (M+H) ⁺
156		FAB-EM 397 (M+H) ⁺	167		FAB-EM 368 (M+H) ⁺
157		FAB-EM 314 (M+H) ⁺	168		FAB-EM 384 (M+H) ⁺
158		FAB-EM 330 (M+H) ⁺	169		FAB-EM 269 (M+H) ⁺
159		FAB-EM 310 (M+H) ⁺	170		FAB-EM 283 (M+H) ⁺
160		FAB-EM 328 (M+H) ⁺	171		ESI-EM 405 (M+H) ⁺
161		FAB-EM 379 (M+H) ⁺	172		FAB-EM 467 (M+H) ⁺
162		FAB-EM 393 (M+H) ⁺	173		FAB-EM 232 (M+H) ⁺
163		FAB-EM 198 M ⁺	174		FAB-EM 262 (M+H) ⁺

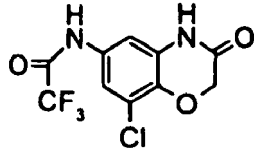
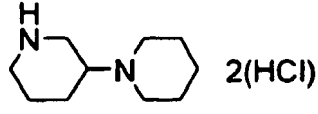
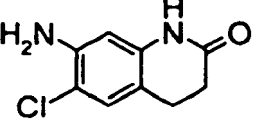
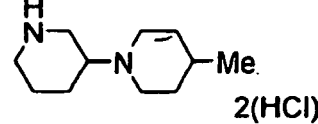
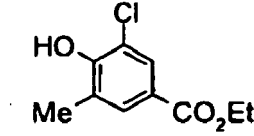
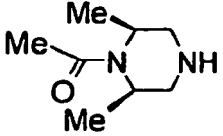
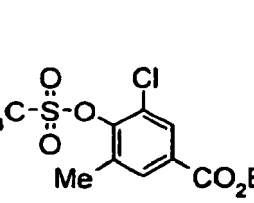
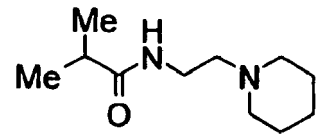
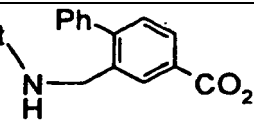
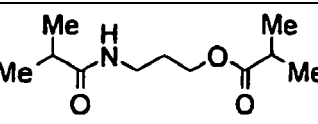
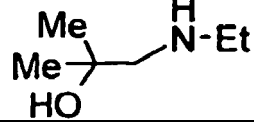
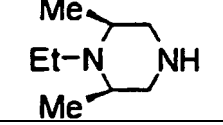

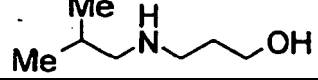
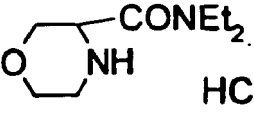
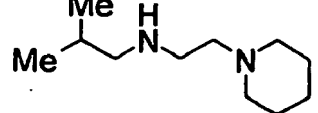
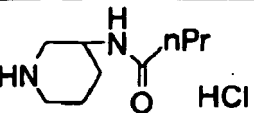
(Tabla 9)

Rf	Estructura (sal)	DATOS	Rf	Estructura (sal)	DATOS
175		FAB-EM 234 (M+H) ⁺	186		FAB-EM 294 (M+H) ⁺
176		ESI-EM 220 (M+H) ⁺	187		ESI-EM 217 (M+H) ⁺
177		ESI-EM 238 (M+H) ⁺	188		FAB-EM 162 (M+H) ⁺
178		ESI-EM 230 (M+H) ⁺	189		FAB-EM 218 (M+H) ⁺
179		ESI-EM 259, 261 (M+H) ⁺	190		FAB-EM 220 (M+H) ⁺
180		ESI-EM 199 (M+H) ⁺	191		ESI-EM 191 (M+H) ⁺
181		ESI-EM 206 (M+H) ⁺	192		ESI-EM 209 (M+H) ⁺
182		FAB-EM 177 (M+H) ⁺	193		FAB-EM 189 (M+H) ⁺
183		FAB-EM 179 (M+H) ⁺	194		FAB-EM 205 (M+H) ⁺
184		FAB-EM 179 (M+H) ⁺	195		ESI-EM 156 (M+H) ⁺
185		ESI-EM 281 (M+H) ⁺	196		ESI-EM 172 (M+H) ⁺

(Tabla 10)

Rf	Estructura (sal)	DATOS	Rf	Estructura (sal)	DATOS
197		ESI-EM 216, 218 (M+H) ⁺	208		EI-EM 174 M ⁺
198		EI-EM 190 M ⁺	209		ESI-EM 517 (M- H) ⁻
199		FAB- EM 175 (M+H) ⁺	210		FAB- EM 465 (M+H) ⁺
200		FAB- EM 287 (M+H) ⁺	211		ESI-EM 351 (M+H) ⁺
201		FAB- EM 287 (M+H) ⁺	212		ESI-EM 144 (M+H) ⁺
202		FAB- EM 271 (M+H) ⁺	213		FAB- EM 229 (M+H) ⁺
203		FAB- EM 389 (M+H) ⁺	214		EI-EM 198 M ⁺
204		FAB- EM 203 (M+H) ⁺	215		FAB- EM 236 (M+H) ⁺
205		FAB- EM 165 (M+H) ⁺	216		FAB- EM 285 (M+H) ⁺
206		EI-EM 216 M ⁺	217		FAB- EM 271 (M+H) ⁺
207		EI-EM 160 M ⁺	218		FAB- EM 261 (M+H) ⁺

(Tabla 11)

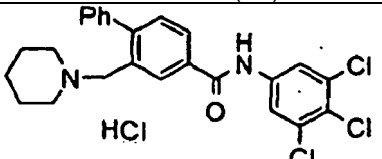
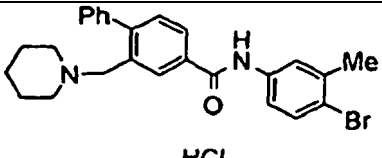
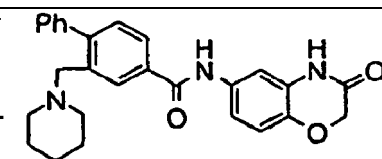
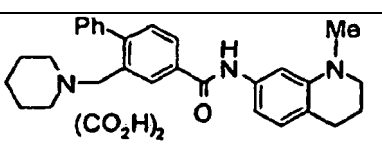
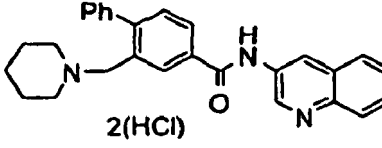
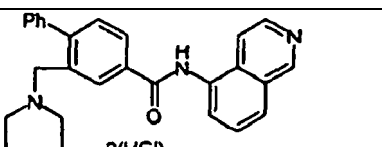
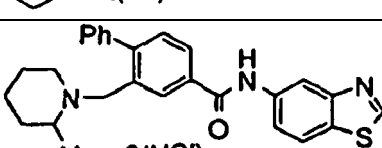
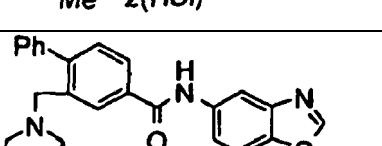
Rf	Estructura (sal)	DATOS	Rf	Estructura (sal)	DATOS
219		FAB-EM 293 (M-H) ⁻	228	 2(HCl)	FAB-EM 169 (M+H) ⁺
220		EI-EM 196 M ⁺	229	 Me. 2(HCl)	EI-EM 182 M ⁺
221		FAB-EM 215 (M+H) ⁺	230		CG-EM 156 M ⁺
222		RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,33 (3H, t, J=5,1Hz), 2,47 (3H, s), 4,35 (2H, c, J=5,1Hz), 8,03 (1H, s), 8,04 (1H, s)	231		FAB-EM 199 (M+H) ⁺
223		FAB-EM 284 (M+H) ⁺	232		FAB-EM 216 (M+H) ⁺
224		FAB-EM 118 (M+H) ⁺	233		CG-EM 142 M ⁺
225		FAB-EM 187 (M+H) ⁺	234		FAB-EM 132 (M+H) ⁺
226		FAB-EM 187 (M+H) ⁺	235		CL-EM 185 (M+H) ⁺
227		FAB-EM 171 (M+H) ⁺			

(Tabla 12)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
*1		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,53-1,63(3H,m), 1,75-1,91(2H,m), 2,54-2,65(2H,m), 3,16-3,25(2H,m), 3,76(3H,s), 4,37(2H,d,J=5,1 Hz), 6,70(1H,dd,J=8,3,2,0Hz), 7,26(1H,t,J=8,2Hz), 7,37-7,43(2H,m), 7,45-7,58(5H,m), 7,63-7,67(1H,m), 8,02(1H,d,J=7,8Hz), 8,70-8,75(1H,m), 10,22(1H,sa), 10,58(1H,s). FAB-EM: 401(M+H) ⁺
*2		RMN: δ 1,35-1,49(1H,m), 1,64-1,72(1H,m), 1,75-1,85(4H,m), 2,93-3,06(2H,m), 3,36-3,42(2H,m), 4,47(2H,d,J=5,2Hz), 6,53-6,59(1H,m), 7,11-7,17(2H,m), 7,34(1H,s), 7,43-7,48(1H,m), 7,51-7,57(2H,m), 7,83-8,89(3H, m), 7,91-7,95(1H,m), 8,25(1H,s), 9,52(1H,s), 10,04(1H,sa), 10,56(1H,s). FAB-EM: 387(M+H) ⁺
*3		RMN: δ 2,79(3H,s), 2,80(3H,s), 4,43(2H,d,J=5,4Hz), 6,54-6,60(1H,m), 7,11-7,21(2H,m), 7,33(1H,s), 7,43-7,48(1H,m), 7,51-7,56(2H,m), 7,84-7,96(4H,m), 8,20(1H, d,J=1,5Hz), 9,56(1H,s), 10,18(1H,sa), 10,60(1H,s). FAB-EM: 347(M+H) ⁺
*4		RMN: δ 1,19-1,34(1H,m), 1,52-1,63(3H,m), 1,73-1,88(2H,m), 2,53-2,64(2H,m), 3,18-3,24(2H,m), 4,37(2H,d,J=5,4Hz), 6,50-6,55(1H,m), 7,13(1H,t,J=8,1Hz), 7,29-7,33(1H,m), 7,37-7,42(2H,m), 7,44-7,56(5H,m), 8,02(1H,dd,J=8,1,1,7Hz), 8,67(1H,d,J=1,7Hz), 9,45(1H,s), 10,19(1H,sa), 10,44(1H,s). FAB-EM: 387(M+H) ⁺
*5		RMN: δ 2,55(6H,s), 4,38(2H,s), 6,49-6,56(1H,m), 7,13(1H,t,J=8,3Hz), 7,28(1H,d,J=8,3Hz), 7,39(2H,d,J=7,8Hz), 7,43-7,57(5H,m), 8,03(1 H,d,J=8,3Hz), 8,54(1H,s), 9,54(1H,s), 10,32(1H,s), 10,36(1H,sa). FAB-EM: 347(M+H) ⁺
*6		RMN: δ 1,26-1,42(1H,m), 1,61-1,79(5H,m), 2,72-2,85(2H,m), 3,04-3,13(2H,m), 3,22-3,36(4H,m), 7,39-7,45(3H,m), 7,45-7,50(1H,m), 7,45-7,56(2H,m), 7,90-8,01 (2 H,m), 8,10-8,16(2H,m), 8,70(1 H,d,J=1,9Hz), 9,40(1H,s), 9,97(1H,sa), 10,69(1H,s). FAB-EM: 442(M+H) ⁺
*7		RMN: δ 1,20-1,33(1H,m), 1,52-1,65(3H,m), 1,74-1,93(2 H,m), 2,54-2,68(2H,m), 3,18-3,28(2H,m), 4,41(2H,d,J=5,4Hz), 7,42(2H,d,J=6,8Hz), 7,46-7,58(4H,m), 8,02-8,10(2H,m), 8,15(1H,d,J=8,8Hz), 8,79(2H,s), 9,42(1H,s), 10,20(1H,sa), 10,88(1H,sa). FAB-EM: 428(M+H) ⁺
*8		RMN: δ 1,20-1,34(1H,m), 1,52-1,66(3H,m), 1,81-1,97(2 H,m), 2,55-2,68(2H,m), 2,81(3H,m), 3,17-3,30(2H,m), 4,39(2H,d,J=4,8Hz), 7,41(2H,d,J=7,4Hz), 7,46-7,58(4 H,m), 8,01 (2H,s), 8,04(1H,d,J=7,8Hz), 8,63(1H,s), 8,85(1H,s), 10,39(1H,sa), 10,87(1H,s). FAB-EM: 442(M+H) ⁺
*9		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,62(3H,m), 1,78-1,92(2H,m), 2,53-2,64(2H,m), 2,90(6H,s), 3,17-3,26(2H,m), 4,37(2H,d,J=5,4Hz), 6,50(1H,dd,J=8,3,1,9Hz), 7,15(1H,t,J=8,3Hz), 7,33-7,43(4H,m), 7,45-7,56(4H,m), 8,01(1 H,dd,J=8,3,2,0Hz), 8,74-8,76(1H,m), 10,34(1H,sa), 10,40(1H,s). FAB-EM: 414(M+H) ⁺

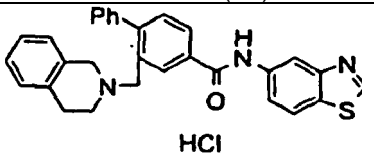
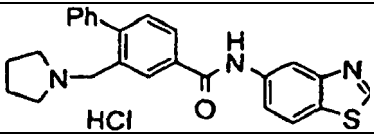
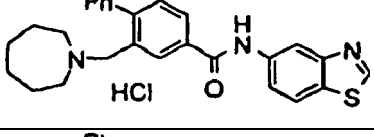
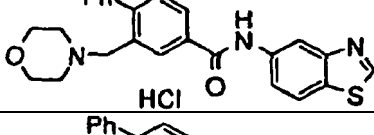
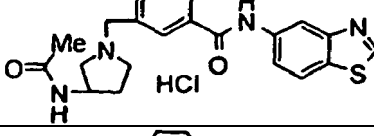
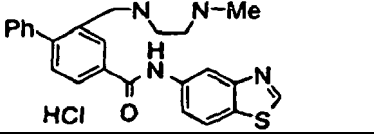
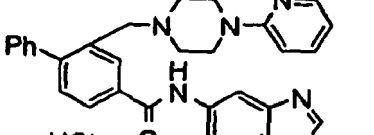
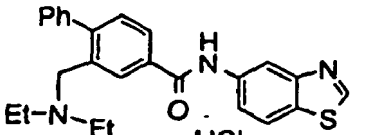
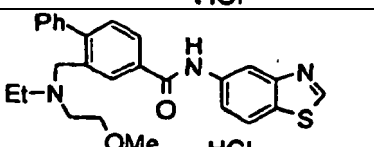
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 13)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
*10	 HCl	RMN: δ 1,20-1,38(1H,m), 1,52-1,68(3H,m), 1,78-1,96(2H,m), 2,55-2,70(2H,m), 3,18-3,28(2H,m), 4,38(2H,d,J=4,4Hz), 7,39(2H,d,J=7,4Hz), 7,45-7,60(5H,m), 8,02(1H,d,J=7,8Hz), 8,33(2H,s), 8,78(1H,s), 10,07(1H,s). FAB-EM: 473(M+H) ⁺
*11	 HCl	RMN: δ 1,20-1,33(1H,m), 1,53-1,63(3H,m), 1,75-1,90(2H,m), 2,35(3H,s), 2,52-2,66(2H,m), 3,15-3,25(2H,m), 4,37(2H,d,J=6,6Hz), 7,37-7,42(2H,m), 7,46-7,58(5H,m), 7,76(1H,dd,J=8,8,2,5Hz), 7,97(1H,d,J=2,5Hz), 8,01(1H,dd,J=8,3,1,9Hz), 8,72(1H,d,J=1,9Hz), 10,17(1H,s), 10,69(1H,s). FAB-EM: 463(M+H) ⁺
12	 HCl	RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,53-1,63(3H,m), 1,70-1,85(2H,m), 2,53-2,65(2H,m), 3,16-3,24(2H,m), 4,37(2H,d,J=5,3Hz), 4,55(2H,s), 6,94(1H,d,J=8,8Hz), 7,35(1H,dd,J=8,6,2,3Hz), 7,38-7,42(2H,m), 7,46-7,57(4 H,m), 7,68(1H,d,J=2,4Hz), 8,02(1H,dd,J=8,1,1,7Hz), 8,64(1H,d,J=1,7Hz), 10,04(1H,sa), 10,52(1H,s), 10,81(1H,s). FAB-EM: 442(M+H) ⁺
*13	 (CO ₂ H) ₂	RMN: δ 1,33-1,45(2H,a), 1,46-1,57(4H,m), 1,84-1,93(2H,m), 2,43-2,69(7H,m), 2,84(3H,s), 3,19(2H,t,J=5,6Hz), 3,94(2H,sa), 6,85(1H,d,J=8,3Hz), 7,01-7,08(2H,m), 7,39-7,54(6H,m), 8,02(1H,d,J=7,3Hz), 8,21(1H,s), 10,05(1H,s). FAB-EM: 440(M+H) ⁺
*14	 2(HCl)	RMN: δ 1,20-1,36(1H,m), 1,52-1,66(3H,m), 1,81-1,97(2H,m), 2,58-2,70(2H,m), 3,18-3,31(2H,m), 4,42(2H,d,J=5,3Hz), 7,39-7,46(2H,m), 7,47-7,59(4H,m), 7,73(1H,t,J=7,8Hz), 7,82(1H,t,J=7,8Hz), 8,07-8,17(3 H,m), 8,90(1H,s), 9,20(1H,s), 9,57(1H,s), 10,21 (1H, sa), 11,43(1H,s). FAB-EM: 422(M+H) ⁺
*15	 2(HCl)	RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,65(3H,m), 1,76-1,92(2H,m), 2,56-2,68(2H,m), 3,18-3,28(2H,m), 4,41(2H,d,J=4,9Hz), 7,41-7,46(2H,m), 7,48-7,60(4H,m), 7,85-7,93(1H,m), 8,00(1H,d,J=7,3Hz), 8,02-8,22(3H, m), 8,93(1H,s), 9,10-9,18(1H,m), 9,21(1H,d,J=3,9Hz), 10,34(1H,sa), 11,12(1H,s). FAB-EM: 422(M+H) ⁺
*16	 Me 2(HCl)	RMN: δ 1,03-1,95(6H,m), 2,21-2,74(1H,m), 2,96-3,04(1H,m), 3,18-3,50(1H,m), 3,96-4,05(1H,m), 4,10-4,40(2H,a), 4,91-4,99(1H,m), 7,39-7,59(6H,m), 8,08(2H,d,J=8,3Hz), 8,15(1H,d,J=8,8Hz), 8,79(2H,sa), 9,41(1H,s), 10,00(1H,a), 10,26(1H,a), 10,89(1H, s,). FAB-EM: 442(M+H) ⁺
17	 HCl	RMN: δ 1,95-2,09(1H,m), 2,32-2,52(1 H,m), 2,86-2,99(1H,m), 3,24-3,38(2H,m), 3,56-3,68(1H,m), 4,49(2H,d,J=5,4Hz), 5,45-5,55(1H,m), 5,70-5,80(1H,m), 7,39-7,58(6H,m), 8,02(1H,d,J=8,8,2,0Hz), 8,10(1H,dd,J=7,8,1,5Hz), 8,16(1H,d,J=8,3Hz), 8,70-8,80(2H, m), 9,41 (1H,s), 10,55(1H,sa), 10,81 (1H,s). FAB-EM:426(M+H) []

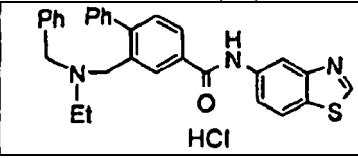
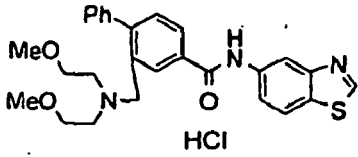
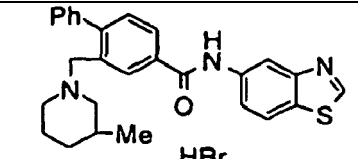
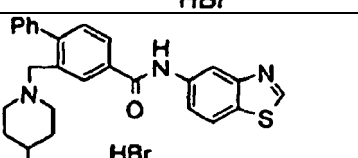
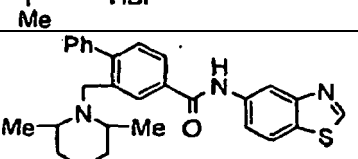
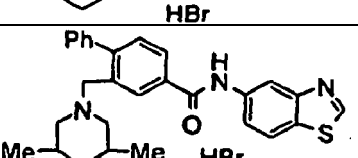
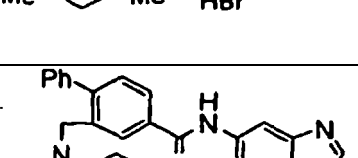
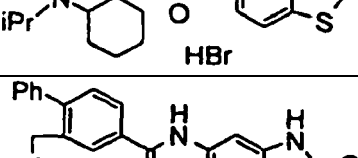
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 14)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
*18	 HCl	RMN: δ 2,75-2,85(1H,m), 3,07-3,26(2H,m), 3,47-3,59(1H,m), 3,98-4,08(1H,m), 4,27-4,36(1H,m), 4,52-4,64(2H,sa), 7,08(1H,d,J=7,3Hz), 7,13(1H,d,J =7,4Hz), 7,15-7,25(2H,m), 7,53(5H,m), 7,56(1H,d,J=8,3Hz), 7,97(1H,d,J=8,8Hz), 8,14(2H,d,J=8,8Hz), 8,73(2H,s), 9,40(1H,s), 10,77(2H,sa). FAB-EM: 476(M+H) ⁺
*19	 HCl	RMN: δ 1,72-1,91(4H,m), 2,70-2,82(2H,m), 3,33-3,42(2H,m), 4,48(2H,d,J=5,9Hz), 7,39-7,58(6H,m), 8,03-8,11(2H,m), 8,15(1H,d,J=8,8Hz), 8,74-8,82(2H,m), 9,42(1H,s), 10,78-10,89(2H,m). FAB-EM: 414(M+H) ⁺
*20	 HCl	RMN: δ 1,35-1,59(6H,m), 1,60-1,73(2H,m), 2,79-2,90(2H,m), 3,20-3,32(2H,m), 4,42(2H,d,J=5,4Hz), 7,38-7,44,(2H,m), 7,47-7,58(4H,m), 8,03-8,11(2H, m), 8,16(1H,d,J=8,8Hz), 8,79(2H,s), 9,41(1H,s), 10,36(1H,a), 10,83(1H,s). FAB-EM: 442(M+H) ⁺
*21	 HCl	RMN: δ 2,73-2,90(2H,m), 3,25(2H,d,J=12,3Hz), 3,72-3,94(4H,m), 4,00-4,60(2H,m), 7,36-7,58(6H,m), 8,01-8,11(2H,m), 8,15(1H,d,J=8,8Hz), 8,72-8,82(2H,m), 9,41(1H,s), 10,74-10,89(2H,m). FAB-EM :430(M+H) ⁺
*22	 HCl	RMN: δ 1,69-1,84(4H,m), 2,08-2,20(1H,m), 2,48-2,72(1H,m), 2,76-2,98(1H,m), 3,06-3,30(1H,m), 3,42-3,71(1H,m), 3,30-4,60(3H,m), 7,38-7,58(6H,m), 8,00-8,30(4H,m), 8,69(1H,d,J=9,8Hz), 8,77(1H,d,J=1,4Hz), 9,42(1H,s), 10,66-10,95(2H,m). FAB-EM: 471(M+H) ⁺
*23	 HCl	RMN: δ 2,75(3H,m), 3,00-4,40(10H,m), 7,40-7,58(6H,m), 7,95-8,08(2H,m), 8,15(1H,d,J=8,8Hz), 8,49(1H,sa), 8,73(1H,s), 9,41(1H,s), 10,68(1H,s). FAB-EM: 443(M+H) ⁺
*24	 HCl	RMN: δ 3,33-3,50(2H,m), 3,54-3,80(2H,m), 4,25-4,40(2H,m), 4,49(2H,d,J=5,4Hz), 4,52(2H,s), 6,82-6,92(1H,m), 7,06-7,18(1H,m), 7,38-7,57(6H,m), 7,77-7,90(1H,m), 8,03-8,12(3H,m), 8,16(1H,d,J=8,8Hz), 8,78-8,88(2H,m), 9,42(1H,s), 10,86(1H,s), 11,10(1H,sa). FAB-EM: 506(M+H) ⁺
*25	 HCl	RMN: δ 0,99(6H,t,J=7,3Hz), 2,76-2,89(2H,m), 2,97-3,10(2H,m), 4,43(2H,d,J=5,3Hz), 7,42-7,59(6H,m), 8,04-8,11(2H,m), 8,15(1H,d,J=8,8Hz), 8,74-8,81 (2H,m), 9,41(1H,s), 10,30(1H,sa), 10,89(1H,s). FAB-EM: 416(M+H) ⁺
*26	 HCl	RMN: δ 1,00(3H,t,J=7,3Hz), 2,78-3,28(7H,m), 3,57-3,63(2H,m), 4,44-4,60(2H,m), 7,39-7,59(6H,m), 8,04-8,11(2H,m), 8,15(1H,d,J=8,8Hz), 8,76-8,81(2H,M), 9,42(1H,s), 10,44(1H,sa), 10,87(1H,s). FAB-EM: 446(M+H) ⁺

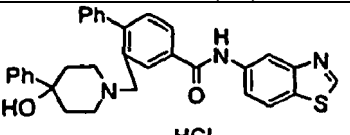
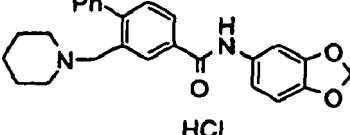
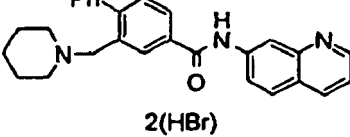
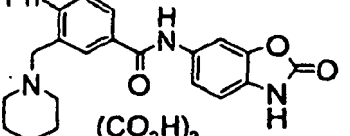
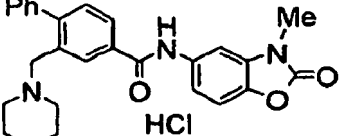
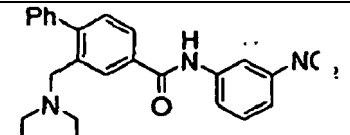
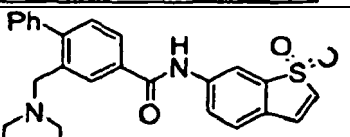
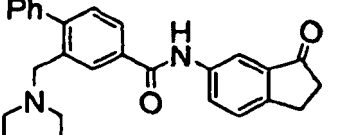
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 15)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
*27		RMN: δ 1,01(3H,t,J=7,3Hz), 2,60-2,78(1H,m), 2,79-2,92(1H,m), 4,20-4,60(4H,m), 7,35-7,62(11H,m), 8,04-8,11(2H,m), 8,17(1H,d,J=8,8Hz), 8,73(1H,d,J=1,4Hz), 8,80(1H,d,J=1,9Hz), 9,42(1H,s), 10,66(1H, sa), 10,90(1H,s). FAB-EM: 478(M+H) ⁺
*28		RMN: δ 3,11-3,22(10H,m), 3,50-3,63(4H,m), 4,60(2H,d,J=4,9Hz), 7,38-7,60(6H,m), 8,04(1H,dd,J=8,8,1,9Hz), 8,11(1H,dd,J=7,8,2,0Hz), 8,16(1H,d,J=8,8 Hz), 8,70-8,80(2H,m), 9,42(1H,s), 10,33(1H,sa), 10,82(1H,s). FAB-EM: 476(M+H) ⁺
*29		RMN: δ 0,67-0,80(3H,m), 0,91-1,03(1H,m), 1,40-1,78(3H,m), 1,80-1,95(1H,m), 2,18-2,30(1H,m), 2,53-3,30(2H,m), 4,33-4,60(2H,m), 7,40-7,44(2H,m), 7,46-7,59(5H,m), 7,97(1H,dd,J=8,8,1,9Hz), 8,13-8,19(2H,m), 8,57(1H,s), 8,73(1H,d,J=2,0Hz), 9,43(2H,s), 10,63-10,67(1H,m). FAB-EM: 442(M+H) ⁺
*30		RMN: δ 0,70-0,86(3H,m), 1,30-1,72(5H,m), 2,57-2,0(1,5H,m), 2,88-3,04(0,5H,m), 3,20-3,29(2H,m), 4,37-4,59(2H,m), 7,39-7,60(6H,m), 7,93(1H,d,J=8,3Hz), 8,14-8,19(2H,m), 8,50(1H,s), 8,71(1H,s), 9,21(0,8H,sa), 9,42(1H,m), 9,52(0,2H,sa), 10,63-10,67(1H,m). FAB-EM: 442(M+H) ⁺
*31		RMN: δ 1,04-1,23(7H,m), 1,33-1,80(5H,m), 3,23-3,41(1H,m), 3,41-3,56(1H,m), 4,41(1,1H,s), 4,64(0,9H,s), 7,43-7,64(6H,m), 7,90-7,97(1H,m), 8,10-8,19(2H,m), 8,71(1H,s), 8,47(0,4H,sa), 8,71(1H,s), 9,32(0,6H,sa), 9,42(1H,s), 10,68-10,77(1H,m). FAB-EM: 456(M+H) ⁺
*32		RMN: δ 0,63-0,80(7H,m), 1,07-1,19(0,2H,a), 1,41-1,48(0,2H,m), 1,58-1,67(0,8H,m), 1,76-1,91(1,8H,a), 2,09-2,21(2H,m), 2,87-2,94(0,2H,m), 3,02-3,16(1,8H,m), 4,42(1,8H,d,J=5,4Hz), 4,56-4,61(0,2H,m), 7,40-7,45(2H,m), 7,47-7,60(4H,m), 7,91(1H,dd,J=8,8,2,0Hz), 8,14-8,21(2H,m), 8,44-8,50(1H,m), 8,70(1H,d,J=2,0Hz), 8,32-8,46(1,8H,m), 9,80(0,2 H,sa), 10,64(1H,s). FAB-EM: 456(M+H) ⁺
*33		RMN: δ 0,92-1,24(10H,m), 1,26-1,56(3H,m), 1,62-1,74(3H,sa), 1,81-1,91(1H,m), 3,13-3,23(1H,m), 3,58-3,68(1H,m), 4,41-4,57(2H,m), 7,45-7,50(2H,m), 7,50-7,62(4H,m), 7,95(1H,d,J=8,8Hz), 8,13-8,18(2H,m), 8,36(1H,s), 8,44(1H,sa), 8,72(1H,d,J=1,9Hz), 9,42(1H,s), 10,74(1H,s). FAB-EM: 484(M+H) ⁺
*34		RMN: δ 1,24-1,32(1H,m), 1,54-1,62(3H,m), 1,74-1,88(2H,m), 2,48-2,52(2H,m), 3,18-3,24(2H,m), 4,37 (2H,d,J=5,4Hz), 7,28(1H,d,J=8,8Hz), 7,38-7,43(2H,m), 7,46-7,57(4H,m), 7,58-7,62(1H,m), 7,87(1H,s), 8,02(1H,dd,H=7,8,1,4Hz), 8,69-8,72(1H,m), 10,11(1H,sa), 10,66(1H,s), 11,68(1H,s). FAB-EM: 428 (M+H) ⁺

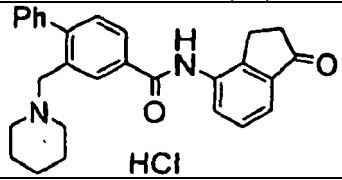
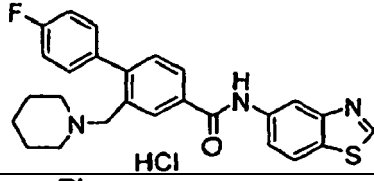
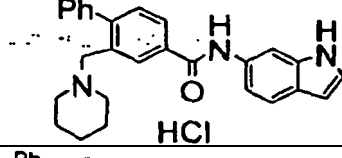
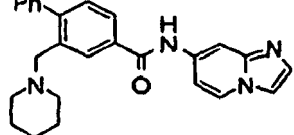
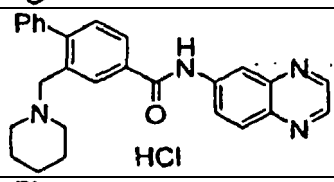
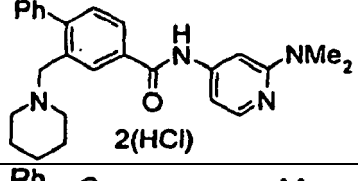
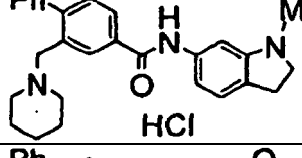
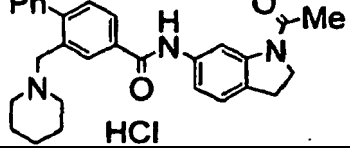
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 16)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
*35	 HCl	RMN: δ 1,60-1,73(2H,m), 2,50-2,63(2H,m), 2,86-3,02(2H,m), 3,21-3,40(2H,m), 4,44-4,74(2H,m), 5,28-5,45(1H,m), 7,00-7,61(1H,m), 8,01-8,19(3H,m), 8,70-6,85(2H,m), 9,42(1H,s), 10,40-10,72(1H,m), 10,75-10,96(1H,m). FAB-EM: 520(M+H) ⁺
*36	 HCl	RMN: δ 1,20-1,34(1H,m), 1,52-1,63(3H,m), 1,73-1,89(2H,m), 2,53-2,65(2H,m), 3,17-3,24(2H,m), 4,37(2H,d,J=4,9Hz), 6,02(2H,s), 6,92(1 H,d,J=8,3Hz), 7,36-7,42(3H,m), 7,45-7,56(5H,m), 8,00(1H,d,J=8,3Hz), 8,70(1H,s), 10,14(1H,sa), 10,52(1H,s). FAB-EM: 415(M+H) ⁺
*37	 2(HBr)	RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,54-1,67(5H,m), 2,52-2,69(2H,m), 3,16-3,26(2H,m), 4,41(2H,d,J=5,4Hz), 7,40-7,45(2H,m), 7,49-7,60(4H,m), 7,78(1H,sa), 8,12-8,27(3H,m), 8,48(1H,s), 8,80(1H,sa), 8,91(1H,s), 9,10(1H,s), 9,22(1H,sa), 11,03(1H,s). FAB-EM: 422(M+H) ⁺
*38	 (CO ₂ H) ₂	RMN: δ 1,30-1,40(2H,m), 1,42-1,56(4H,m), 3,30-3,80(6H,m), 7,09(1H,d,J=7,7Hz), 7,40-7,52(7H,m), 7,85(1H,d,J=2,0Hz), 7,94-8,00(1H,m), 8,15(1H,sa), 10,38(1H,s), 11,60(1H,s). FAB-EM: 428(M+H) ⁺
*39	 HCl	RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,53-1,63(3H,m), 1,74-1,90(2H,m), 2,54-2,66(2H,m), 3,18-3,24(2H,m), 3,33(3H,s), 4,38(2H,d,J=5,4Hz), 7,34(1 H,d,J=8,8Hz), 7,38-7,42(2H,m), 7,46-7,57(4H,m), 7,63(1H,dd,J=8,8,1,9Hz), 7,94(1H,d,J=1,5Hz), 8,03(1H,dd,J=8,8,1,4Hz), 8,74(1H,s), 10,17(1H,sa), 10,74(1H,s). FAB-EM: 442(M+H) ⁺
*40	 HCl	RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,53-1,65(3H,m), 1,72-1,88(2H,m), 2,56-2,69(2H,m), 3,19-3,25(2H,m), 4,39(2H,d,J=5,4Hz), 7,38-7,44(2H,m), 7,47-7,58(4H,m), 7,69(1H,t,J=8,3Hz), 7,96-8,02(1H,m), 8,04-8,11(1H,m), 8,35(1H,d,J=7,8Hz), 8,71(1H,s), 8,95(1H,d,J=2,0Hz), 9,96(1H,sa), 11,11(1H,s). FAB-EM: 416(M+H) ⁺
*41	 HBr	RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,66(5H,m), 2,55-2,68(2H,m), 3,17-3,24(2H,m), 4,39(2H,d,J=4,9Hz), 7,33(1H,d,J=6,8Hz), 7,39-7,44(2H,m), 7,48-7,58(4H, m), 7,61-7,66(2H,m), 8,04-8,09(1H,m), 8,12-8,17(1H,m), 8,34(1H,s), 8,43(1H,s), 9,20(1H,sa), 10,85(1H,s). FAB-EM: 459(M+H) ⁺
*43	 HCl	RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,56-1,64(3H,m), 1,72-1,86(2H,m), 2,54-2,63(2H,m), 2,68(2H,t,J=5,4Hz), 3,09(2H,t,J=5,4Hz), 3,18-3,24(2H,m), 4,37(2H,d,J=5,4Hz), 7,38-7,45(2H,m), 7,46-7,57(4H,m), 7,59(1H,d,J=8,8Hz), 8,05(1H,dd,J=8,8, 2,0Hz), 8,16(1H,dd,J=8,8,2,0Hz), 8,29(1H,d,J=1,9Hz), 8,71(1H,d,J=1,4Hz), 0,06(1H,sa), 10,82(1H,s). FAB-EM: 425(M+H) ⁺

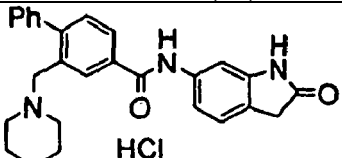
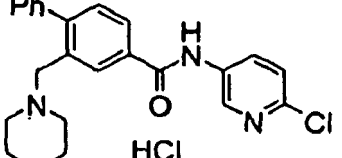
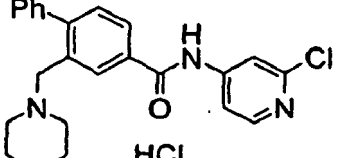
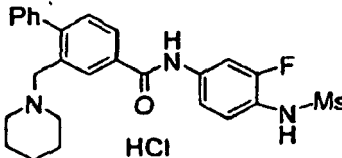
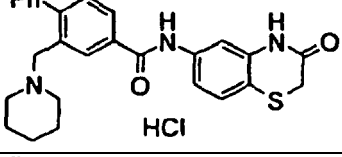
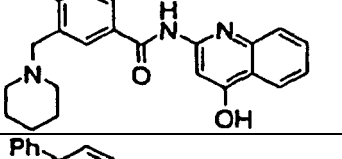
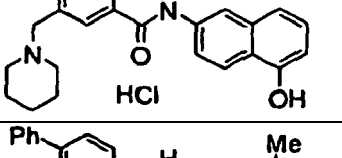
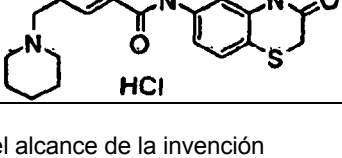
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 17)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
*43	 HCl	RMN: δ 1,20-1,33(1H,m), 1,53-1,63(3H,m), 1,72-1,86(2H,m), 2,54-2,63(2H,m), 2,66-2,69(2H,m), 3,17-3,24(4H,m), 4,38(2H,d,J=4,9Hz), 7,389-7,43(2 H,m), 7,47-7,57(6H,m), 7,87(1H,d,J=7,3Hz), 8,07(1H,dd,J=7,8,1,4Hz), 8,74(1H,s), 10,15(1H,sa), 10,48(1H,s). FAB-EM: 425(M+H) ⁺
*44	 HCl	RMN: δ 1,22-1,36(1H,m), 1,55-1,66(3H,m), 1,77-1,92(2H,m), 2,58-2,71(2H,m), 3,19-3,27(2H,m), 4,3 7(2H,d,J=5,4Hz), 7,33-7,41(2H,m), 7,43-7,52(3H,m), 8,03-8,09(2H,m), 8,15(1H,d,J=8,8Hz), 8,75-8,80(1H,m), 9,41(1H,s), 10,13(1H,sa), 10,88(1H,s). FAB-EM: 446(M+H) ⁺
*45	 HCl	RMN: δ 1,21-1,34(1H,m), 1,53-1,63(3H,m), 1,76-1,90(2H,m), 2,54-2,65(2H,m), 3,19-3,25(2H,m), 4,38(2H,d,J=4,9Hz), 6,37-6,41(1H,m), 7,28-7,57(9H,m), 8,00-8,07(1H,m), 8,21(1H,s), 8,74(1H,s), 10,29(1H,sa), 10,48(1H,s), 11,10(1H,s). FAB-EM: 410 (M+H) ⁺
*46	 HCl	RMN: δ 1,27-1,38(1H,m), 1,38-1,54(5H,m), 2,22(4H,sa), 3,33-3,42(2H,m), 7,23(1H,dd,J=7,5,2,3Hz), 7,34-7,54(7H,m), 7,84(1H,s), 7,88-7,96(1H, m), 8,06(1H,d,J=1,5Hz), 8,15(1H,s), 8,49(1H,d,J= 6,9Hz), 10,49(1H,s). FAB-EM: 411(M+H) ⁺
*47	 HCl	RMN: δ 1,21-1,35(1H,m), 1,54-1,64(3H,m), 1,77-1,92(2H,m), 2,56-2,68(2H,m), 3,17-3,29(2H,m), 4,41(2H,d,J=4,9Hz), 7,38-7,45(2H,m), 7,47-7,58(4 H,m), 8,05-8,15(2H,m), 8,39-8,46(1H,m), 8,79-8,84(2H,m), 8,86(1H,d,J=2,0Hz), 8,93(1H,d,J=2,0Hz), 10,17(1H,sa), 11,15(1H,s). FAB-EM: 423(M+H) ⁺
*48	 2(HCl)	RMN: δ 1,20-1,36(1H,m), 1,52-1,65(3H,m), 1,79-1,96(2H,m), 2,55-2,70(2H,m), 3,18-3,37(8H,m), 4,39(2H,d,J=5,3Hz), 7,37-7,63(7H,m), 7,85(1H,s), 7,97-8,07(2H,m), 8,86(1H,d,J=1,5Hz), 10,14(1H,sa), 11,50(1H,s), 13,07(1H,sa). FAB-EM: 415(M+H) ⁺
*49	 HCl	RMN: δ 1,16-1,35(1H,m), 1,50-1,66(3H,m), 1,74-1,97(2H,m), 2,54-2,65(2H,m), 2,77(3H,s), 2,85-2,97(2H,m), 3,14-3,27(2H,m), 3,33-3,42(2H,m), 4,37(2H,d,J=4,4Hz), 7,09(1H,d,J=8,3Hz), 7,27-7,60(8H,m), 8,00(1H,d,J=8,3Hz), 8,72(H,s), 10,27(1H, sa), 10,46(1H,s). FAB-EM: 426(M+H) ⁺
*50	 HCl	RMN: δ 1,21-1,34(1H,m), 1,52-1,64(3H,m), 1,65-1,83(2H,m), 2,17(3H,s), 2,55-2,60(2H,m), 3,06-3,28(4H,m), 4,07-4,16(2H,m), 4,36(2H,d,J=4,8Hz), 7,20(1H,d,J=8,3Hz), 7,37-7,57(7H,m), 8,06(1H,d,J=7,9Hz), 8,57(2H,s), 9,93(1H,sa), 10,45(1H,s). FAB-EM: 454(M+H) ⁺

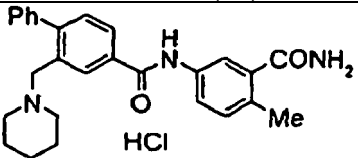
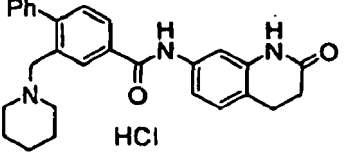
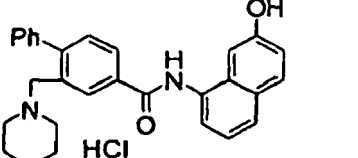
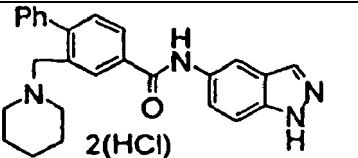
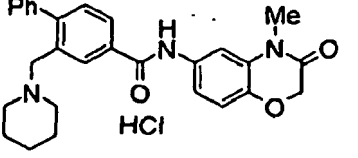
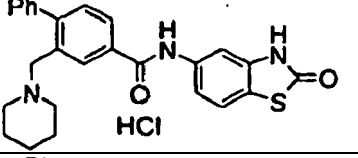
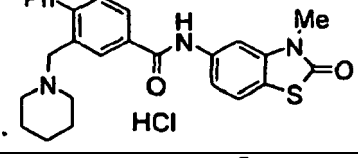
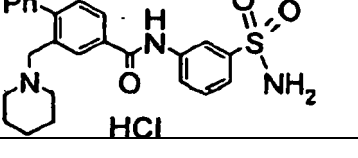
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 18)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
51		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,64(3H,m), 1,80-1,95(2H,m), 2,53-2,66(2H,m), 3,19-3,25(2H,m), 3,44(2H,s), 4,37(2H,d,J=5,4Hz), 7,15-7,19(1H,m), 7,38-7,41(2H,m), 7,45-7,56(5H,m), 7,68(1H,sa), 7,97-8,01(1H,m), 8,78(1H,s), 10,46(2H,m), 10,62(1H, s). FAB-EM: 426(M+H) ⁺
*52		RMN(300MHz,DMSO-d ₆): δ 1,20-1,37(1H,m), 1,52-1,65(3H,m), 1,77-1,95(2H,m), 2,54-2,69(2H,m), 3,17-3,28(2H,m), 4,39(2H,d,J=5,1Hz), 7,38-7,60(7H,m), 8,03(1H,dd,J=8,1,1,7Hz), 8,43(1H,dd,J=8,6,2,7Hz), 8,81(1H,d,J=1,5Hz), 9,02(1H,d,J=2,6Hz), 10,16(1H,sa), 11,10(1H,s). FAB-EM: 406(M+H) ⁺
*53		RMN: δ 1,20-1,32(1H,m), 1,53-1,63(3H,m), 1,78-1,90(2H,m), 2,58-2,63(2H,m), 3,18-3,26(2H,m), 4,38(2H,d,J=5,2Hz), 7,37-7,58(6H,m), 7,94-7,98(1H,m), 8,04(1H,dd,J=7,8,1,5Hz), 8,11(1H,d,J=2,3Hz), 8,35(1H,d,J=5,3Hz), 8,76(1H,s), 10,02(1H,sa), 11,26(1H,s). FAB-EM: 406(M+H) ⁺
*54		RMN: δ 1,20-1,36(1H,m), 1,52-1,64(3H,m), 1,77-1,93(2H,m), 2,54-2,68(2H,m), 3,02(3H,s), 3,16-3,28(2H,m), 4,38(2H,d,J=4,8Hz), 7,34-7,57(7H,m), 7,77(1H,dd,J=8,8,2,0Hz), 7,96-8,05(2H,m), 8,77(1H,s), 9,50(1H,s), 10,20(1H,sa), 10,89(1H,s). FAB-EM: 482(M+H) ⁺
*55		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,64(3H,m), 1,80-1,95(2H,m), 2,53-2,66(2H,m), 3,19-3,24(2H,m), 3,45(2H,s), 4,37(2H,d,J=5,4Hz), 7,28-7,32(1H,m), 7,38-7,41(2H,m), 7,45-7,56(5H,m), 7,84-7,85(1H,m), 7,98-8,02(1H,m), 8,74-8,77(1H,m), 10,37(1H,sa), 10,66(1H,s), 10,69(1H,s). FAB-EM: 458(M+H) ⁺
*56		RMN(CDCI ₃): δ 1,30-1,61(6H,m), 2,20-2,50(4H, m), 3,44(2H,s), 5,09(2H,sa), 6,86(1H,s), 7,21-7,62(8H,m), 7,71(1H,d,J=8,4Hz), 7,88(1H,d,J=8,3Hz), 8,19(1H,dd,J=8,1,1,8Hz), 8,51(1H,d,J=1,6Hz). FAB-EM: 438(M+H) ⁺
*57		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,64(3H,m), 1,77-1,94(2H,m); 2,53-2,68(2H,m), 3,10-3,40(2H,m), 4,39(2H,d,J=4,9Hz), 6,77-6,85(1H,m), 7,24-7,58(8H,m), 7,95(1H,dd,J=8,8,2,0Hz), 8,03-8,13(2H,m), 8,49(1H,d,J=2,0Hz), 8,79(1H,d,J=2,6Hz), 10,12(1H,s), 10,29(1H,sa), 10,78(1H,s). FAB-EM: 437(M+H) ⁺
*58		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,64(3H,m), 1,80-1,95(2H,m), 2,55-2,66(2H,m), 3,19-3,26(2H,m), 3,35(3H,s), 3,52(2H,s), 4,38(2H,d,J=4,8Hz), 7,38-7,42(3H,m), 7,46-7,56(4H,m), 7,74-7,79(1H,m), 7,98-8,04(2H,m), 8,78-8,82(1H,m), 10,25(1H,sa), 10,80-10,81(1H,m), FAB-EM: 472(M+H) ⁺

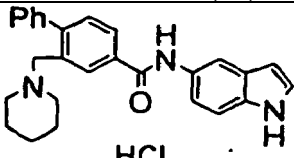
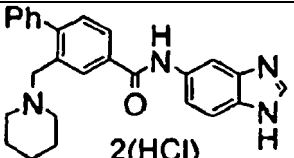
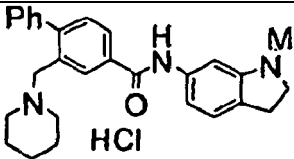
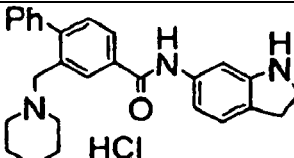
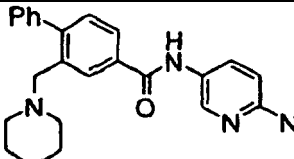
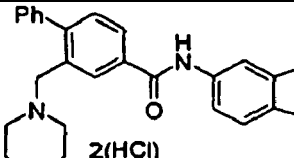
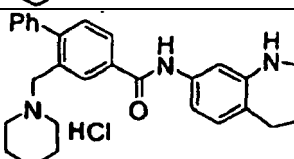
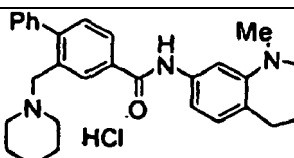
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 19)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
*59		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,64(3H,m), 1,80-1,95(2H,m), 2,33(3H,s), 2,54-2,64(2H,m), 3,17-3,26(2H,m), 4,37(2H,d,J=4,9Hz), 7,19-7,23(1H,m), 7,36-7,42(3H,m), 7,46-7,56(4H,m), 7,69(1H,sa), 7,84-7,88(1H,m), 7,98-8,02(2H,m), 8,77(1H,sa), 10,37,(1H, m), 10,66(1H,s). FAB-EM: 428(M+H) ⁺
60		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,64(3H,m), 1,76-1,90(2H,m), 2,42-2,48(2H,m), 2,54-2,64(2H,m), 2,81-2,87(2H,m), 3,17-3,24(2H,m), 4,37(2H,d,J=5,4Hz), 7,12-7,15(1H,m), 7,34-7,42(3H,m), 7,46-7,56(4H,m), 7,64-7,66(1H,m), 7,99-8,03(1H,m), 8,71-8,74(1H,m), 10,16(1H,s), 10,34(1H,sa), 10,55(1H,s). FAB-EM: 440(M+H) ⁺
*61		RMN: δ 1,27-1,52(6H,m), 2,16-2,34(4H,m), 3,39(2H,s), 7,11(1H,dd,J=8,8,1,9Hz), 7,22(1H,dd,J=2,0Hz), 7,28-7,52(8H,m), 7,75(1H,d,J=7,8Hz), 7,83(1H,d, J=8,8Hz), 8,06(1H,d,J=7,9Hz),8,17(1H,s), 9,75(1H,s), 10,32(1H,s). FAB-EM: 437(M+H) ⁺
*62		RMN: δ 1,20-1,30(1H,m), 1,54-1,64(3H,m), 1,84-1,97(2H,m), 2,54-2,66(2H,m), 3,16-3,28(2H,m), 4,39(2H,d,J=5,4Hz), 5,00(2H,sa), 7,38-7,57(7H,m), 7,87-8,93(1H,m), 8,00-8,05(1H,m), 8,07-8,10(1H,m), 8,4 2-8,45(1H,m), 8,82-8,87(1H,m), 10,49(1H,sa), 10,68(1H,s). FAB-EM: 411(M+H) ⁺
63		RMN: δ 1,21-1,37(1H,m), 1,50-1,66(3H,m), 1,77-1,95(2H,m), 2,55-2,67(2H,m), 3,18-3,30(2H,m), 3,28(3H,s), 4,39(2H,m), 4,65(2H,s), 7,01(1H,d,J=8,8Hz), 7,38-7,58(6H,m), 7,67(1H,dd,J=8,6,2,0Hz), 7,89(1H,d,J=2,2Hz), 7,99-8,06(1H,m), 8,77-8,81(1H,m), 10,24(1H,sa), 10,69(1H,s). FAB-EM: 456(M+H) ⁺
*64		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,64(3H,m), 1,76-1,92(2H,m), 2,54-2,65(2H,m), 3,18-3,26(2H,m), 4,38(2H,d,J=5,4Hz), 7,38-7,42(2H,m), 7,46-7,56(5H,m), 7,65-7,70(1H,m), 8,00-8,04(2H,m), 8,77(1H,s), 10,32(1H,s), 10,76(1H,s), 11,96(1H,sa). FAB-EM: 444(M+H) ⁺
*65		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,65(3H,m), 1,80-1,95(2H,m), 2,56-2,66(2H,m), 3,20-3,26(2H,m), 3,40(3H,s), 4,39(2H,d,J=5,4Hz), 7,38-7,42(2H,m), 7,46-7,56(4H,m), 7,60-7,64(1H,m), 7,80-7,86(1H,m), 8,01-8,05(1H,m), 8,07-8,10(1H,m),8,80-8,82(1H,m), 10,29(1H,s), 10,86(1H,s). FAB-EM: 458(M+H) ⁺
*66		RMN: δ 1,22-1,33(1H,m), 1,54-1,62(3H,m), 1,73-1,88(2H,m), 2,55-2,65(2H,m), 3,18-3,24(2H,m), 4,38(2H,d,J=4,9Hz), 7,36-7,43(3H,m), 7,48-7,61(7H,m), 8,10-8,05(2H,m), 8,56(1H,s), 8,74(1H,s), 10,19(1H,sa), 10,92(1H,s). FAB-EM: 450(M+H) ⁺

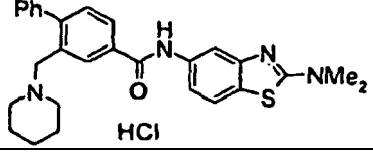
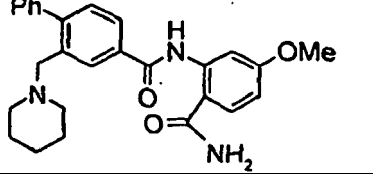
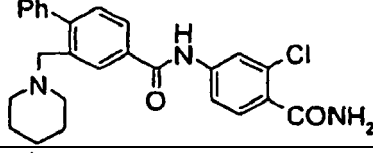
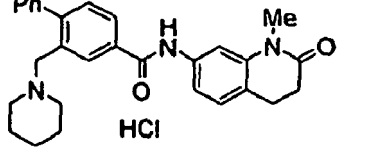
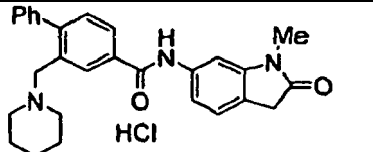
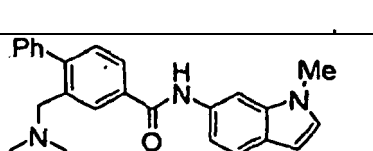
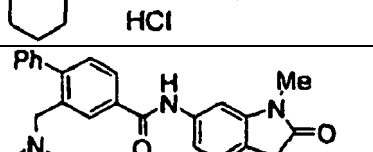
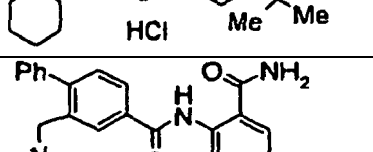
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 20)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
*67	 HCl	RMN: δ 1,21-1,34(1H,m), 1,52-1,64(3H,m), 1,75-1,92(2H,m), 2,53-2,65(2H,m), 3,16-3,26(2H,m), 4,38(2H,d,J=5,4Hz), 6,39-6,43(1H,m), 7,32-7,61 (9H,m), 8,01-8,06(1H,m), 8,15(1H,s), 8,75(1H,s), 10,32(1H,sa), 10,41(1H,s), 11,07(1H,s). FAB-EM: 410(M+H) ⁺
*68	 2(HCl)	RMN: δ 1,21-1,34(1H,m), 1,56-1,62(3H,m), 1,80-1,96(2H,m), 2,58-2,68(2H,m), 3,10-3,70(4H,m), 4,34-4,44(2H,m), 7,38-7,58(6H,m), 7,82-7,88(1H,m), 8,00-8,25(2H,m), 8,67(1H,s), 8,84-8,90(1H,m), 9,46-9,53(1H,m), 10,38(1H,sa), 11,06(1H,s). FAB-EM: 411 (M+H) ⁺
*69	 HCl	RMN: δ 1,19-1,35(1H,m), 1,52-1,63(3H,m), 1,72-1,89(2H,m), 2,55-2,63(2H,m), 3,02(3H,s), 3,07-3,11(2H,m), 3,18-3,22(2H,m), 3,92-4,00(2H,m), 4,37(2H,d,J=4,9Hz), 7,24(1H,d,J=8,3Hz), 7,36-7,59(7H,m), 8,00(1H,s), 8,04(1H,dd,J=8,3,1,5Hz), 8,70(1H,s), 10,19(1H,sa), 10,62(1H,s). FAB-EM: 490(M+H) ⁺
*70	 HCl	RMN: δ 1,19-1,36(1H,m), 1,51-1,64(3H,m), 1,79-1,96(2H,m), 2,54-2,66(2H,m), 3,14-3,24(4H,m), 3,71-3,75(2H,m), 4,38(2H,d,J=4,8Hz), 7,39-7,56(7H,m), 7,90(1H,d,J=8,3Hz), 8,02(1H,dd,J=7,8,1,5Hz), 8,14(1H,s), 8,81(1H,s), 10,32(1H,sa), 10,90(1H,s). FAB-EM: 412(M+H) ⁺
*71	 HCl	RMN(CDC ₃): δ 1,20-1,38(1H,m), 1,55-1,85(3H,m), 2,08-2,55(4H,m), 3,35-3,52(8H,m), 4,49(2H,d,J=5,1Hz), 6,77(1H,d,J=9,6Hz), 7,25-7,55(5H,m), 8,02(1H,dd,J=8,1,1,5Hz), 8,57(1H,dd,J=9,5,2,2Hz), 8,91(1H,s), 9,16(1H,d,J=2,2Hz), 10,50-10,72(2H,m). FAB-EM: 415(M+H) ⁺
*72	 2(HCl)	RMN: δ 1,20-1,33(1H,m), 1,53-1,64(3H,m), 1,80-1,95(2H,m), 2,55-2,68(2H,m), 3,18-3,30(2H,m), 4,40(2H,d,J=5,4Hz), 4,70(2H,sa), 7,38-7,58(6H,m), 7,94-8,17(3H,m), 8,63(1H,s), 8,82-8,86(1H,m), 10,37(1H,sa), 10,93(1H,s). FAB-EM: 412(M+H) ⁺
*73	 HCl	RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,53-1,63(3H,m), 1,75-1,90(2H,m), 2,05-2,20(4H,m), 2,54-2,70(4H,m), 3,15-3,26(2H,m), 4,37(2H,d,J=5,3Hz), 7,21-7,24(1H,m), 7,38-7,42(2H,m), 7,46-7,56(4H,m), 7,58-7,62(1H,m), 7,68-7,72(1H,m), 7,99-8,03(1H,m), 8,70-8,72(1H,m), 9,60(1H,s), 10,23(1H,s), 10,61(1H,s). FAB-EM: 454(M+H) ⁺
*74	 HCl	RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,53-1,63(3H,m), 1,80-1,95(2H,m), 2,00-2,10(2H,m), 2,14-2,22(2H,m), 2,55-2,66(4H,m), 3,18-3,25(5H,m), 4,37(2H,d,J=4,9Hz), 7,23-7,27(1H,m), 7,38-7,42(2H,m), 7,46-7,56(4H,m), 7,75-7,80(1H,m), 7,95-7,97(1H,m), 8,00-8,04(1H,m), 8,79(1H,sa), 10,27(1H,s), 10,72(1H,s). FAB-EM: 468(M+H) ⁺

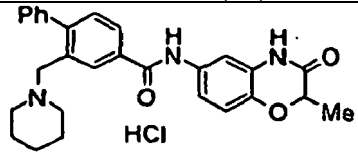
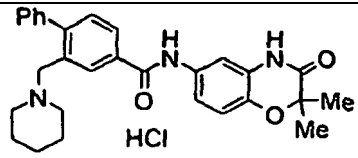
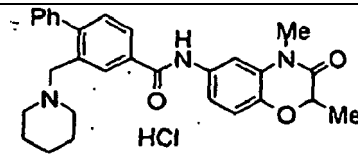
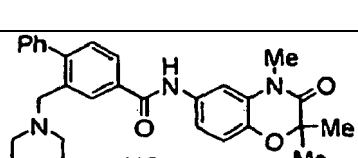
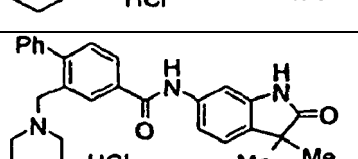
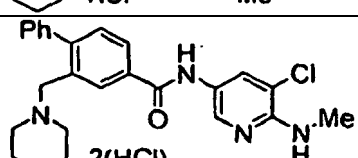
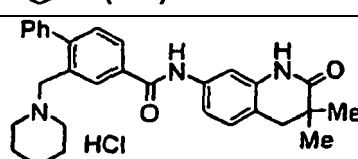
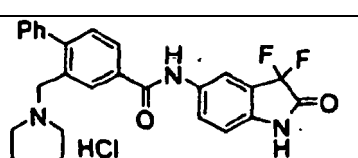
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 21)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
*75		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,65(3H,m), 1,80-1,95(2H,m), 2,54-2,66(2H,m), 3,15-3,30(8H,m), 4,39(2H,d,J=4,9Hz), 7,38-7,42(2H,m), 7,46-7,56(4H,m), 7,74-7,84(2H,m), 8,00-8,04(1H,m), 8,22-8,30(1H,m), 8,76-8,84(1H,m).10,31 (1H,s), 10,79(1H,s). FAB-EM: 471 (M+H) ⁺
*76		RMN: δ 1,36-1,39(2H,m), 1,42-1,51(4H,m), 2,19-2,30(4H,m), 3,38(2H,s), 3,86(3H,s), 6,75(1H,dd,J=8,8,2,4Hz), 7,38-7,49(6H,m), 7,65(1H,s), 7,85-7,89(1H,m), 7,91(1H,d,J=8,8Hz), 8,13(1H,d,J=1,5Hz), 8,27(1H,s), 8,45(1H,d,J=2,5Hz), 13,48(1H,s). FAB-EM: 444(M+H) ⁺
*77		RMN: δ 1,29-1,39(2H,m), 1,39-1,49(4H,m), 2,17-2,28(4H,m), 3,39(2H,s), 7,37-7,54(8H,m), 7,75-7,82(2H,m), 7,93(1H,d,J=7,9Hz), 8,01(1H,d,J=1,9Hz), 8,07(1H,s), 10,52(1H,s). FAB-EM: 448(M+H) ⁺
78		RMN: δ 1,26-1,35(1H,m), 1,52-1,64(3H,m), 1,76-1,92(2H,m), 2,52-2,65(4H,m), 2,80-2,87(2H,m), 3,12-3,25(5H,m), 4,38(2H,d,J=4,9Hz), 7,18-7,22(1H,m), 7,36-7,42(2H,m), 7,44-7,56(4H,m), 7,62-7,68(1H,m), 7,78(1H,s), 8,00-8,06(1H,m), 8,74(1H,s), 10,14(1H,sa), 10,64(1H,s). FAB-EM: 454(M+H) ⁺
79		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,64(3H,m), 1,80-1,96(2H,m), 2,54-2,66(2H,m), 3,12(3H,s), 3,18-3,26(2H,m), 3,57(2H,s), 4,39(2H,d,J=4,9Hz), 7,20-7,26(1H,m), 7,36-7,42(2H,m), 7,46-7,56(4H,m), 7,58-7,62(1H,m), 7,70-7,74(1H,m), 7,98-8,05(1H,m), 8,77-8,82(1H,m), 10,36(1H,s), 10,69(1H,s). FAB-EM: 440(M+H) ⁺
*80		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,64(3H,m), 1,80-1,95(2H,m), 2,54-2,66(2H,m), 3,18-3,26(2H,m), 3,77(3H,s), 4,38(2H,d,J=4,9Hz), 6,39(1H,d,J=2,9Hz), 7,28-7,30(1H,m), 7,38-7,42(2H,m), 7,46-7,60(6H,m), 8,01-8,06(1H,m), 8,20(1H,s), 8,80(1H,s), 10,39(1H,sa), 10,57(1H,s). FAB-EM: 424(M+H) ⁺
81		RMN: δ 1,28(7H,sa), 1,52-1,64(3H,m), 1,80-1,95(2H,m), 2,54-2,66(2H,m), 3,14(3H,s), 3,18-3,26(2H,m), 4,38(2H,d,J=5,3Hz), 7,30-7,34(1H,m), 7,38-7,42(2H,m), 7,46-7,56(4H,m), 7,58-7,64(1H,m), 7,73(1H,m), 8,00-8,04(1H,m), 8,81(1H,s), 10,38(1H,sa), 10,69(1H,s). FAB-EM: 468(M+H) ⁺
*82		RMN: δ 1,18-1,33(1H,m), 1,52-1,67(5H,m), 2,53-2,65(2H,m), 3,14-3,20(2H,m), 4,37(2H,d,J=4,9Hz), 7,40-7,46(2H,m), 7,47-7,59(4H,m), 7,67-7,72(1H,m), 7,97-8,01(2H,m), 8,03(1H,d,J=2,5Hz), 8,40-8,44 (1H,m), 8,57(1H,s), 8,71(1H,d,J=9,3Hz), 9,72(1H, sa), 12,95(1H,s). FAB-EM: 448(M+H) ⁺

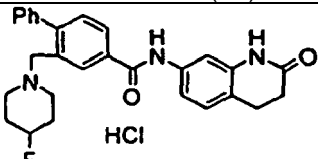
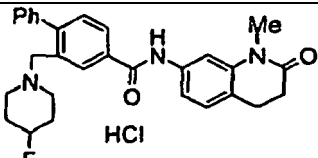
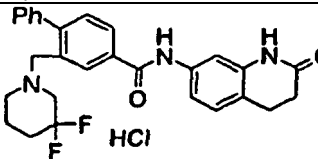
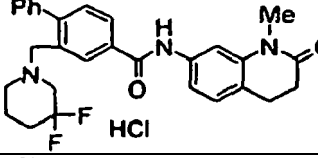
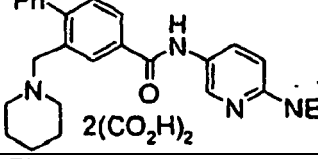
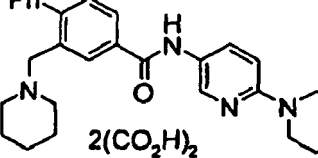
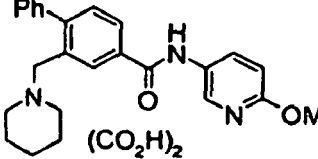
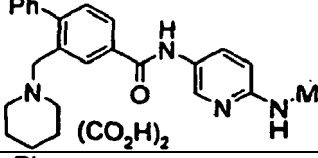
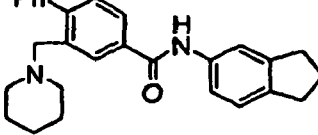
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 22)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
83	 HCl	RMN: δ 1,20-1,34(1H,m), 1,42(3H,d,J=6,8Hz), 1,53-1,62(3H,m), 1,71-1,86(2H,m), 2,53-2,65(2H,m), 3,14-3,24(2H,m), 4,37(2H,d,J=5,4Hz), 4,63(1H,c,J=6,9Hz), 6,95(1H,d,J=8,3Hz), 7,34-7,42(3H,m), 7,45-7,57(4H,m), 7,68(1H,d,J=2,4Hz), 7,99-8,05(1H,m), 8,65(1H,s), 10,08(1H,sa), 10,52(1H,s), 10,75(1H,s). FAB-EM: 456(M+H) ⁺
84	 HCl	RMN: δ 1,21-1,35(1H,m), 1,40(6H,s), 1,52-1,63(3H, m), 1,74-1,91(2H,m), 2,54-2,65(2H,m), 3,15-3,26(2H,m), 4,37(2H,d,J=5,4Hz), 6,93(1H,d,J=8,3Hz), 7,34-7,43(3H,m), 7,45-7,57(4H,m), 7,68-7,72(1H,m), 7,98-8,03(1H,s), 8,68-8,73(1H,m), 10,26(1H,sa), 10,55(1H,s), 10,70(1H,s). FAB-EM: 470(M+H) ⁺
85	 HCl	RMN: δ 1,20-1,34(1H,m), 1,44(3H,d,J=6,8Hz), 1,52-1,63(3H,m), 1,77-1,92(2H,m), 2,54-2,67(2H,m), 3,18-3,25(2H,m), 3,28(3H,m), 4,38(2H,d,J=5,4Hz), 4,71(1H,c,J=6,6Hz), 7,02(1H,dJ=6,8Hz), 7,40(2H,d,J=7,3Hz), 7,45-7,57(4H,m), 7,62-7,67(1H,m), 7,86(1H,d,J=1,9Hz), 8,03(1H,d,J=8,8Hz), 8,75(1H,s), 10,15(1H,sa), 10,65(1H,s). FAB-EM: 470(M+H) ⁺
86	 HCl	RMN: δ 1,22-1,34(1H,m), 1,42(6H,s), 1,52-1,64(3H, m), 1,78-1,94(2H,m), 2,55-2,67(2H,m), 3,17-3,26(2H,m), 3,29(3H,s), 4,38(2H,d,J=4,9Hz), 6,99(1H,d,J =8,8Hz), 7,37-7,43(2-H,m), 7,45-7,57(4H,m), 7,63-7,69(1H,m), 7,86(1H,d,J=1,9Hz), 7,98-8,05(1H,m), 8,78(1H,s), 10,23(1H,sa), 10,66(1H,s), FAB-EM: 484(M+H) ⁺
87	 HCl	RMN: δ 1,25(7H,sa), 1,52-1,64(3H,m), 1,78-1,92(2H,m), 2,53-2,66(2H,m), 3,18-3,25(2H,m), 4,38(2H,d,J=5,4Hz), 7,22-7,26(1H,m), 7,38-7,42(2H,m), 7,46-7,57(5H,m), 7,65-7,66(1H,m), 7,98-8,03(1H,m), 8,73-8,75(1H,s), 10,32(1H,sa), 10,40(1H,s), 10,58(1H,s). FAB-EM: 454(M+H) ⁺
*88	 2(HCl)	RMN: δ 1,20-1,36(1H,m), 1,50-1,65(3H,m), 1,78-1,96(2H,m), 2,55-2,69(2H,m), 2,98(3H,s), 3,15-3,28(2H,m), 4,38(2H,d,J=5,4Hz), 7,36-7,58(6H,m), 8,02(1H,dd,J=7,8,1,5Hz), 8,44(1H,s), 8,64(1H,d,J=3,5Hz), 8,81(1H,d,J=1,5Hz), 10,15(1H,sa), 10,92(1H,s). FAB-EM: 435(M+H) ⁺
89	 HCl	RMN: δ 1,07(6H,s), 1,20-1,35(1H,m), 1,53-1,62(3H,m), 1,74-1,88(2H,m), 2,53-2,65(2H,m), 2,72(2H,s), 3,18-3,25(2H,m), 4,38(2H,d,J=5,4Hz), 7,10-7,15(1H,m), 7,33-7,42(3H,m), 7,46-7,57(4H,m), 7,61-7,63(1H,m), 7,98-8,04(1H,m), 8,68-8,70(1H,m), 10,10(1H,sa), 10,24(1H,s), 10,53(1H,s). FAB-EM: 468(M+H) ⁺
*90	 HCl	RMN: δ 1,21-1,36(1H,m), 1,54-1,64(3H,m), 1,76-1,92(2H,m), 2,56-2,66(2H,m), 3,19-3,26(2H,m), 4,38(2H,d,J=5,4Hz), 7,02-7,07(1H,m), 7,38-7,57(6H,m), 8,02(1H,dd,J=8,1,2,0Hz), 8,05-8,11(1H,m), 8,28(1H,d,J=1,5Hz), 8,78(1H,d,J=1,5Hz), 10,18(1H,sa), 10,84(1H,s), 11,23(1H,sa) FAB-EM: 462(M+H) ⁺

* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 23)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
91		RMN: δ 1,80-2,38(4H,m), 2,40-2,48(2H,m), 2,65-2,90(4H,m), 3,18-3,32(2H,m), 4,36-4,50(2H,m), 4,60-5,02(1H,m), 7,10-7,17(1H,m), 7,32-7,37(1H,m), 7,38-7,42(2H,m), 7,46-7,56(4H,m), 7,60-7,64(1H,m), 8,00-8,04(1H,m), 8,62-8,67(1H,m), 10,17(1H,s), 10,04-10,53(2H,m). FAB-EM: 458(M+H) ⁺
92		RMN: δ 1,88-2,34(4H,m), 2,52-2,58(2H,m), 2,72-2,88(4H,m), 3,24-3,27(5H,m), 4,38-4,49(2H,m), 4,60-5,20(1H,m), 7,18-7,23(1H,m), 7,38-7,42(2H,m), 7,46-7,56(4H,m), 7,62-7,68(1H,m), 7,74-7,78(1H,m), 8,01-8,06(1H,m), 8,65-8,70(1H,m), 10,34(1H,s), 10,59(1H,s). ESI-EM: 472(M+H) ⁺
93		RMN: δ 1,50-1,80(2H,a), 1,80-2,10(2H,a), 2,42-2,48(2H,m), 2,52-2,55(1H,m), 2,80-2,288(3H,m), 3,85-4,75(4H,a), 7,10-7,17(1H,m), 7,28-7,33(1H,m), 7,40-7,55(8H,m), 7,98-8,08(1H,m), 8,51(1H,a), 10,18(1H,s), 10,42(1H,sa). FAB-EM: 476(M+H) ⁺
94		RMN: δ 1,50-2,25(4H,a), 2,52-2,56(4H,m), 2,82-2,86(2H,m), 3,22-3,75(5H,m), 4,20-5,00(2H,a), 7,17-7,23(1H,m), 7,41-7,57(6H,m), 7,58-7,62(1H,m), 7,74(1H,s), 8,02-8,09(1H,m), 8,50-8,80(1H,a), 10,59(1H,sa), 10,80-11,20(1H,a). FAB-EM: 490(M+H) ⁺
*95		RMN: δ 1,11(6H,t,J=6,9Hz), 1,30-1,50(2H,m), 1,50-1,64(4H,m), 2,55-3,00(4H,m), 3,49(4H,c,J=14,2,6,9Hz), 4,20(2H,sa), 6,62(1H,d,J=9,3Hz), 7,37-7,56(6H,m), 7,84(1H,dd,J=9,3,2,9Hz), 8,06(1H,dd,J=7,9,1,5Hz), 8,39(1H,s), 8,42(1H,d,J=2,5Hz), 10,22(1H,s). FAB-EM: 443(M+H) ⁺
*96		RMN: δ 1,20-1,65(12H,m), 2,48-2,85(4H,m), 3,44-3,52(4H,m), 4,02(2H,s), 6,85(1H,d,J=9,2Hz), 7,38-7,55(6H,m), 7,89(1H,dd,J=8,8,2,5Hz), 8,00-8,07(1H,m), 8,28(1H,s), 8,47(1H,d,J=2,9Hz), 10,25(1H,s). FAB-EM: 455(M+H) ⁺
*97		RMN: δ 1,30-1,59(6H,m), 2,48-2,75(4H,m), 3,83-4,06(5H,m), 6,87(1H,d,J=8,8Hz), 7,37-7,55(6H,m), 8,01-8,11(2H,m), 8,28(1H,s), 8,56(1H,d,J=2,9Hz), 10,43(1H,m). FAB-EM: 402(M+H) ⁺
*98		RMN: δ 1,30-1,47(2H,m), 1,47-1,62(4H,m), 2,55-2,81(7H,m), 3,50-4,70(2H,m), 6,50(1H,d,J=8,8Hz), 7,37-7,56(6H,m), 7,76(1H,dd,J=8,8,2,4Hz), 8,04(1H,d,J=7,8Hz), 8,31(1H,s), 8,35(1H,d,J=2,4Hz), 10,17(1H,s). FAB-EM: 401(M+H) ⁺
*99		ESI-EM: 411(M+H) ⁺

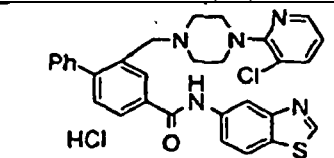
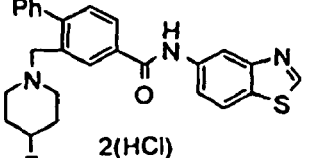
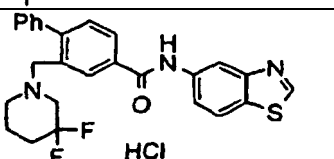
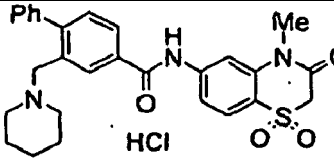
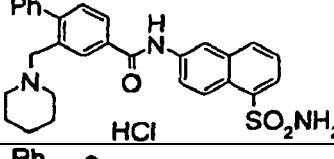
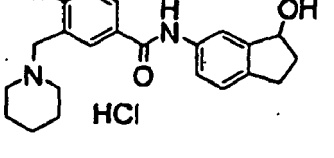
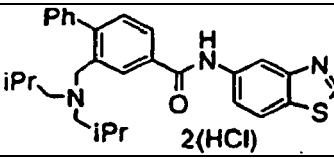
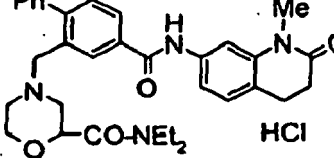
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 24)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
*100		RMN: δ 1,60-2,05(4H,m), 2,18-2,90(3H,m), 3,08-3,38(2H,m), 4,34-4,46(2H,m), 6,86(1H,sa), 7,24-7,58(7H,m), 8,04-8,18(3H,m), 8,76-8,81(2H,m), 9,41(1H,s), 10,17-10,52(1H,m), 10,89(1H,s). FAB-EM: 471(M+H) ⁺
*101		RMN: δ 0,98-1,36(5H,m), 1,50-1,60(1H,m), 1,62-1,73(2H,m), 1,82-1,92(2H,m), 2,80-2,95(1H,m), 4,17-4,26(2H,m), 7,44-7,58(6H,m), 8,00-8,18(3H,m), 8,67-8,79(2H,m), 9,22(2H,sa), 9,41(1H,s), 10,81 (1H,sa). FAB-EM: 442(M+H) ⁺
*102		RMN: δ 0,81(3H,d,J=6,8Hz), 1,17(3H,d,J=6,8Hz), 2,95-3,85(8H,m), 4,45-4,59(2H,m), 7,42-7,60(6H,m), 8,01-8,18(3H,m), 8,67-8,79(2H,m), 9,41(1H,s), 9,74(1H,sa), 10,90(1H,sa). FAB-EM: 460(M+H) ⁺
*103		RMN: δ 1,48-2,14(4H,m), 2,60-2,86(2H,m), 3,02-3,90(2H,m), 4,26-4,45(3H,m), 4,45-4,59(2H,m), 7,36-7,58(6H,m), 8,02-8,18(3H,m), 8,77-8,88(2H,m), 9,42(1H,s), 10,32-10,53(1H,m), 10,87-10,94(1H,m). FAB-EM: 444(M+H) ⁺
*104		RMN: δ 0,90-1,09(6H,m), 1,33-1,70(2H,m), 1,72-2,10(2H,m), 2,65-3,02(3H,m), 3,12-3,34(6H,m), 4,34-4,51(2H,m), 7,36-7,60(6H,m), 8,01-8,18(3H,m), 8,74-8,84(2H,m), 9,42(1H,s), 10,28(1H,sa), 10,88 (1H,s). FAB-EM: 527(M+H) ⁺
*105		RMN: δ 1,73-2,14(4H,m), 2,60-2,80(2H,m), 3,06-3,52(6H,m), 4,38-4,45(2H,m), 7,37-7,58(6H,m), 8,02-8,18(3H,m), 8,78-8,85(2H,m), 9,41(1H,s), 10,50(1H,sa), 10,86-10,92(1H,m). FAB-EM: 458(M+H) ⁺
*106		RMN: δ 1,11-2,00(4H,m), 2,48-2,85(2H,m), 3,02-3,58(6H,m), 4,25-4,58(2H,m), 7,38-7,59(6H,m), 7,92-8,22(3H,m), 8,62-8,84(2H,m), 9,40-9,43(1H,m), 10,56(1H,sa), 10,73-10,88(1H,m). FAB-EM: 458(M+H) ⁺
*107		RMN(CDCl ₃): δ 1,10-1,91(10H,m), 2,37-3,20(9H,m), 3,36-3,54(2H,m), 7,27-7,47(6H,m), 7,84-7,97(3H,m), 8,12(1H,d,J=1,8Hz), 8,48(1H,s), 8,74-9,03(2H,m). FAB-EM: 511(M+H) ⁺
*108		RMN: δ 1,30-2,45(10H,m), 2,70-3,52(9H,m), 4,35-4,63(2H,m); 7,38-7,59(6H,m), 8,03-8,18(3H,m), 8,74-8,86(2H,m), 9,42(1H,s), 10,65-10,98(2H,m). FAB-EM: 511 (M+H) ⁺

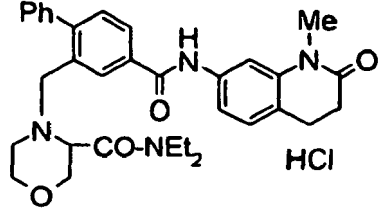
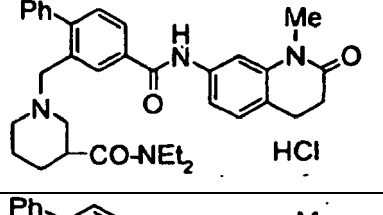
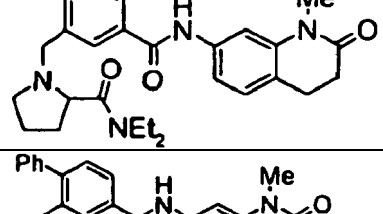
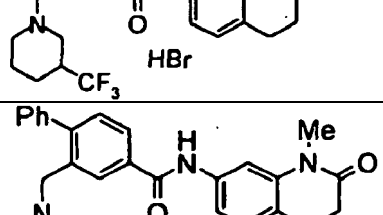
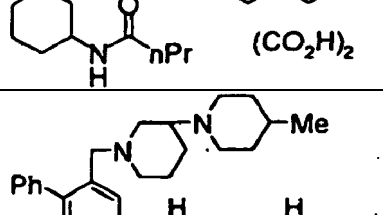
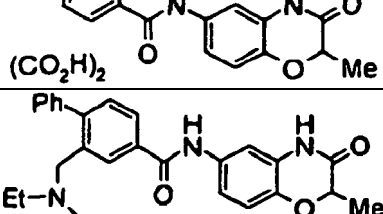
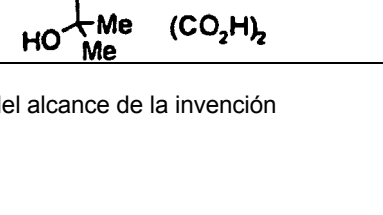
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 25)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
*109		RMN: δ 2,85-3,00(2H,m), 3,34-3,50(4H,m), 3,65-3,75(2H,m), 4,50-4,60(2H,m), 7,06(1H,dd,J=7,8,4,4Hz), 7,40-7,58(6H,m), 7,82(1H,dd,J=7,8, 1,4Hz), 8,02-8,24(4H,m), 8,75-8,82(2H,m), 9,41(1H,s), 10,73(1H,sa), 10,85(1H,s). FAB-EM: 540(M+H) ⁺
*110		RMN: δ 1,89-2,40(4H,m), 2,70-2,90(2H,m), 3,17-3,40(2H,m), 4,38-4,52(2H,m), 4,58-5,04(1H,m), 7,36-7,58(6H,m), 8,01-8,18(3H,m), 8,76-8,86(2H,m), 9,42(1H,s), 10,68(1H,sa), 10,83-10,92(1H,m). FAB-EM: 446(M+H) ⁺
*111		RMN: δ 1,55-2,10(4H,m), 2,46-5,00(6H,m), 7,40-7,58(6H,m), 7,94-8,18(3H,m), 8,48-8,79(2H,m), 9,41(1H,s), 10,79(2H,sa). FAB-EM: 464(M+H) ⁺
*112		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,53-1,65(3H,m), 1,78-1,94(2H,m), 2,55-2,67(2H,m), 3,15-3,25(2H,m), 3,43(3H,s), 4,38(2H,d,J=5,4Hz), 4,80(2H,s), 7,38-7,42(2H,m), 7,46-7,57(4H,m), 7,88-7,92(1H,m), 8,03-8,12(2H,m), 8,26(1H,s), 8,81(1H,s); 10,08(1H,sa), 11,17(1H,s). FAB-EM: 504(M+H) ⁺
*113		RMN: δ 1,21-1,35(1H,m), 1,55-1,65(3H,m), 1,74-1,91(2H,m), 2,56-2,68(2H,m), 3,20-3,28(2H,m), 4,40(2H,d,J=4,9Hz), 7,40-7,67(9H,m), 8,02-8,22(4H,m), 8,58-8,80(3H,m), 10,11(1H,sa), 10,96(1H,s). FAB-EM: 500(M+H) ⁺
*114		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,64(3H,m), 1,72-1,86(3H,m), 2,31-2,40(1H,m), 2,57-2,62(2H,m), 2,64-2,73(1H,m), 2,84-2,92(1H,m), 3,16-3,24(2H,m), 4,37(2H,d,J=4,9Hz), 5,04(1H,t,J=6,4Hz), 5,27(1H, sa), 7,20(1H,d,J=8,3Hz), 7,37-7,42(2H,m), 7,45-7,56(4H,m), 7,69(1H,dd,J=8,8,2,0Hz), 7,94(1H,s), 8,03(1H,dd,J=8,8,2,0Hz), 8,66(1H,s), 10,11(1H,sa), 10,50(1H,s). FAB-EM: 427(M+H) ⁺
*115		RMN: δ 0,87(12H,t,J=6,6Hz), 1,92-2,04(2H,m), 2,68-2,74(4H,m), 4,55(2H,d,J=5,4Hz), 7,43-7,47(2H,m), 7,48-7,60(4H,m), 8,04-8,10(1H,m), 8,13-8,18(2 H,m), 8,79(1H,s), 8,86(1H,sa), 9,42(1H,s), 9,54(1H,sa), 10,95(1H,s). FAB-EM: 472(M+H) ⁺
116		RMN: δ 0,94-1,02(3H,m), 1,06-1,14(3H,m), 2,52-2,58(2H,m), 2,78-3,08(4H,m), 3,10-3,40(9H,m), 3,90-3,98(1H,m), 4,00-4,14(1H,m), 4,45-4,65(2H,m), 4,80-4,92(1H,a), 7,18-7,22(1H,m), 7,36-7,44(2H,m), 7,46-7,58(4H,m), 7,62-7,68(1H,m), 7,79(1H,sa), 7,98-8,04(1H,m), 8,74(1H,a), 10,56(1H,s), 11,04(1H,a). FAB-EM: 555(M+H) ⁺

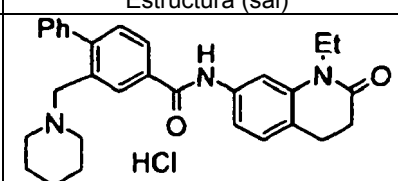
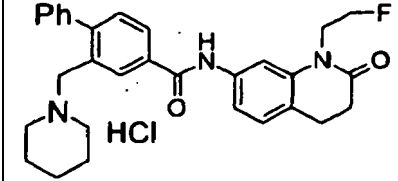
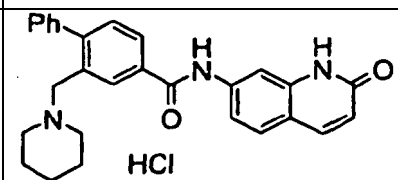
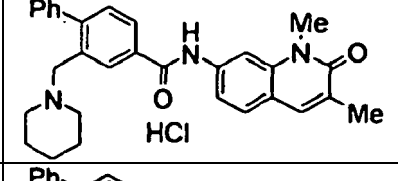
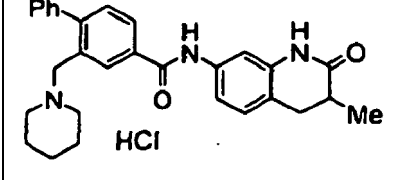
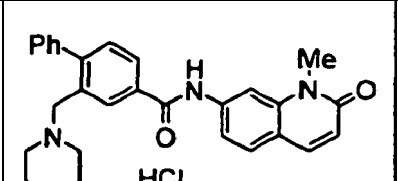
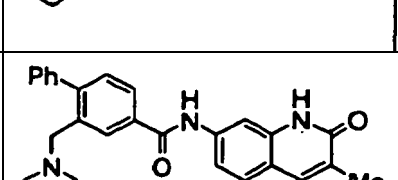
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 26)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
117		RMN: δ 1,02-1,20(6H,m), 2,52-2,58(2H,m), 2,60-2,72(1H,m), 2,80-2,90(2H,m), 2,90-3,04(1H,m), 3,26(3H,s), 3,28-3,70(5H,m), 3,73-3,83(1H,m), 3,88-3,98(1H,m), 4,00-4,10(1H,m), 4,15-4,28(1H,a), 4,33-4,45(1H,m), 4,62-5,12(1H,a), 7,18-7,22(1 H,m), 7,38-7,42(2H,m), 7,44-7,58(4H,m), 7,58-7,62(1H,m), 7,77(1H,sa), 8,05-8,12(1H,m), 8,42(1H,s), 10,00-10,55(1H,a), 10,80(1H,s). FAB-EM: 555(M+H) ⁺
118		RMN: δ 0,93-1,01(3H,m), 1,04-1,12(3H,m), 1,35-1,50(1H,m), 1,56-1,76(3H,m), 1,90-2,05(1H,m), 2,52-2,58(2H,m), 2,62-2,72(1H,m), 2,76-2,88(3H,m), 3,08-3,28(8H,m), 3,42-3,54(1H,m), 4,42-4,52(2H,m), 7,18-7,24(1H,m), 7,34-7,44(2H,m), 7,46-7,60(4H,m), 7,64-7,68(1H,m), 7,82-7,84(1H,m), 7,98-8,12(1H,m), 8,79(1H,s), 10,52(1H,a), 10,64(1H,s). FAB-EM: 553(M+H) ⁺
119		RMN: δ 0,86-0,92(6H,m), 1,57-1,84(3H,m), 1,95-2,08(1H,m), 2,36-2,44(1H,m), 2,52-2,58(2H,m), 2,80-2,88(2H,m), 2,90-2,98(1H,m), 3,08-3,23(4H,m), 3,27 (3H,s), 3,43-3,48(1H,m), 3,63-3,77(2H,m), 7,18-7,22(1H,m), 7,34-7,37(1 H,m), 7,38-7,52(6H,m), 7,63(1H,s), 7,85-7,91 (1H,m), 8,14(1H,s), 10,23(1H,s). FAB-EM: 539(M+H) ⁺
120		RMN: δ 1,30-1,50(1H,m), 1,60-1,90(3H,m), 2,52-2,58(2H,m), 2,60-2,70(1H,a), 2,82-2,95(4H,m), 3,15-3,27(4H,m), 3,37-3,48(1H,m), 4,35-4,70(2H,m), 7,18-7,24(1H,m), 7,37-7,42(2H,m), 7,47-7,58(5H,m), 7,65(1H,s), 8,07-8,18(1H,m), 8,48(1H,sa), 9,48-9,66 (1H,a), 10,40(1H,s). FAB-EM: 522(M+H) ⁺
121		RMN: δ 0,80(3H,t,J=7,3Hz), 1,15-1,25(1H,m), 1,40-1,52(3H,m), 1,60-1,70(2H,m), 1,84-1,94(1H,m), 2,00(2H,t,J=7,3Hz), 2,04-2,20(1H,m), 2,52-2,58(2H,m), 2,62-2,81(2H,m), 2,82-2,88(2H,m), 3,26(3H,s), 3,64-3,80(3H,a), 7,18-7,24(1H,m), 7,38-7,52(7H, m), 7,59-7,65(2H,m), 7,95-8,02(1H,m), 8,17(1H,s), 10,34(1H,s). FAB-EM: 539(M+H) ⁺
122		RMN: δ 0,88(3H,d,J=6,4Hz), 1,25-1,45(4H,m), 1,42(3H,d,J=6,9Hz), 1,50-1,63(1H,m), 1,65-1,73(3H,m), 1,83-1,93(2H,m), 2,04-2,12(1H,m), 2,55-2,62(1H,m), 2,77-2,95(3H,m), 3,07-3,19(1H,m), 3,20-3,33(2H,m), 3,52(2H,s), 4,63(1H,c,J=6,8Hz), 6,95(1H,d, J=8,3Hz), 7,27(1H,dd,J=8,8, 2,5Hz), 7,37-7,55(7H,m), 7,92(1H,dd,J=6,8,2,0Hz), 8,06(1H,d,J=2,0Hz), 10,27(1H,s), 10,75(1H,s). FAB-EM: 553(M+H) ⁺
123		RMN: δ 0,81 (3H,t,J=6,8Hz), 1,04(6H,s), 1,42(3H,d,J=6,4Hz), 2,36(2H,sa), 2,90-4,20(3H,m), 3,82(2H,sa), 4,63(1H,c,J=6,8Hz), 6,94(1H,d,J=8,8Hz), 7,25(1H,dd,J=8,8,2,5Hz), 7,31-7,38(3H,m), 7,39-7,52(3H,m), 7,58(1H,d,J=2,4Hz), 7,91(1H,d,J=7,7Hz), 8,28 (1H,s), 10,24(1H,s), 10,71(1H,s). FAB-EM: 488(M+H) ⁺

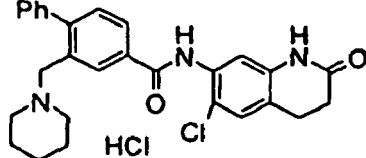
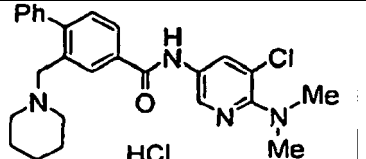
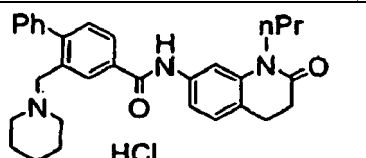
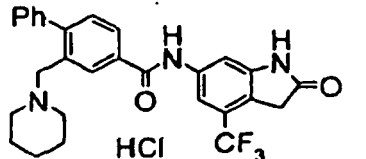
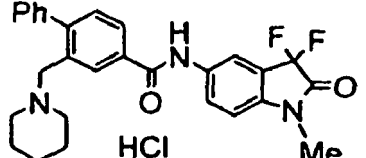
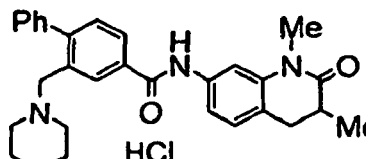
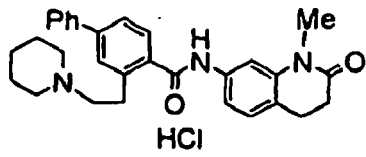
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 27)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
124		RMN: δ 1,21(3H,t,J=6,8Hz), 1,18-1,34(1H,m), 1,52-1,66(3H,m), 1,76-1,94(2H,m), 2,50-2,65(4H,m), 2,78-2,85(2H,m), 3,18-3,25(2H,m), 3,88(2H,c,J=6,8Hz), 4,38(2H,d,J=5,3Hz), 7,20(1H,d,J=5,3Hz), 7,35-7,58(6H,m), 7,65-7,72(1H,m), 7,85(1H,s), 7,95-8,07 (1H,m), 8,79(1H,s), 10,23(1H, sa), 10,67(1H,s). FAB-EM: 468(M+H) ⁺
125		RMN: δ 1,21-1,34(1H,m), 1,54-1,64(3H,m), 1,72-1,86(2H,m), 2,55-2,63(4H,m), 2,82-2,89(2H,m), 3,18-3,26(2H,m), 4,20(2H,dt,J=22,9,5,4Hz), 4,38(2H,d,J=5,4Hz), 4,67(2H,dt,J=47,4,5,4Hz), 7,22(1H,d,J=8,3Hz), 7,37-7,57(6H,m), 7,63(1H,ddd,J=7,8,2,0,1,5Hz), 7,84(1H,d,J=1,5Hz), 8,05(1H,ddd,J=7,8,2,0,1,5Hz), 8,70(1H,d,J=1,5Hz), 9,99(1H,sa), 10,60(1H,s). FAB-EM: 486(M+H) ⁺
126		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,66(3H,m), 1,70-1,85(2H,m), 2,53-2,67(2H,m), 3,16-3,23(2H,m), 4,38(2H,d,J=5,3Hz), 6,39(1H,dd,J=9,3,2,0Hz), 7,35-7,66 (8H,m), 7,84(1H,d=9,3Hz), 8,06(1H,dd,J=8,3,1,5Hz), 8,17(1H,s), 8,68(1H,s), 10,05(1H,sa), 10,82(1H,s), 11,78(1H,s). FAB-EM: 438(M+H) ⁺
127		RMN: δ 1,20-1,37(1H,m), 1,53-1,66(3H,m), 1,70-1,85(2H,m), 2,12(3H,s), 2,55-2,70(2H,m), 3,20-3,29(2H,m), 3,63(3H,s), 4,40(2H,d,J=5,4Hz), 7,36-7,58(6H,m), 7,63(1H,d,J=8,8Hz), 7,74(1H,s), 7,95(1H,dd,J=8,8,1,4Hz), 8,04(1H,dd,J=7,8,1,5Hz), 8,28(1H,d,J=1,0Hz), 8,85(1H,s), 10,32(1H,sa), 10,96(1H,s). FAB-EM: 466(M+H) ⁺
128		RMN: δ 1,13(3H,d,J=6,9Hz), 1,20-1,34(1H,m), 1,52-1,64(3H,m), 1,72-1,89(2H,m), 2,45-2,65(4H,m), 2,91(1H,dd,J=15,7,5,9Hz), 3,19(2H,d,J=11,7Hz), 4,37(2H,d,J=5,4Hz), 7,13(1H,d,J=8,3Hz), 7,32-7,58(7H,m), 7,59(1H,d,J=1,9Hz), 8,00(1H,dd,J=8,3,1,5Hz), 8,68(1H,d,J=1,5Hz), 10,15(1H,s), 10,21(1H,sa), 10,53(1H,s). FAB-EM: 454(M+H) ⁺
129		RMN: δ 1,19-1,30(1H,m), 1,53-1,66(3H,m), 1,80-1,97(2H,m), 2,55-2,69(2H,m), 3,23-3,26(2H,m), 3,61(3H,s), 4,40(2H,d,J=4,9Hz), 6,52(1H,d,J=9,3Hz), 7,36-7,58(6H,m), 7,72(1H,d,J=8,3Hz), 7,86(1H,d,J=9,3Hz), 7,97(1H,dd,J=8,3,1,4Hz), 8,05(1H,dd,J=8,3,1,4Hz), 8,32(1H,d,J=1,4Hz), 8,84(1H,d,J=1,4Hz), 10,25(1H,sa), 11,01(1H,s). FAB-EM: 452(M+H) ⁺
130		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,50-1,65(3H,m), 1,80-1,95(2H,m), 2,08(3H,s), 2,45-2,67(2H,m), 3,23(2H,d,J=11,2Hz), 4,39(2H,d,J=5,4Hz), 6,52(1H,d,J=9,3Hz), 7,36-7,66(8H,m), 8,03(1H,dd,J=1,4,7,8Hz), 8,21(1H,d,J=1,5Hz), 8,80(1H,d,J=1,4Hz), 10,42(1H,sa), 10,83(1H,s), 11,78(1H,s). FAB-EM: 452(M+H) ⁺

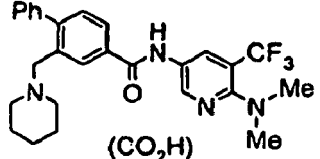
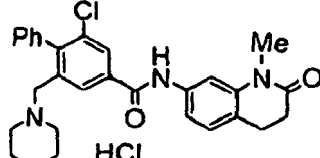
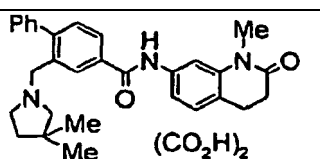

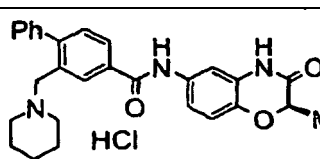
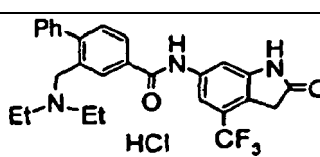
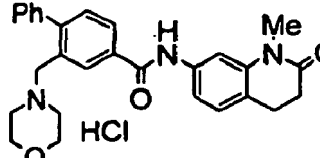
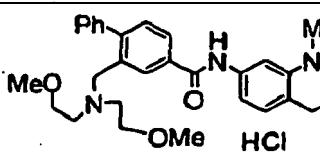
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 28)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
131		RMN: δ 1,23-1,31 (1H,m), 1,52-1,78(5H,m), 2,46-2,64(4H,m), 2,89-2,94(2H,m), 3,16-3,23(2H,m), 4,37(2H,d,J=5,4Hz), 7,06(1H,s), 7,38-7,43(3H,m), 7,47-7,57(4H,m), 8,08(1H,dd,J=7,9,1,9Hz), 8,59(1H,d,J=1,9Hz), 9,90(1H,sa), 10,23(1H,s), 10,29(1H,s). FAB-EM: 474(M+H) ⁺
*132		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,52-1,64(3H,m), 1,80-1,94(2H,m), 2,56-2,68(2H,m), 2,91(6H,s), 3,16-3,26(2H,m), 4,39(2H,d,J=5,3Hz), 4,74(1H,sa), 7,36-7,42 (2H,m), 7,46-7,58(4H,m), 8,02(1H,dd,J=8,3,1,5Hz), 8,40(1H,d,J=2,0Hz), 8,77(1H,d,J=2,5Hz), 8,80-8,84(1H,m), 10,22(1H,sa), 10,91(1H,s). FAB-EM: 449(M+H) ⁺
133		RMN: δ 1,20-1,35(1H,m), 1,50-1,65(3H,m), 1,80-1,95(2H,m), 2,08(3H,s), 2,45-2,67(2H,m), 3,23(2H,d,J=11,2Hz), 4,39(2H,d,J=5,4Hz), 6,52(1H,d,J=9,3Hz), 7,36-7,66(8H,m), 8,03(1H,dd,J=1,4,7,8Hz), 8,21(1H,d,J=1,5Hz), 8,80(1H,d,J=1,4Hz), 10,42(1H,sa), 10,83(1H,s), 11,78(1H,s). FAB-EM: 452(M+H) ⁺
134		RMN: δ 1,21-1,34(1H,m), 1,53-1,64(3H,m), 1,76-1,90(2H,m), 2,54-2,66(2H,m), 3,18-3,26(2H,m), 3,62(2H,s), 4,38(2H,d,J=5,2Hz), 7,38-7,43(2H,m), 7,47-7,57(5H,m), 7,90(2H,d,J=2,4Hz), 8,03(1H,dd,J=8,1,1,7Hz), 8,72(1H,d,J=1,5Hz), 10,11(1H,sa), 10,83(1H,s), 10,93(1H,s). FAB-EM: 494(M+H) ⁺
135		RMN: δ 1,22-1,34(1H,m), 1,52-1,65(3H,m), 1,79-1,94(2H,m), 2,56-2,68(2H,m), 3,19(3H,s), 3,18-3,26(2H,m), 4,39(2H,d,J=4,9Hz), 7,28(1H,d,J=8,3Hz), 7,38-7,43(2H,m), 7,47-7,57(4H,m), 8,03(1H,d,J=7,8Hz), 8,18(1H,d,J=7,8Hz), 8,34(1H,m), 8,79(1H,m), 10,20(1H,sa); 10,91(1H,s). FAB-EM: 476(M+H) ⁺
136		RMN: δ 0,92(3H,t,J=7,4Hz), 1,20-1,40(1H,m), 1,54-1,75(7H,m), 2,50-2,90(6H,m), 3,10-3,25(2H,m), 3,70-3,85(2H,m), 4,38(2H,d,J=5,4Hz), 6,52(1H,d, J=9,3Hz), 7,21(2H,d,J=8,3Hz), 7,37-7,61(5H,m), 7,77(1H,s), 8,08(1H,m), 8,58(1H,s), 9,71(1H,sa), 10,54(1H,s). FAB-EM: 468(M+H) ⁺
137		RMN: δ 1,34-1,47(1H,m), 1,64-1,86(5H,m), 2,52-2,58(2H,m), 2,80-2,88(2H,m), 2,88-3,00(2H,m), 3,19-3,25(2H,m), 3,24(3H,s), 3,34-3,42(2H,m), 3,44-3,51(2H,m), 7,19(1H,d,J=8,3Hz), 7,41-7,47(2H,m), 7,50-7,58(3H,m), 7,66-7,78(5H,m), 9,89(1H,sa), 10,51(1H,s). FAB-EM: 468(M+H) ⁺

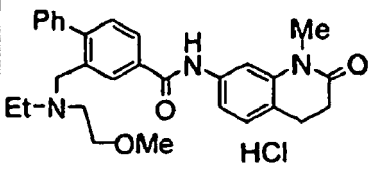
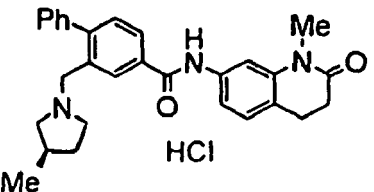
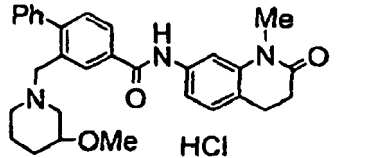
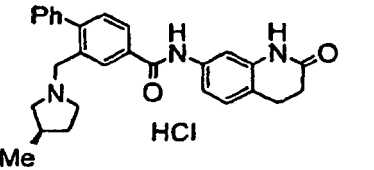
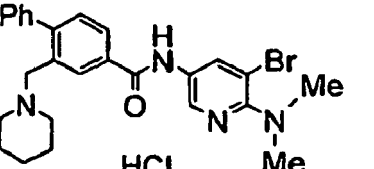
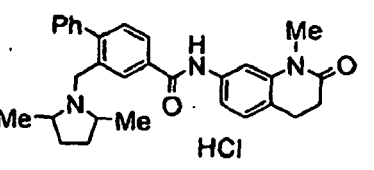
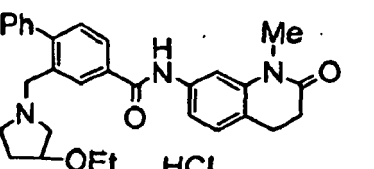
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 29)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
*138	 (CO ₂ H)	RMN: δ1,30-1,44(2H,ma), 1,48-1,60(4H,ma), 2,54-2,70(4H,ma), 2,90(6H,s), 3,90-4,08(2H,m), 7,40-7,55(6H,m), 8,06(1H,d,J=8,3Hz), 8,31 (1H,sa), 8,4 6-8,49(1H,m), 8,85(1H,d,J=1,9Hz), 10,62-10,68(1H,ma). FAB-EM: 483(M+H) ⁺
139	 HCl	RMN: δ1,22-1,35(1H,m), 1,56-1,66(3H,m), 1,76-1,90(2H,m), 2,53-2,68(4H,m), 2,81-2,89(2H,m), 3,26(3H,s), 3,26-3,37(2H,m), 4,14(2H,d,J=5,4Hz), 7,22(1H,d,J=7,8Hz), 7,31-7,36(2H,m), 7,49-7,59(3H,m), 7,64(1H,dd,J=8,3,1,9Hz), 7,74(1H,d,J=1,9Hz), 8,18 (1H,s), 8,72(1H,d,J=1,9Hz), 10,03(1H,sa), 10,69(1H,s). FAB-EM: 488(M+H) ⁺
140	 (CO ₂ H) ₂	RMN: δ0,98(6H,s), 1,58(2H,t,J=7,3Hz), 2,45-2,63(4H,m), 2,80-3,02(4H,m), 3,26(3H,s), 4,07(2H,sa), 7,20(1H,d,J=7,8Hz), 7,43-7,55(7H,m), 7,60(1H,s), 8,04(1H,d,J=7,8Hz), 8,24(1H,s), 10,37(1H,s). FAB-EM: 468(M+H) ⁺
141	 HCl	RMN: δ1,20-1,34(1H,m), 1,42(3H,d,J=6,8Hz), 1,53-1,62(3H,m), 1,71-1,86(2H,m), 2,53-2,65(2H,m), 3,14-3,24(2H,m), 4,37(2H,d,J=5,4Hz), 4,63(1H,c,J=6,9Hz), 6,95(1H,d,J=8,3Hz), 7,34-7,42(3H,m), 7,45-7,57(4H,m), 7,68(1H,d,J=2,4Hz), 7,99-8,05(1H,m), 8,65(1H,s), 10,08(1H,sa), 10,52(1H,s), 10,75(1H,s). FAB-EM: 456(M+H) ⁺
142	 HCl	RMN: δ1,20-1,34(1H,m), 1,42(3H,d,J=6,8Hz), 1,53-1,62(3H,m), 1,71-1,86(2H,m), 2,53-2,65(2H,m), 3,14-3,24(2H,m), 4,37(2H,d,J=5,4Hz), 4,63(1H,c,J=6,9Hz), 6,95(1H,d,J=8,3Hz), 7,34-7,42(3H,m), 7,45-7,57(4H,m), 7,68(1H,d,J=2,4Hz), 7,99-8,05(1H,m), 8,65(1H,s), 10,08(1H,sa), 10,52(1H,s), 10,75(1H,s). FAB-EM: 456(M+H) ⁺
143	 HCl	RMN: δ0,97(6H,t,J=7,0Hz), 2,73-2,89(2H,m), 2,94-3,10(2H,m), 3,62(2H,s), 4,35-4,45(2H,m), 7,38-7,46(2H,m), 7,47-7,59(4H,m), 7,83-7,94(2H,m), 7,99-8,07(1H,m), 8,67(1H,s), 10,15(1H,sa), 10,82(1H,s), 10,85-10,93(1H,m). FAB-EM: 482(M+H) ⁺
144	 HCl	RMN: δ2,53-2,58(2H,m), 2,75-2,88(4H,m), 3,19-3,27(5H,m), 3,70-3,90(4H,m), 4,40-4,50(2H,m), 7,19-7,22(1H,m), 7,38-7,42(2H,m), 7,46-7,56(4H,m), 7,62-7,66(1H,m), 7,75(1H,s), 8,02-8,07(1H,m), 8,68(1H, s), 10,57(1H,s); 10,69(1H, sa). FAB-EM: 456(M+H) ⁺
145	 HCl	RMN: δ2,52-2,60(2H,m), 2,80-2,88(2H,s), 3,13(3H,s), 3,13-3,22(4H,m), 3,36(6H,s), 3,56-3,65(4H,m), 4,59(2H,d,J=4,9Hz), 7,20(1H,d,J=8,3Hz), 7,38-7,60 (6H,m), 7,66(1H, dd, J=8,3,1,5Hz), 7,80(1H,s), 8,06 (1H,d,J=8,3Hz), 8,77(1H,s), 10,46(1H,sa), 10,60(1H,s). FAB-EM: 502(M+H) ⁺

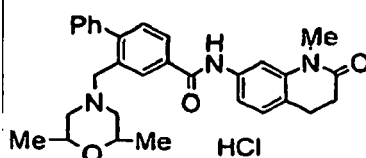
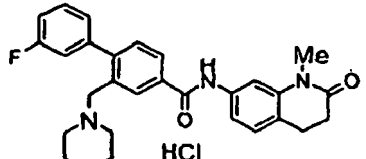
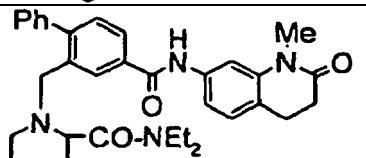
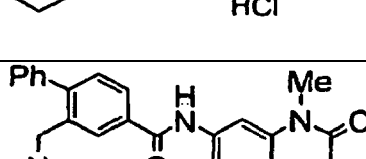
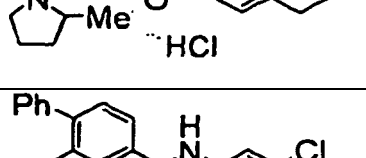
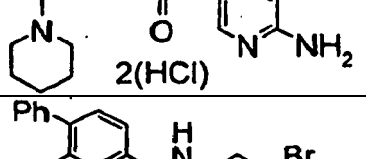
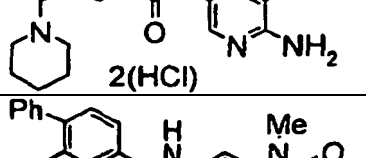
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 30)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
146		RMN: δ 0,98(3H,t,J=7,3Hz), 2,57-2,60(2H,m), 2,80-2,90(2H,m), 2,80-3,40(6H,m), 3,15(3H,s), 3,26(3H,s), 3,52-3,65(2H,m), 4,40-4,60(2H,m), 7,20(1H,d,J=8,3Hz), 7,37-7,60(6H,m), 7,66(1H,dd,J=7,8,1,5Hz), 7,82(1H,d,J=1,5Hz), 8,04(1H,d,J=7,8Hz), 8,76(1H,s), 10,44(1H,sa), 10,63(1H,s). FAB-EM: 472(M+H) ⁺
147		RMN: δ 0,88-1,00(3H,m), 1,36-1,56(1H,m), 1,90-2,05(1H,m), 2,15-2,40(2H,m), 2,52-2,75(2H,m), 2,80-3,00(3H,m), 3,25(3H,s), 3,36-3,50(2H,m), 4,44-4,52(2H,m), 7,18-7,22(1H,m), 7,38-7,43(2H,m), 7,46-7,58(4H,m), 7,64-7,70(1H,m), 7,80(1H,s), 8,00-8,04(1H,m), 8,70-8,74(1H,m), 10,56(1H,s), 10,75-10,95(1H,a). FAB-EM: 454(M+H) ⁺
148		RMN: δ 1,10-1,26(1H,m), 1,45-2,00(5H,m), 2,54-2,57(2H,m), 2,69-2,86(3H,m), 3,06-3,79(2H,m), 3,21(3H,s), 3,25(3H,s), 4,27-4,32,4,61-4,54(2H,m), 7,19-7,22(1H,m), 7,35-7,75(7H,m), 7,82(1H,s), 7,99,8,01(1H,d,J=8,3Hz), 8,62,8,78(1H,s), 9,50-10,65(2H,m). FAB-EM: 484(M+H) ⁺
149		RMN: δ 0,87-0,98(3H,m), 1,35-1,54(1H,m), 1,90-2,05(1H,m), 2,10-2,47(3H,m), 2,70-3,00(5H,m), 3,34-3,50(1H,m), 4,42-4,50(2H,m), 7,12-7,16(1H,m), 7,32-7,37(1H,m), 7,38-7,43(2H,m), 7,46-7,57(4H,m), 1,60(1H,s), 7,99-8,05(1H,m), 8,61(1H,sa), 10,17(1H,s), 10,43(1H,s), 10,74(1H,sa). FAB-EM: 440(M+H) ⁺
*150		RMN: δ 1,20:1,34(1H,m), 1,53-1,64(3H,m), 1,71-1,86(2H,m), 2,54-2,66(2H,m), 2,87(6H,s), 3,17-3,23(2H,m), 4,38(2H,d,J=5,4Hz), 7,37-7,57(6H,m), 8,05(1H,dd,J=7,8,2,0Hz), 8,50(1H,d,J=2,4Hz), 8,69(1H,d,J=1,5Hz), 8,77(1H,d,J=2,4Hz), 9,91(1H,sa), 10,79(1H,s). FAB-EM: 493,495(M+H) ⁺
151		RMN: δ 0,79(3H,d,J=6,8Hz), 1,39(3H,d,J=6,4Hz), 1,46-1,56(1H,m), 1,58-1,70(1H,m), 1,96-2,12(1H,m), 2,18-2,32(1H,m), 2,53-2,58(2H,m), 2,82-2,88(2H,m), 3,26(3H,s), 3,42-3,52(1H,m), 3,64-3,74(1H,a), 4,08-4,4.17(1H,m), 4,66-4,77(1H,m), 7,18-7,22(1H,m), 7,38-7,46(2H,m), 7,48-7,60(4H,m), 7,66-7,72(1H,m), 7,82-7,86(1H,m), 8,05-8,10(1H,m), 9,00(1H,s), 10,26(1H,sa), 10,58(1H,s). FAB-EM: 468(M+H) ⁺
152		RMN: δ 0,84-1,10(3H,m), 1,78-2,06(2H,m), 2,52-2,58(2H,m), 2,77-2,98(4H,m), 3,15-3,22(2H,m), 3,25(3H,s), 3,35-3,50(2H,m), 4,07(1H,a), 4,40-4,60(2H,m), 7,18-7,22(1H,m), 7,38-7,44(2H,m), 7,46-7,58(4H,m), 7,58-7,70(1H,m), 7,74-7,82(1H,m), 7,99-8,09(1H,m), 8,65-8,75(1H,m), 10,51(1H,s), 11,12(1H,s). 484(M+H) ⁺

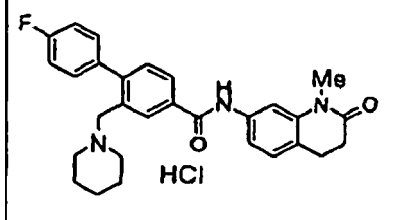
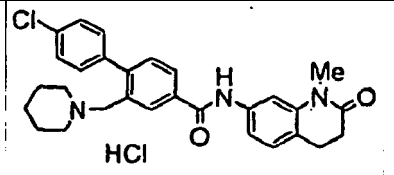
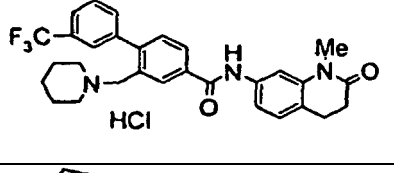
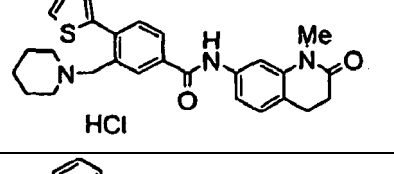
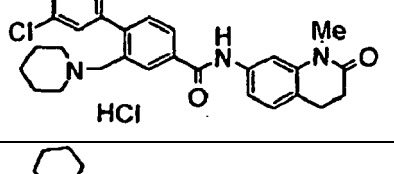
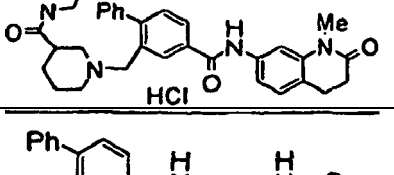
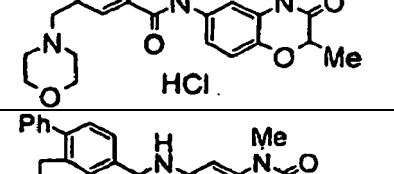
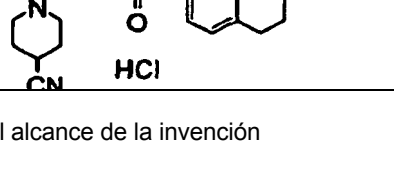
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 31)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
153		RMN: δ 1,02(6H,d,J=6,4Hz), 2,28-2,38(2H,m), 2,52-2,58(2H,m), 2,82-2,88(2H,m), 3,18-3,26(5H,m), 3,95-4,14(2H,m), 4,37-4,52(2H,m), 7,18-7,22(1H,m), 7,38-7,44(2H,m), 7,46-7,58(4H,m), 7,60-7,70(1H,m), 7,78(1H,sa), 8,00-8,08(1H,m), 8,72(1H,a), 10,50-10,60(1H,m), 10,98(1H,a). FAB-EM: 484(M+H) ⁺
154		RMN: δ 1,23-1,35(1H,m), 1,55-1,67(3H,m), 1,67-1,78(2H,m), 2,53-2,58(2H,m), 2,60-2,71(2H,m), 2,81-2,88(2H,m), 3,19-3,27(5H,m), 4,37(2H,d,J=5,4Hz), 7,19-7,26(2H,m), 7,30-7,37(2H,m), 7,50-7,63(3H,m), 7,71(1H,s), 8,03(1H,d,J=7,8Hz), 8,60(1H,s), 9,74(1H,sa), 10,58(1H,s). FAB-EM: 472(M+H) ⁺
155		RMN: δ 1,05-1,17(6H,m), 1,40-1,57(2H,m), 1,60-1,76(2H,m), 1,78-1,96(2H,m), 2,36-2,44(1H,m), 2,52-2,58(2H,m), 2,82-2,88(2H,m), 2,91-2,99(1H,m), 3,26(3H,s), 3,27-3,40(3H,a), 3,46-3,54(1H,m), 4,00-4,14(1H,m), 4,32-4,40(1H,m), 4,50-4,60(1H,m), 7,18-7,24(1H,m), 7,36-7,42(2H,m), 7,44-7,60(5H,m), 7,73(1H,s), 8,06-8,12(1H,m), 8,38(1H,s), 9,67-9,80(1H,m), 10,72(1H,sa). FAB-EM: 553(M+H) ⁺
156		RMN: δ 1,33(3H,d,J=6,4Hz), 1,54-1,90(3H,m), 2,00-2,10(1H,m), 2,52-2,58(2H,m), 2,60-2,72(1H,m), 2,82-2,88(2H,m), 3,26(3H,s), 3,28-3,38(2H,m), 4,12-4,24(1H,m), 4,70-4,80(1H,m), 7,18-7,24(1H,m), 7,38-7,46(2H,m), 7,46-7,60(4H,m), 7,62-7,68(1H,m), 7,76-7,84(1H,m), 8,00-8,08(1H,m), 8,64-8,72(1H,m), 10,27(1H,a), 10,59(1H,s). FAB-EM: 454(M+H) ⁺
*157		RMN: δ 1,20-1,33(1H,m), 1,50-1,63(3H,m), 1,78-1,92(2H,m), 2,58-2,68(2H,m), 3,14-3,28(2H,m), 4,38(2H,d,J=5,4Hz), 3,85-5,25(3H,ma), 7,40(2H,d,J=6,9 Hz), 7,44-7,56(4H,m), 8,00(1H,dd,J=8,3,1,5Hz), 8,47(1H,d,J=2,0Hz), 8,61(1H,d,J=2,0Hz), 8,78(1H,s), 10,08(1H,sa), 10,94(1H,s). FAB-EM: 421(M+H) ⁺
*158		1,24-1,34(1H,m), 1,50-1,65(3H,m), 1,75-1,93(2H,m), 2,56-2,69(2H,m), 3,14-3,26(2H,m), 4,03(3H,sa), 4,38(2H,d,J=5,4Hz), 7,34-7,56(6H,m), 8,02(1H,ddd,J=7,8,2,0,1,5Hz), 8,60(1H,d,J=2,0Hz), 8,64(1H,d,J=2,0Hz), 8,77(1H,d,J=1,5Hz), 10,06(1H,sa), 10,92(1H,s). FAB-EM: 467(M+H) ⁺
159		RMN: δ 1,45-1,60(1H,m), 1,60-1,75(2H,m), 1,80-2,00(1H,m), 2,35-2,48(1H,a), 2,52-2,58(2H,m), 2,82-2,88(2H,m), 2,90-3,02(1H,a), 3,05-3,22(5H,m), 3,26(3H,s), 3,30-3,40(1H,a), 3,15-4,00(1H,a), 4,30-4,50(1H,m), 7,18-7,22(1H,m), 7,38-7,58(7H,m), 7,64(1H,s), 7,95-8,10(1H,m), 8,25(1H,s), 10,39(1H,s). FAB-EM: 484(M+H) ⁺

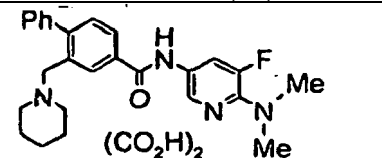
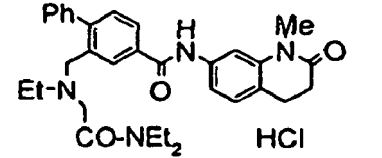
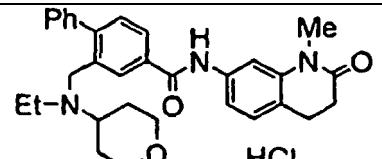
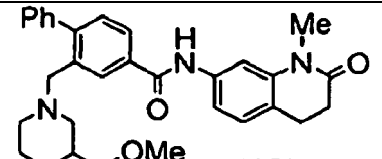
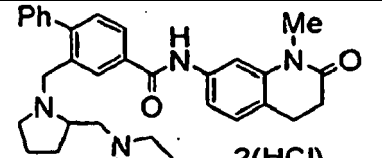
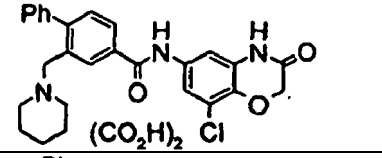
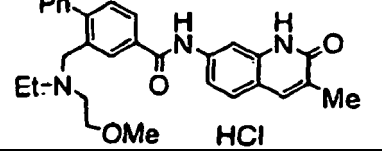
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 32)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
160		RMN: δ 1,20-1,34(1H,m), 1,54-1,65(3H,m), 1,74-1,87(2H,m), 2,52-2,68(4H,m), 2,80-2,87(2H, m), 3,16-3,27(5H,m), 4,34(2H,d,J=5,3Hz), 7,20(1H,d,J=8,3Hz), 7,33-7,40(2H,m), 7,42-7,50(3H,m), 7,64(1H,dd,J=8,8,2,0Hz), 7,96(1H,d,J=1,9Hz), 8,04(1H,dd,J=8,8,2,0Hz), 8,69(1H,s), 9,98(1H,s), 10,62(1H,s). FAB-EM: 472(M+H) ⁺
161		RMN: δ 1,20-1,37(1H,m), 1,54-1,68(3H,m), 1,76-1,96(2H,m), 2,60-2,72(4H,m), 2,78-2,90(2H,m), 3,16-3,36(5H,m), 4,27-4,42(2H,m), 7,20(1H,d,J=8,3Hz), 7,38-7,52(3H,m), 7,52-7,62(2H,m), 7,64-7,71(1H,m), 7,76-7,84(1H,m), 7,95-8,07(1H,m), 8,77(1H,s), 10,17(1H,sa), 10,63-10,73(1H,m). FAB-EM: 488(M) ⁺
162		RMN: δ 1,18-1,37(1H,m), 1,50-1,69(3H,m), 1,79-1,97(2H,m), 2,52-2,72(4H,m), 2,79-2,90(2H,m), 3,18-3,28(5H,m), 4,26-4,42(2H,m), 7,20(1H,d,J=8,3Hz), 7,53(1H,d,J=7,8Hz), 7,64-7,90(6H,m), 8,03-8,10(1H, m), 8,78-8,87(1H,m), 10,24(1H,sa), 10,66-10,75(1H,m). FAB-EM: 522(M+H) ⁺
*163		RMN: δ 1,25-1,42(1H, m), 1,54-1,72(3H,m), 1,78-1,97(2H,m), 2,52-2,59(2H,m), 2,60-2,90(4H,m), 3,17-3,49(5H,m), 4,46-4,60(2H,m), 7,13-7,35(3H,m), 7,56-7,69(2H,m), 7,73-7,85(2H,m), 7,95-8,07(1H,m), 8,77(1H,sa), 10,26(1H,sa), 10,61-10,71(1H,m). FAB-EM: 460(M+H) ⁺
164		RMN: δ 1,20-1,38(1H,m), 1,52-1,69(3H,m), 1,78-1,97(2H,m), 2,52-2,74(4H,m), 2,78-2,89(2H,m), 3,17-3,28(5H,m), 4,28-4,43(2H,m), 7,20(1H,d,J=7,9Hz), 7,32-7,40(1H,m), 7,44-7,60(4H,m), 7,64-7,72(1H,m), 7,76-7,83(1H,m), 7,97-8,06(1H,m), 8,80(1H,s), 10,20(1H,sa), 10,64-10,73(1H,m). FAB-EM: 488(M) ⁺
165		RMN: δ 1,90-2,06(10H,m), 2,50-3,30(7H,m), 3,32-3,40(m,6H), 3,26(3H,s), 4,10-4,24,4,38-4,54(2H,m), 7,16-7,24(1H,m), 7,34-7,68(7H,m), 7,79(1H,s), 8,02, 8,06(1H,d,J=8,3Hz), 8,55,8,72(1H,s), 9,15,10,28 (1H,sa), 10,40, 10,60(1H,s). FAB-EM: 565(M) ⁺
166		RMN: δ 1,42(3H,d,J=6,8Hz), 2,73-2,85(2H,m), 3,17-3,26(2H,m), 3,73-3,88(4H,m), 4,41-4,49(2H,m), 4,63(1H,d,J=6,8Hz), 6,96(1H,d,J=8,3Hz), 7,33-7,42(3H,m), 7,45-7,57(4H,m), 7,68(1H,s), 8,02(1H,d,J=7,8 Hz), 8,65(1H,s), 10,49(1H,s), 10,75(1H,s), 10,71-10,86(1H,a). FAB-EM: 458(M+H) ⁺
167		RMN: δ 1,79-2,25(4H, m), 2,50-2,90(9H, m), 3,26(3H,s), 4,38,4,51(2H,s), 7,21(1H,d,J=8,3Hz), 7,44-7,70(7H,m), 8,05(1H,d,J=7,8Hz), 7,74(1H,s), 8,63(1H, s), 10,22(1H,sa), 10,56(1H,s). FAB-EM: 479(M) ⁺

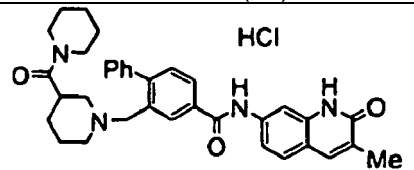
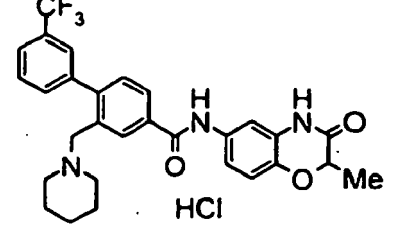
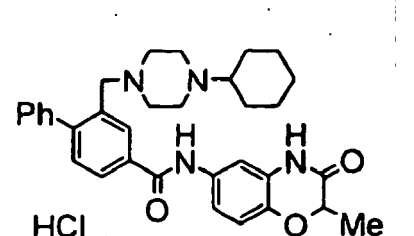
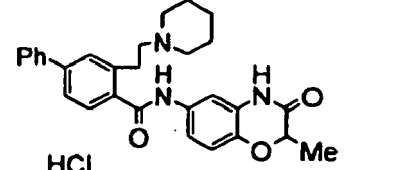
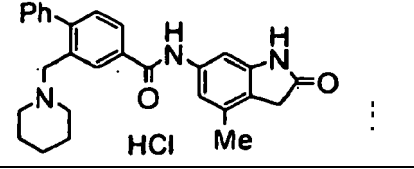
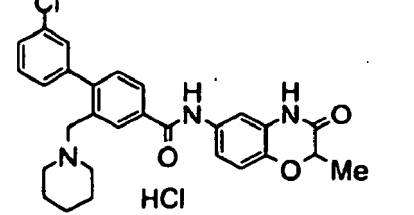
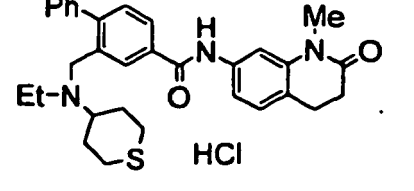
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 33)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
*168	 (CO ₂ H) ₂	RMN: δ1,36-1,60(6H,m), 2,56-2,73(4H,m), 2,98(3H,s), 2,99(3H,s), 3,75-6,30(4H,ma), 7,41-7,54(6H,m), 7,97(1H,dd,J=15,1,2,0Hz), 8,04(1H,ddd,J=7,8,2,0,1,5Hz), 8,29(1H,s), 8,39(1H,m), 10,49(1H,s). FAB-EM:433(M+H) ⁺
169	 CO-NEt ₂ HCl	RMN: δ0,77(3H,t,J=7,4Hz), 1,03-1,10(6H,m), 2,50-2,60(2H,m), 2,67-2,73(1H,m), 2,83-2,87(2H,m), 2,87-3,00(1H,m), 3,18-3,41 (4H,m), 3,26(3H,s), 4,35, 4,44(2H,m), 4,46-4,55(2H,m), 7,22(1H,d,J=8,3H), 7,40-7,59(7H,m), 7,66(1H,s), 8,11(1H,d,J=8,3Hz), 8,52(1H,s), 9,55(1H,sa), 10,50(1H,s). FAB-EM: 527(M+H) ⁺
170	 HCl	RMN: δ1,03(3H,t,J=7,3Hz), 1,36(1H,d,J=11,7Hz), 1,64-1,80(2H,m), 2,06(1H,d,J=11,7Hz), 2,50-2,57(2H,m), 2,83-2,96(4H,m), 3,13(1H,t,J=11,7Hz), 3,24-3,34(2H,m), 3,25(3H,s), 3,76(1H,d,J=7,9Hz), 3,87(1H,d,J=7,9Hz), 4,34(1H,dd,J=13,6,6,3Hz), 4,65(1H,dd,J=13,6,4,9Hz), 7,20(1H,d,J=7,9Hz), 7,42-7,58(6H,m), 7,66(1H,dd,J=8,3,2,0Hz), 7,83(1H,d,J=7,9Hz), 8,03(1H, dd, J=8,3,1,5Hz), 8,71(1H,dd,J=1,5Hz), 10,23(1H,sa), 10,69(1H,s). FAB-EM: 498(M+H) ⁺
171	 HCl	RMN: δ1,02-1,07(1H, m), 1,57-1,69(2H, m), 1,85-2,00(1H,m), 2,28-2,44(2H,m), 2,50-2,58(2H,m), 2,83-2,86(2H,m), 3,02-3,06(1H,m), 3,17-3,47(5H, m), 3,19 (3H,s), 3,25(3H,s), 4,35-4,47(2H,m), 7,20(1H,d,J=8,3Hz), 7,34-7,58(6H,m), 7,66(1H,dd,J=8,3,1,9Hz), 7,80(1H,d,J=2,0Hz), 8,02(1H,dd,J=8,3,2,0Hz), 8,78 (1H,dd,J=2,0Hz), 10,40(1H,sa), 10,66(1H,s). FAB-EM: 498(M+H) ⁺
172	 2(HCl)	RMN: δ1,28-1,45(1H, a), 1,55-2,00 (9H,m), 2,28-2,42(1H,a), 2,52-2,58(2H,m), 2,80-2,88(2H,m), 2,90-3,00(2H,a), 3,13-3,23(2H,m), 3,25(3H,s), 3,48-3,58(2H,a), 3,94-4,12(2H,m), 4,14-4,32(1H,m), 5,06-5,18(1H,m), 7,18-7,22(1H,m), 7,34-7,42(2H,m), 7,48-7,58(4H,m), 7,65-7,73(1H,s), 7,80(1H,s), 7,98-8,05(1H,s), 8,79(1H,s), 10,50(1H,s), 10,92(1H,s), 11,11(1H,s). FAB-EM: 537(M+H) ⁺
173	 (CO ₂ H) ₂ Cl	RMN: δ1,30-1,44(2H,m), 1,46-1,56(4H,m), 2,32-2,69(2H,m), 3,10-4,05(4H,m), 4,65(2H,s), 7,12(1H,s), 7,20(1H,s), 7,40-7,54(6H,m), 8,00-8,09(1H,m), 8,23(1H,s), 10,05(1H,s), 10,90(1H,s). FAB-EM: 476(M+H) ⁺
174	 Et-N OMe HCl	RMN: δ0,97(3H,t,J=7,3Hz), 2,08(3H,s), 2,75-3,50(4H,m), 3,16(3H,s), 3,57(2H,s), 4,44-4,55(2H,d,m), 7,42(2H,d,J=6,8Hz), 7,46-7,62(6H,m), 7,71(1H,s), 8,07(1H,d,J=7,8Hz), 8,13(1H,s), 8,65(1H,s), 10,15(1H,sa), 10,48(1H,s), 11,78(1H,s). FAB-EM: 470(M+H) ⁺

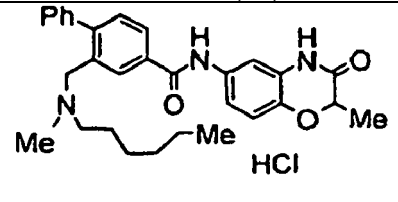
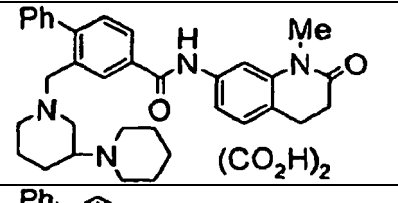
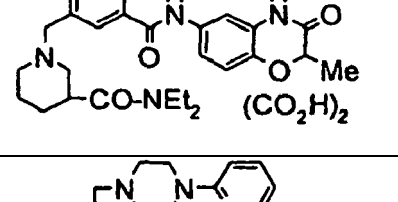
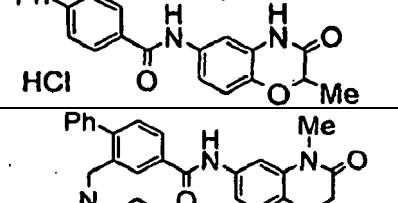
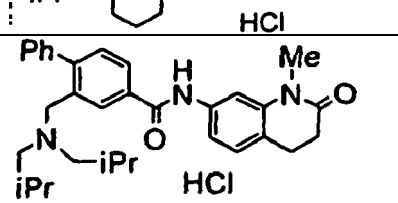
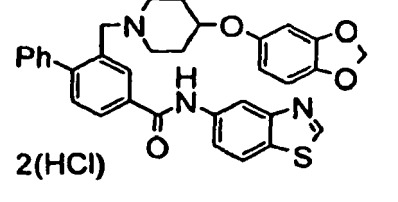
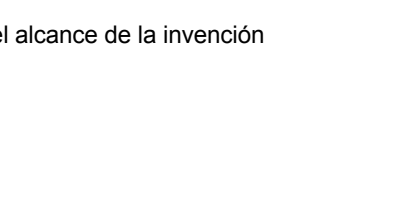
* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 34)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
175		RMN: δ 1,39-1,74(10H,m), 2,08(3H,s), 2,49-3,37(9H,m), 4,15-4,21,4,45-4,49(2H,m), 7,30-7,62(8H,m), 7,71(1H,s), 7,90-8,16(2H,m), 8,54,8,67(11H,s), 9,13, 10,23(1H,sa), 10,56,10,73(1H,s), 11,78,11,80(1H,s). FAB-EM: 563(M+H) ⁺
176		RMN: δ 1,20-1,33(1H,m), 1,43(3H,d,J=6,8Hz), 1,55-1,64(3H,m), 1,70-1,84(2H,m), 2,58-2,70(2H,m), 3,16-3,26(2H,m), 4,34(2H,d,J=4,9Hz), 4,64(1H,c,J=6,8Hz), 6,96(1H,d,J=8,8Hz), 7,36(1H,dd,J=8,8,2,5Hz), 7,35(1H,d,J=8,3Hz), 7,64-7,68(1H,m), 7,70-7,80 (3H,m), 7,87(1H,d,J=7,4Hz), 8,06(1H,d,J=7,8Hz), 8,65(1H, sa), 9,96(1H,sa), 10,54(1H,s), 10,76(1H,s). FAB-EM: 524(M+H) ⁺
177		RMN: δ 1,00-1,12(1H,m), 1,16-1,29(2H,m), 1,29-1,42(2H,m), 1,42(3H,d,J=6,8Hz), 1,55-1,64(1H,m), 1,74-1,84(2H,m), 2,01-2,10(2H,m), 2,32-2,42(2H,m), 2,76-2,86(2H,m), 2,86-2,99(2H,m), 3,03-3,13(1H,m), 2,80-3,37(2H,m), 3,52(2H,s), 4,63(1H,c,J=6,8Hz), 6,95(1H,d,J=8,8Hz), 7,28(1H,dd,J=8,8,2,4Hz), 7,38-7,55(7H,m), 7,94(1H,d,J=7,8Hz), 8,05(1H,s), 9,45(1H,sa), 10,28(1H, s), 10,75(1H, s). FAB-EM: 539(M+H) ⁺
178		RMN: δ 1,33-1,46(1H,m), 1,42(3H,d,J=6,9Hz), 1,60-1,90(5H,m), 2,88-3,00(2H,m), 3,15-3,25(2H,m), 3,32-3,53(4H,m), 4,62(1H,c,J=6,8Hz), 6,95(1H,d,J=8,3Hz), 7,23(1H,dd,J=8,8,2,5Hz), 7,41-7,46(1H,m), 7,48-7,56(3H,m), 7,62-7,77(5H,m), 9,66(1H,sa), 10,45(1H,s), 10,74(1H,s). FAB-EM: 470(M+H) ⁺
179		RMN: δ 1,18-1,37(1H,m), 1,50-1,68(3H,m), 1,72-1,92(2H,m), 2,18(3H,s), 2,53-2,70(2H,m), 3,14-3,26(2H,m), 3,37(2H,s), 4,31-4,44(2H,m), 7,26-7,60(8H,m), 8,00(1H,d,J=7,9Hz), 8,68(1H,s), 10,22(1H,sa), 10,40(1H,s), 10,44-10,54(1H,m). FAB-EM: 440(M+H) ⁺
180		RMN: δ 1,20-1,37(1H,m), 1,45(3H,d,J=6,3Hz), 1,54-1,68(3H,m), 1,70-1,88(2H,m), 2,58-2,74(2H,m), 3,14-3,26(2H,m), 4,26-4,40(2H,m), 4,63(1H,c,J=6,7Hz), 6,96(1H,d,J=8,8Hz), 7,32-7,40(2H,m), 7,46-7,60(4H,m), 7,67(1H,s), 8,03(1H,d,J=7,8Hz), 8,64(1H,s), 9,99(1H,sa), 10,50-10,58(1H,m), 10,75(1H,s). FAB-EM: 490(M+H) ⁺
181		RMN: δ 1,22(3H,t,J=7,3Hz), 1,50-1,70(2H,m), 1,81(1H,d,J=11,8Hz), 2,36(1H,d,J=12,2Hz), 2,50-2,70(5H,m), 2,85(2H,t,J=6,8Hz), 2,88-3,12(3H,m), 3,25(3H,s), 3,29-3,40(2H,m), 4,37(1H,dd, J=14,1,5,4Hz), 4,57(1H,dd,J=14,1Hz,5,4Hz), 7,20(1H,d,J=8,3Hz), 7,45-7,60(6H,m), 7,64(1H,dd,J=8,3,1,5), 7,79(1H,d,J=1,4Hz), 8,07(1H,dd,J=8,3,1,5Hz), 8,67(1H,s), 9,88(sa), 10,65(1H,s). FAB-EM: 514(M+H) ⁺

* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 35)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
182		RMN: δ 0,84(3H,t,J=7,1Hz), 1,08-1,38(8H,m), 1,42(3H,d,J=6,8Hz), 1,45-1,57(1H,m), 2,46-2,54(2H,m), 2,65-2,78(1H,m), 2,79-2,97(1H,m), 4,20-4,37(1H,m), 4,47-4,57(1H,m), 4,63(1H,c,J=6,9Hz), 6,96(1H,d,J=8,8Hz), 7,34(1H,dd,J=8,8,2,5Hz), 7,412H,d,J=6,4Hz), 7,46-7,57(4H,m), 7,65(1H,d,J=1,9Hz), 8,04(1H,d,J=7,8Hz), 8,53(1H,s), 10,06(1H,sa), 10,45(1H,s), 10,75(1H,s). FAB-EM: 486(M+H) ⁺
183		RMN: δ 1,35-1,55(4H,m), 1,65-1,78(5H,m), 1,82-1,92(1H,m), 1,93-2,02(1H,a), 2,07-2,17(1H,m), 2,52-2,65(3H,m), 2,80-2,87(2H,m), 2,92-3,22(6H,m), 3,26(3H,s), 3,48-3,58(2H,m), 7,17-7,22(1H,m), 7,36-7,45(4H,m), 7,45-7,54(3H,m), 7,62(1H,s), 7,92-7,98(1H,m), 8,10(1H,s), 10,41(1H,s). FAB-EM: 537(M+H) ⁺
184		RMN: δ 0,95(3H,t,J=7,1Hz), 1,05(3H,t,J=7,1Hz), 1,28-1,68(4H,m), 1,42(3H,d,J=6,8Hz), 1,90-2,23(1H,m), 2,60-2,78(1H,m), 2,80-2,91(1H,m), 3,07-4,00(8H,m), 4,63(1H,c,J=6,9Hz), 6,95(1H,d,J=8,3Hz), 7,26(1H,dd,J=8,8,2,4Hz), 7,37-7,52(6H,m), 7,533(1H,d,J=2,4Hz), 7,92-8,00(1H,m), 8,08-8,20(1H,m), 10,27(1H,s), 10,74(1H,s). FAB-EM: 555(M+H) ⁺
*185		RMN: δ 1,42(3H,d,J=6,8Hz), 2,74-2,87(2H,m), 3,28-3,40(4H,m), 4,17-4,28(2H,m), 4,44-4,57(2H,m), 4,63(1H,c,J=6,9Hz), 6,66-6,73(1H,m), 6,83-6,88(1H,m), 6,96(1H,d,J=8,8Hz), 7,32-7,61 (8H,m), 7,67(1H,s), 8,01-8,07(1H,m), 8,08-8,12(1H,s), 8,64(1H,s), 10,50(1H,s), 10,59(1H,s), 10,75(1H,s). FAB-EM: 534(M+H) ⁺
186		RMN: δ 0,88-1,94(16H,m), 2,52-2,88(4H,m), 3,12-3,70(5H,m), 4,50(2H,d,J=4,4Hz), 7,21(1H,d,J=8,3Hz), 7,42-7,66(7H,m), 7,81(1H,s), 8,03(1H,d,J=7,8Hz), 8,54(1H,s), 9,19(1H,sa), 10,82(1H,s). FAB-EM: 510(M+H) ⁺
187		RMN: δ 0,85(12H,t,J=6,8Hz), 1,89-2,00(2H,m), 2,53-2,58(2H,m), 2,67-2,72(4H,m), 2,82-2,87(2H,m), 3,26(3H,s), 4,53(2H,d,J=4,9Hz), 7,21(1H,d,J=8,3Hz), 7,42-7,63(7H,m), 7,54(1H,d,J=1,9Hz), 7,88-7,94(1H,m), 8,70(1H,d,J=1,4Hz), 9,31(1H,sa), 10,64(1H,s). FAB-EM: 498(M+H) ⁺
188		RMN: δ 1,76-1,88(1H,m), 1,95-2,13(2H,m), 2,17-2,32(1H,m), 2,71-2,90(2H,m), 3,16-3,28(1H,m), 3,30-3,42(1H,m), 4,29-4,56(3H,m), 5,95(2H,d,J=7,3Hz), 6,36(1H,dd,J=8,8,2,4Hz), 6,64(1H,dd, J=6,3,2,0Hz), 6,79(1H,dd,J=8,3,4,9Hz), 7,38-7,45(2H,m), 7,47-7,58(4H,m), 8,02-8,08(1H,m), 8,09-8,18(2H,m), 8,78-8,92(2H,m), 9,42(1H,s), 10,75(1H,sa), 10,92(1H,d, J=2,9Hz). FAB-EM: 564(M+H) ⁺

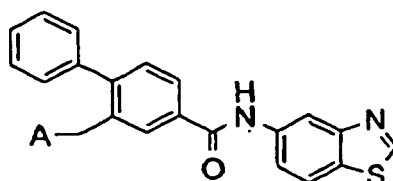
* No dentro del alcance de la invención

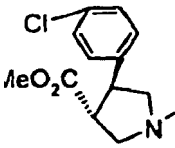
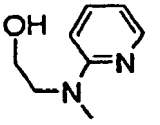
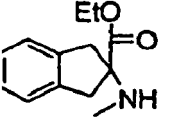
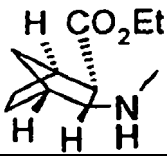
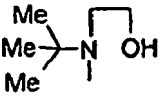
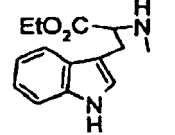
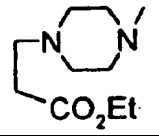
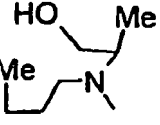
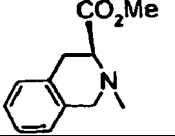
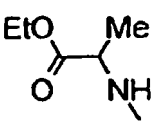
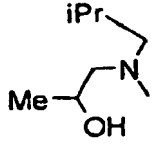
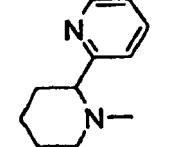
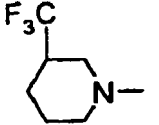
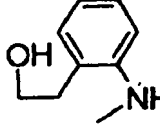
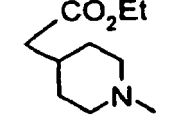
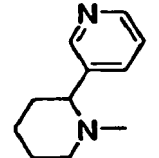
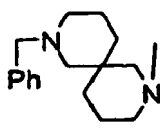
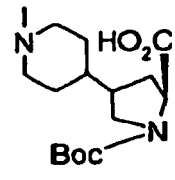
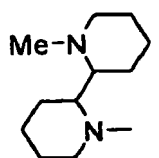
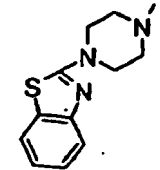
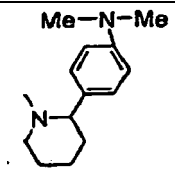
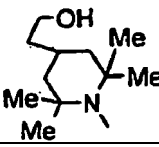
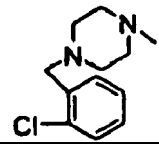
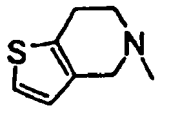
(Tabla 36)

Ej.	Estructura (sal)	Datos
*189		RMN: δ 0,85(3H,d,J=6,6Hz), 1,22(3H,d,J=6,6Hz), 2,03(3H,s), 3,08-3,20(1H,m), 3,27-3,40(2H,m), 4,32-4,47(2H,m), 4,48-4,60(2H,m), 7,43-7,59(6H,m), 8,04-8,12(2H,m), 8,16(1H,d,J=8,3Hz), 8,77-8,83(2H,m), 9,41(1H,s), 10,20(1H,s), 10,91(1H,s). FAB-EM: 488(M+H) ⁺
*190		RMN: δ 0,97(3H,t,J=7,1Hz), 2,66-3,14(2H,m), 4,48(2H,s), 4,62(2H,s), 7,37-7,43(2H,m), 7,46-7,58(4H,m), 8,04(1H,dd,J=7,8,1,5Hz), 8,09-8,20(2H,m), 8,38(2H,s), 8,76-8,85(2H,m), 8,97(2H,d,J=5,9Hz), 9,43(1H,s), 10,87(1H,s), 11,47(1H,sa). FAB-EM: 479(M+H) ⁺
*191		RMN: δ 0,88-1,03(2H,m), 1,04-1,22(2H,m), 1,23-1,36(2H,m), 1,44-1,48(2H,m), 1,62-1,71(1H,m), 1,78-1,95(2H,m), 2,01-2,10(1H,m), 2,35(3H,s), 2,66-2,98(5H,m), 4,34-4,42(1H,m), 4,49-4,57(1H,m), 7,38(2H,d,J=8,3Hz), 7,42-7,47(2H,m), 7,47-7,58(4H,m), 7,60-7,68(3H,m), 8,04-8,17(3H,m), 8,75(1H,s), 8,81(1H,s), 9,41(1H,s), 10,09(1H,sa), 10,96(1H,s). FAB-EM: 653(M+H) ⁺
*192		RMN: δ 0,82-0,92(6H,m), 2,50(2H,t,J=5,2Hz), 2,82-2,92(1H,m), 3,40(2H,t,J=5,2Hz), 3,61(0,2H,s), 3,66(1,8H,s), 4,08-4,16(1H,m), 7,25-7,35(3H,m), 7,36-7,48(3H,m), 7,82-7,88(1H,m), 7,89-7,96(2H,m), 8,20-8,25(1H,m), 8,47(1H,s), 8,68(1H,sa), 9,00(1H,s). FAB-EM: 446(M+H) ⁺
193		RMN: δ 0,99(9H,s), 1,42(3H,d,J=6,9Hz), 2,51-2,69(2H,m), 3,00(2H,s), 3,03(3H,s), 6,94(1H,d,J=8,8Hz), 7,26(1H,dd,J=8,3,2,4Hz), 7,29-7,39(3H,m), 7,40-7,53(3H,m), 7,57(1H,d,J=2,4Hz), 7,90(1H,sa), 8,28(1H,s), 10,24(1H,s), 10,72. FAB-EM: 502(M+H) ⁺
*194		RMN: δ 1,12-1,15(3H,m), 1,22(6H,d,J=5,8Hz), 1,42(3H,d,J=6,9Hz), 2,85-3,30(4H,m), 3,40-4,00(4H,m), 4,63(1H,c,J=6,6Hz), 6,95(1H,d,J=8,8Hz), 7,30(1H,d,J=8,8Hz), 7,40-7,54(6H,m), 7,60(1H,s), 7,96(1H,d,J=8,3Hz), 8,26(1H,sa), 10,31(1H,s), 10,75(1H,s). FAB-EM: 513(M+H) ⁺
195		RMN: δ 0,67-0,85(6H,m), 1,30-1,55(3,5H,m), 1,57-2,08(6,5H,m), 2,60-2,77(2H,m), 2,82-3,14(3H,m), 3,33-3,65(5H,m), 4,42-4,53(0,5H,m), 4,58-4,68(1,5H,m), 6,95(1H,d,J=8,3Hz), 7,25-7,65(7,3H,m), 7,65-7,75(0,7H,m), 7,87-8,20(1,3H,m), 8,75(0,7H,s), 10,00(0,3H,sa), 10,26-10,50(1,2H,m), 10,75(1H,s), 10,93(0,5H,s). FAB-EM: 555(M+H) ⁺
196		RMN: δ 0,77(6H,d,J=6,3Hz), 1,42(3H,d,J=6,9Hz), 1,43-1,51(2H,m), 1,60-1,70(1H,m), 2,00-2,17(2H,m), 2,31-2,50(2H,m), 3,36(2H,t,J=6,3Hz), 3,00-4,10(3H,m), 4,63(1H,c,J=6,8Hz), 6,93(1H,d,J=8,8Hz), 7,24(1H,dd,J=8,8,2,4Hz), 7,32-7,50(6H,m), 7,58(1H,d,J=2,5Hz), 7,90(1H,d,J=8,3Hz), 8,19(1H,s), 10,26(1H,s), 10,71(1H,s). FAB-EM: 502(M+H) ⁺

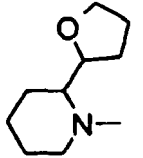
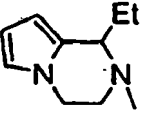
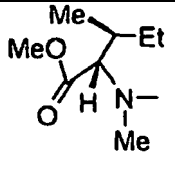
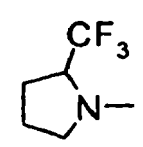
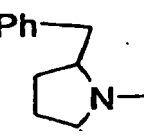
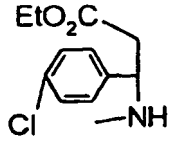
* No dentro del alcance de la invención

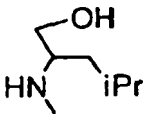
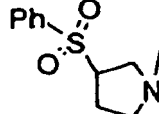
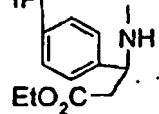
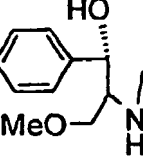
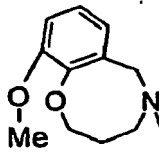
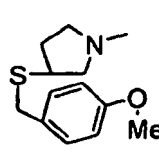
(Tabla 37) No dentro del alcance de la invención



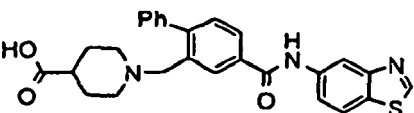
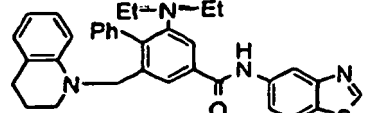
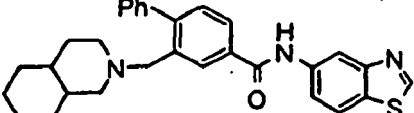
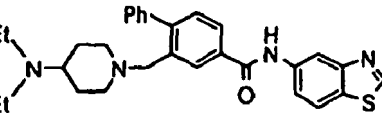
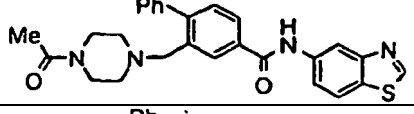
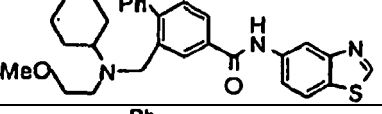
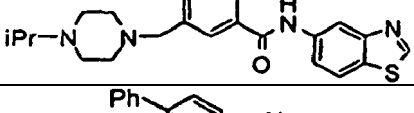
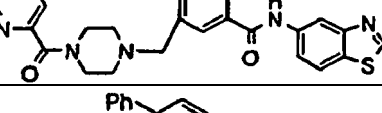
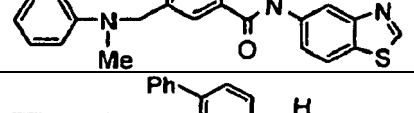
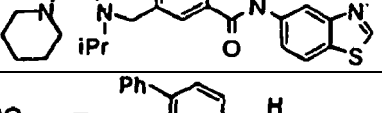
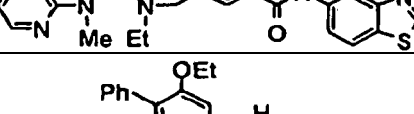
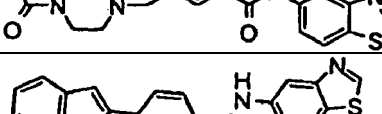
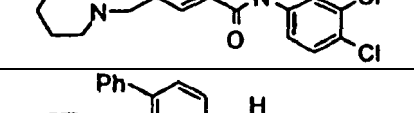
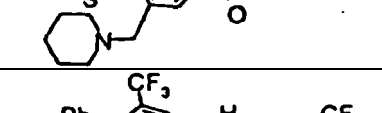
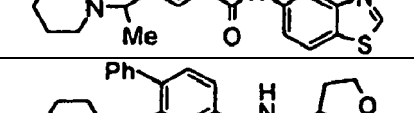
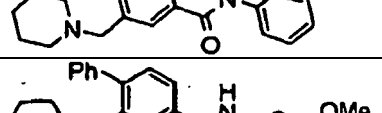
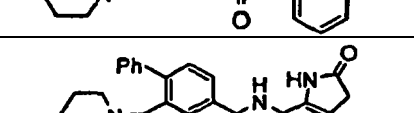
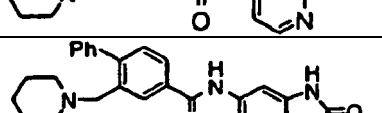
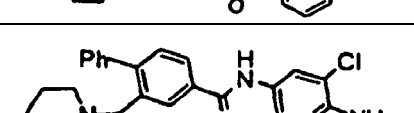
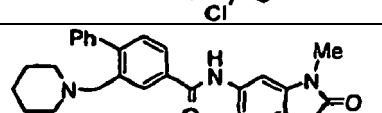

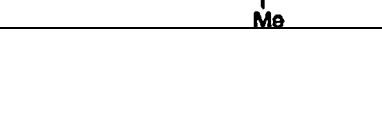
Ej.	A-	DATA	Ej.	A-	DATA	Ej.	A-	DATA
197		H:2,63 FP:582	205		H:1,92 FP:481	213		H:2,60 FP:548
198		H:1,93 FP:458	206		H:1,94 FP:460	214		H:2,58 FP:575
199		H:2,28 FP:529	207		H:2,15 FP:474	215		H:2,86 FP:534
200		H:2,18 FP:460	208		H:2,07 FP:474	216		H:2,15 FP:505
201		H:2,28 FP:496	209		H:2,90 FP:480	217		H:2,15 FP:514
202		H:2,02 FP:505	210		H:2,06 FP:587	218		H:2,61 FP:641
203		H:2,26 FP:525	211		H:2,60 FP:562	219		H:2,32 FP:547
204		H:2,16 FP:528	212		H:2,52 FP:553	220		H:2,14 FP:482

(Tabla 38) No dentro del alcance de la invención

221		H:2,26 FP:498	225		H:2,44 FP:493	229		H:2,97 FP:502
222		H:3,23 FP:482	226		H:2,38 FP:504	230		H:2,72 FP:570

223		H:2,26 FP:460	227		H:2,25 FP:554	231		H:2,88 FP:578
224		H:2,39 FP:524	228		H:2,27 FP:536	232		H:2,55 FP:566

(Tabla 39)

N.º	Estructura	N.º	Estructura
*1		*12	
*2		*13	
*3		*14	
*4		*15	
*5		*16	
*6		*17	
*7		*18	
*8		*19	
*9		*20	
10		21	
*11		22	

* No dentro del alcance de la invención

(Tabla 40)

N.º	Estructura	N.º	Estructura
23		33	
24		34	
25		*35	
26		36	
27		37	
28		38	
29		39	
30		40	
31		41	
32		42	

* No dentro del alcance de la invención

halógeno, -O-alquilo C₁₋₅, -SO₂-alquilo C₁₋₅, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C₁₋₅, -CN, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-NH-arilo, -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -NH-C(=O)-arilo, -NH-SO₂-alquilo C₁₋₅, -N(alquil C₁₋₅)-SO₂-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-NH-SO₂-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-NH-SO₂-arilo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-OH, -alquilen C₁₋₅-C(=O)-NH-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, -alquilen C₁₋₅-C(=O)-NH₂, -alquilen C₁₋₅-C(=O)-OH, -alquilen C₁₋₅-O-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-S-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-O-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-NH-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-N(alquilo C₁₋₅)₂, -alquilen C₁₋₅-arilo, un cicloalquilo, un arilo, -(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), -O-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), -alquilen C₁₋₅-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), -C(=O)-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), -alquilen C₁₋₅-N(alquil C₁₋₅)-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O) o -C(=O)-NH-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), y el heterociclo monocíclico o bicíclico anterior puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₅, -O-alquilo C₁₋₅ u -OH;

G es un anillo seleccionado de morfolina, piperidina o pirrolidina y el átomo de nitrógeno del anillo del grupo de anillo está unido a L;

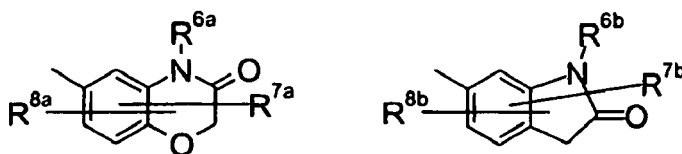
R¹ a R⁹: iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₅, un alquilo C₁₋₅ sustituido con halógeno, -OH, -SH, -O-alquilo C₁₋₅, -O-alquil C₁₋₅-NH-alquilo C₁₋₅, -O-alquil C₁₋₅-N(alquilo C₁₋₅)₂, =O, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂, -S-alquilo C₁₋₅, -SO-alquilo C₁₋₅, -SO₂-alquilo C₁₋₅, -CN, -COOH, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, -NH-C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -NH-SO₂-alquilo C₁₋₅, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-alquilo C₁₋₅, -NO₂ o un heterociclo saturado que contiene nitrógeno;

R¹⁰: un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₅;

R¹³ a R¹⁵: iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₅, un alquilo C₁₋₅ sustituido con halógeno, -OH, -O-alquilo C₁₋₅, -S-alquilo C₁₋₅, -SO-alquilo C₁₋₅, -SO₂-alquilo C₁₋₅, =O, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C₁₋₅, -COOH, -CN, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₅, -N(alquilo C₁₋₅)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo C₁₋₅, -C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-NH-arilo, -NH-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -NH-C(=O)-arilo, -NH-SO₂-alquilo C₁₋₅, -N(alquil C₁₋₅)-SO₂-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-NH-SO₂-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-NH-SO₂-arilo, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-OH, -alquilen C₁₋₅-C(=O)-NH-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-C(=O)-N(alquilo C₁₋₅)₂, -alquilen C₁₋₅-C(=O)-NH₂, -alquilen C₁₋₅-C(=O)-OH, -alquilen C₁₋₅-O-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-S-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-O-C(=O)-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-NH-alquilo C₁₋₅, -alquilen C₁₋₅-N(alquilo C₁₋₅)₂, -alquilen C₁₋₅-arilo, un cicloalquilo, un arilo, -(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), -O-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), -alquilen C₁₋₅-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), -C(=O)-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), -alquilen C₁₋₅-N(alquil C₁₋₅)-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O) o -C(=O)-NH-(heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de una o más clases de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O), y el heterociclo monocíclico o bicíclico anterior puede estar sustituido con átomo(s) de halógeno, alquilo(s) C₁₋₅, -O-alquilo C₁₋₅ u -OH,

o una sal del mismo.

- El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en el que el anillo representado por D en la fórmula (I) anterior junto con los grupos representados por R⁶ a R⁹ que van a unirse al mismo forman un grupo seleccionado de las fórmulas (a) y (b):

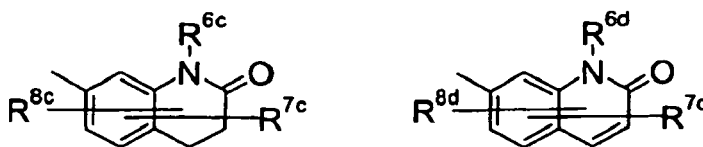


en las que los símbolos tienen los siguientes significados:

R^{6a} y R^{6b} : iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-5} o un alquilo C_{1-5} sustituido con halógeno, y

R^{7a} , R^{8a} , R^{7b} y R^{8b} : iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-5} o un alquilo C_{1-5} sustituido con halógeno.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en el que el anillo representado por D en la fórmula (I) anterior junto con los grupos representados por R^6 a R^9 que van a unirse al mismo forman un grupo seleccionado de las fórmulas (c) y (d):



en las que los símbolos tienen los siguientes significados:

R^{6c} y R^{6d} : iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-5} o un alquilo C_{1-5} sustituido con halógeno, y

R^{7c} , R^{8c} , R^{7d} y R^{8d} : iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-5} o un alquilo C_{1-5} sustituido con halógeno.

4. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) anterior es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en *N*-1,3-benzotiazol-5-il-2-[[ciclohexil(isopropil)amino]metil]bifenil-4-carboxamida, *N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, *N*-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, 2-[[etil(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]metil]-*N*-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)bifenil-4-carboxamida, *N*-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, *N*-(3-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, *N*-(2,4-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, 2-[[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]metil]-*N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)bifenil-4-carboxamida, *N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(piperidin-1-ilmetil)-4-(2-tienil)benzamida, 2-[[etil(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]metil]-*N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)bifenil-4-carboxamida, 2-[[isobutil(2-piperidin-1-ilet)amino]metil]-*N*-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)bifenil-4-carboxamida, *N,N*-dietil-4-[[4-[[1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino]carbonil]bifenil-2-il]metil]morfolin-3-carboxamida, 2-[[4-metil-1,3'-bipiperidin-1'-il]metil]-*N*-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)bifenil-4-carboxamida, 2-(piperidin-1-ilmetil)-*N*-(2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)bifenil-4-carboxamida, *N*-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, 4'-fluoro-*N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, *N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2-[(2-metilpiperolidin-1-il)metil]bifenil-4-carboxamida, *N*-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, *N*-[1-(2-fluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il]-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida y *N*-[(2*R*)-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il]-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida.

5. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) anterior es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en *N*-1,3-benzotiazol-5-il-2-[[ciclohexil(isopropil)amino]metil]bifenil-4-carboxamida, *N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, *N*-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, 2-[[etil(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]metil]-*N*-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)bifenil-4-carboxamida, *N*-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, *N*-(3-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, *N*-(2,4-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida, 2-[[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]metil]-*N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)bifenil-4-carboxamida, *N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-3-(piperidin-1-ilmetil)-4-(2-tienil)benzamida, 2-[[etil(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]metil]-*N*-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)bifenil-4-carboxamida, 2-[[isobutil(2-piperidin-1-ilet)amino]metil]-*N*-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)bifenil-4-carboxamida, *N,N*-dietil-4-[[4-[[1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino]carbonil]bifenil-2-il]metil]morfolin-3-carboxamida y 2-[[4-metil-1,3'-bipiperidin-1'-il]metil]-*N*-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)bifenil-4-carboxamida.

6. El compuesto según la reivindicación 4 o una sal del mismo, en el que dicho compuesto es *N*-(1-metil-2-

oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-2-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]bifenil-4-carboxamida.

- 5
7. El compuesto según la reivindicación 4 o una sal del mismo, en el que dicho compuesto es *N*-[(2*R*)-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il]-2-(piperidin-1-ilmetil)bifenil-4-carboxamida.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10
9. La composición según la reivindicación 8, para uso como inhibidor de la activación de VR1.
10. La composición según la reivindicación 8, para uso como agente preventivo o terapéutico para los dolores.
11. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal del mismo para fabricar un agente preventivo o terapéutico para los dolores.
- 15
12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal del mismo, para uso en el tratamiento de los dolores.