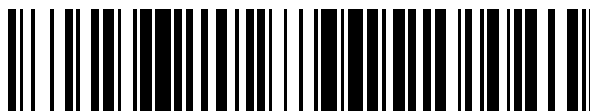


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 940**

51 Int. Cl.:

C07D 271/06	(2006.01) A61P 9/10	(2006.01)
A61K 31/421	(2006.01) A61P 9/12	(2006.01)
A61K 31/4245	(2006.01) A61P 15/00	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01) A61P 25/08	(2006.01)
A61K 31/433	(2006.01) A61P 25/20	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01) A61P 25/24	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01) C07D 263/48	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) C07D 271/08	(2006.01)
A61P 9/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2012 PCT/JP2012/061032**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2012 WO12147764**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2012 E 12777012 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2703392**

54 Título: **Derivado heterocíclico aromático de 5 miembros anillo que tiene actividad antagonista del receptor Y5 de NPY**

30 Prioridad:

27.04.2011 JP 2011099397
10.11.2011 JP 2011246469

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HAYASHI, KYOHEI;
TAMURA, YUUSUKE y
OMORI, NAOKI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 639 940 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 heterocíclico aromático de 5 miembros anillo que tiene actividad antagonista del receptor Y5 de NPY

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un novedoso compuesto de heterociclo aromático de 5 miembros que tiene una actividad antagonista de receptor Y5 de NPY y se refiere a derivados de heterociclo aromático de 5 miembros útiles para una composición farmacéutica, especialmente para un fármaco contra la obesidad.

Técnica anterior

10 La obesidad se define como una cantidad excesivamente alta de grasa corporal o tejido adiposo en relación con la masa corporal magra y es reconocida como un factor de riesgo importante para los problemas de salud. El índice de masa corporal (IMC) es un índice simple de peso por estatura que se usa comúnmente en la clasificación de sobrepeso y obesidad en poblaciones de adultos (edad 15 y más) e individuos. Se define como el peso en kilogramos dividido entre la estatura al cuadrado en metros (kg/m^2). La Organización Mundial de la Salud define "sobrepeso" como un IMC de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ o mayor y "obesidad" como un IMC de $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ o mayor. Por otra parte, la Sociedad Japonesa para el Estudio de la Obesidad define "obesidad" como un IMC de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ o mayor debido a que el número de trastornos relacionados con la obesidad, que incluyen diabetes y dislipidemia, aumenta según el IMC, y el número medio de trastornos relacionados con la obesidad es mayor que 1,0 a un IMC de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$. La Organización Mundial de la Salud informó que aproximadamente 1600 millones y al menos 400 millones de personas se clasificaron como con sobrepeso y obesidad en todo el mundo en 2005, respectivamente. La obesidad se produce principalmente por tomar más calorías que las gastadas en la actividad física y la vida diaria. El número de personas obesas ha estado aumentando por tomar más comida que incluye altas grasas y/o azúcares, y se estima que 700 millones de personas o más se diagnosticarán como con obesidad en el mundo en 2015.

El neuropéptido Y (denominado en lo sucesivo NPY) es un péptido que consiste en 36 restos de aminoácidos y se aisló de cerebro porcino en 1982. El NPY está ampliamente distribuido en los tejidos del sistema nervioso central y periférico de seres humanos y animales.

25 Se ha informado que el NPY posee una acción estimulante sobre el consumo de alimentos, una actividad anticonvulsiva, una acción potenciadora del aprendizaje, una actividad ansiolítica, una actividad antiestrés, etc., en el sistema nervioso central, y puede estar fundamentalmente involucrado en enfermedades del sistema nervioso central tales como depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson. Se cree que el NPY está involucrado en enfermedades cardiovasculares, ya que induce una contracción de los músculos lisos tales como los vasos sanguíneos o los músculos cardíacos en tejidos periféricos. Además, también se sabe que el NPY está involucrado en enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes, anomalías hormonales (Documento no de patente 1). Por tanto, se espera que un antagonista de receptor NPY como medicina prevenga o trate las diversas enfermedades anteriormente mencionadas asociadas al receptor NPY.

35 Se han identificado ahora seis subtipos de receptores de NPY: Y1, Y2, Y3, Y4, Y5 y Y6 (Documento no de patente 2). Se ha sugerido que el receptor Y5 está al menos involucrado en el comportamiento de alimentación y se espera su antagonista como un fármaco contra la obesidad (Documentos no de patente 3 a 5).

Los derivados de tiazol que presentan una actividad antagonista de receptor Y5 de NPY se desvelan en los Documentos de patente 1 a 6. Los derivados de oxadiazol que presentan una actividad antagonista de receptor Y5 de NPY se desvelan en los Documentos de patente 7 a 11.

40 Documentos del estado de la técnica

Documentos de patente

[Documento de patente 1] US2006/0293341

[Documento de patente 2] WO2009/35855

[Documento de patente 3] WO2007/103295

45 [Documento de patente 4] WO2007/2126

[Documento de patente 5] WO2000/64880

[Documento de patente 6] WO2001/2379

[Documento de patente 7] JP2010/270114

[Documento de patente 8] WO2009/54434

[Documento de patente 9] US2010/273842

[Documento de patente 10] US2010/273841

[Documento de patente 11] WO2007/125952

Documentos no de patente

5 [Documento no de patente 1] Trends in Pharmacological Sciences, Vol. 15, 153(1994)

[Documento no de patente 2] Trends in Pharmacological Sciences, Vol. 18, 372(1997)

[Documento no de patente 3] Peptides, Vol. 18, 445(1997)

[Documento no de patente 4] Obesity, Vol. 14, No. 9, A235 (2006)

[Documento no de patente 5] Obesity, Vol. 15, No. 9, A57 (2007)

10 Divulgación de la invención

Problemas a resolver por la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar novedosos derivados de heterociclo aromático de 5 miembros que tienen una alta actividad antagonista de receptor Y5 de NPY.

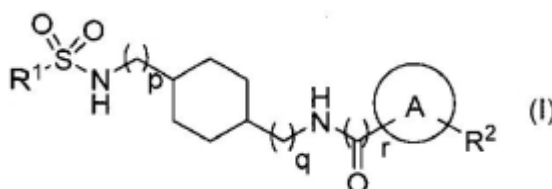
Medios para resolver el problema

15 Los presentes inventores han logrado sintetizar los novedosos derivados de heterociclo aromático de 5 miembros que presentan una alta actividad antagonista de receptor Y5 de NPY mediante sus intensos estudios. Además, los presentes inventores encontraron que los compuestos tienen el efecto de supresión del consumo de alimentos. Además, los presentes inventores encontraron que los compuestos de la invención tienen una débil inhibición contra la enzima metabolizadora de fármacos, gran estabilidad metabólica y alta solubilidad en agua. Además, los
20 compuestos de la invención fueron menos tóxicos, por tanto se cree que son los suficientemente seguros para uso farmacéutico.

La materia de la invención es como se define en las reivindicaciones.

La presente invención desvela lo siguiente.

(1) Un compuesto de fórmula (I):



25

o su sal farmacéuticamente aceptable,

en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, o amino sustituido,

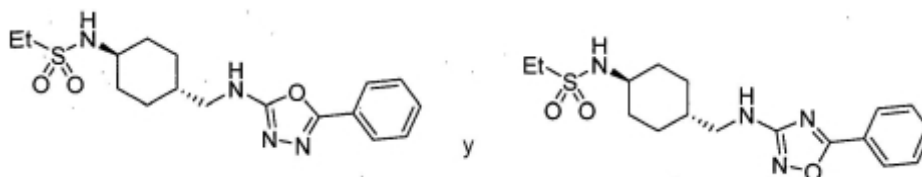
p es 1 y q y r son 0,

30

el anillo A es oxadiazol, y

R² es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir,

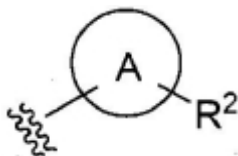
a condición de que se excluyan los siguientes compuestos



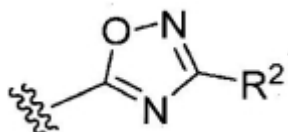
Adicionalmente, la presente invención incluye lo siguiente.

(3) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de (1) o (2) anterior, en el que R^1 es alquilo sustituido o sin sustituir.

5 (4) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de (1) a (3) anterior, en el que un grupo de fórmula:



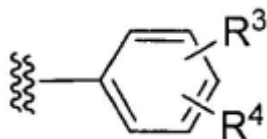
es un grupo de fórmula:



10 (5) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de (1) a (4) anterior, en el que R^2 es arilo sustituido o sin sustituir.

(6) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de (5) anterior, en el que

R^2 es un grupo de fórmula:



15 en la que R^3 es halógeno, alquilsulfonilo, haloalquilo o haloalquiloxi, y R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilsulfonilo, haloalquilo o haloalquiloxi.

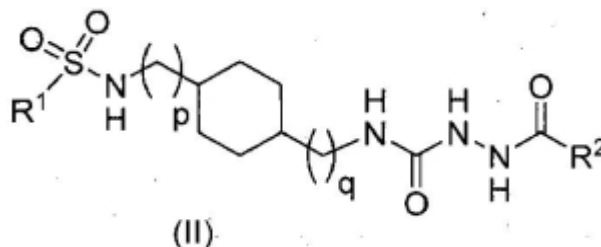
(7) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de (1) a (6) anterior.

(8) La composición farmacéutica de (7) anterior que tiene actividad antagonista de receptor Y5 de NPY.

20 (9) El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de (1) a (6) anterior para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a Y5 de NPY.

(10) Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a Y5 de NPY caracterizada por administrar el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de (1) a (6) anterior.

(11) También se desvela un compuesto de fórmula (II):



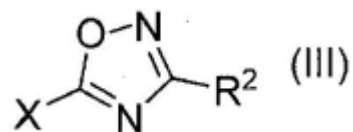
25 o su sal,

en la que R^1 es alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, o amino sustituido,

R^2 es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclo sustituido o sin sustituir, y

p y q son cada uno independientemente 0 o 1.

(12) Un compuesto de fórmula (III):

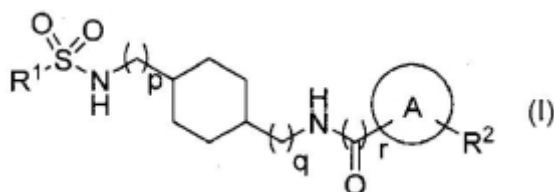


o su sal,

5 en la que X es halógeno o trihalogenometilo, y

R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir.

(1') Un compuesto de fórmula (I):



10 o su sal farmacéuticamente aceptable,

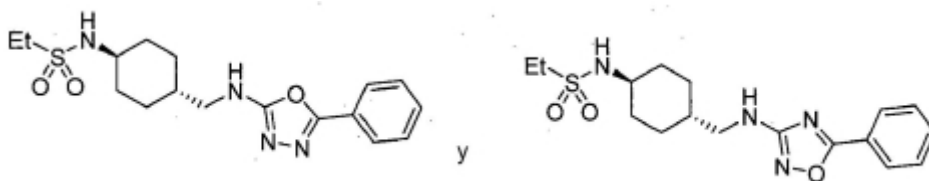
en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, o amino sustituido,

p, q y r son cada uno independientemente 0 o 1,

el anillo A es oxadiazol, y

15 R² es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir,

a condición de que se excluyan los siguientes compuestos

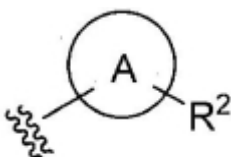


20 (3') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de (1') o (2') anterior, en el que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

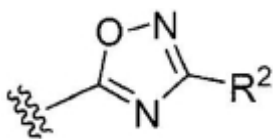
(4') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de (3') anterior, en el que

R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir.

25 (5') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de (1') a (4') anterior, en el que un grupo de fórmula:

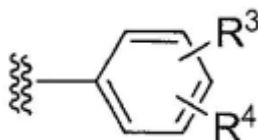


es un grupo de fórmula:



(6') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de (5') anterior, en el que R^2 es arilo sustituido o sin sustituir.

(7') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de (5') anterior, en el que R^2 es un grupo de fórmula:



5

en la que

R^3 es halógeno, alquilsulfonilo, haloalquilo o haloalquilo, y

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilsulfonilo, haloalquilo o haloalquilo.

10

(8') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de (5') anterior, en el que R^2 es alquilo sustituido o sin sustituir.

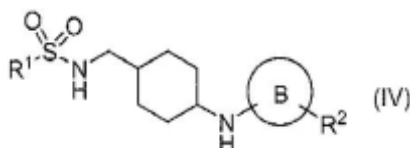
(9') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de (5') anterior, en el que R^2 es haloalquilo sustituido o sin sustituir.

(10') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de (5') anterior, en el que R^2 es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir.

15

(11') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de (5') anterior, en el que R^2 es cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

(12') Un compuesto de fórmula (IV):



o su sal farmacéuticamente aceptable,

20

en la que R^1 es alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, o amino sustituido, el anillo B es heterociclo aromático de 5 miembros, y

R^2 es haloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir.

25

(13') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de (12') anterior, en el que el anillo B es oxadiazol, tiadiazol, imidazol, tiazol u oxazol.

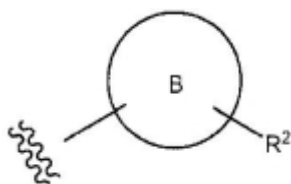
(14') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de (13') anterior, en el que el anillo B es oxadiazol u oxazol.

30

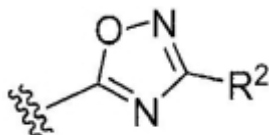
(15') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de (12') a (14') anterior, en el que R^1 es alquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

(16') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de (15') anterior, en el que R^1 es alquilo sustituido o sin sustituir.

(17') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de (12') anterior, en el que un grupo de fórmula:



es un grupo de fórmula:



5

(18') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de (12') a (17') anterior, en el que R^2 es haloalquilo sustituido o sin sustituir.

(19') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera (12') a (17') de anterior, en el que R^2 es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir.

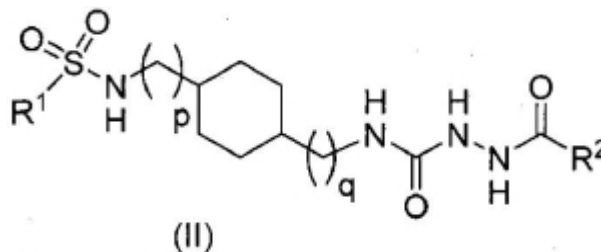
10

(20') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de (19') anterior, en el que R^2 es cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

(21') Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de (1') a (20') anterior.

(22') La composición farmacéutica de (21') anterior que tiene actividad antagonista de receptor Y5 de NPY.

(23') También se desvela un compuesto de fórmula (II):



15

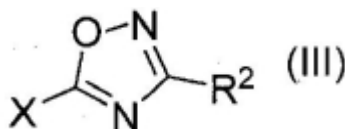
o su sal,

en la que R^1 es alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, o amino sustituido,

20

R^2 es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir, y p y q son cada uno independientemente 0 o 1.

(24') Un compuesto de fórmula (III):



o su sal,

25

en la que X es halógeno o trihalogenometilo, y

R^2 es haloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir.

(25') El compuesto o sal de (24') anterior,

en el que R² es haloalquilo sustituido o sin sustituir, o cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

(26') El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de (1') a (20') anterior para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a Y5 de NPY.

5 (27') Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a Y5 de NPY caracterizado por administrar el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de (1') a (20') anterior.

Efecto de la invención

10 El compuesto de la invención presenta actividad antagonista de receptor Y5 de NPY y es muy útil como medicina, especialmente para prevenir o tratar una enfermedad asociada a Y5 de NPY, por ejemplo trastorno de la alimentación, obesidad, hiperorexia, trastorno sexual, alteración de la fertilidad, depresión, convulsión epiléptica, hipertensión, hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos del sueño. Además, el compuesto de la invención presenta el buen efecto de suprimir el consumo de alimentos y es muy útil para el control de peso, la pérdida de peso y el mantenimiento de peso después de la pérdida de peso por obesidad. Además, el compuesto de la invención es eficaz para prevenir o tratar las enfermedades en las que la obesidad actúa de factor de riesgo, por ejemplo, diabetes, hipertensión, hiperlipemia, aterosclerosis y síndrome coronario agudo.

15 Mejor modo para llevar a cabo la invención

Los términos usados en la presente descripción se explican a continuación. Cada término tiene el mismo significado solo o junto con otros términos en esta descripción.

"Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Especialmente se prefiere flúor o cloro.

20 "Alquilo" incluye grupo alquilo C1 a C10 lineal o ramificado. Incluye alquilo C1 a C6, alquilo C1 a C4, alquilo C1 a C3 y similares. Ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

"Alquilo" de R¹ incluye metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo y similares. Etilo, isopropilo o terc-butilo es especialmente preferible. Además, es preferible isopropilo o terc-butilo.

La parte "alquilo" en "alquiloxi" es la misma que el "alquilo" anterior.

25 "Haloalquilo" y "haloalquiloxi" significan alquilo y alcoxi, en los que la parte de "alquilo" en "alquilo" y "alcoxi" está sustituida con 1 a 5 (preferentemente 1 a 3) "halógenos" anteriores en cualquier posición arbitraria, respectivamente. "Haloalquilo" significa alquilo sustituido con halógeno(s), y se incluye en el alquilo sustituido.

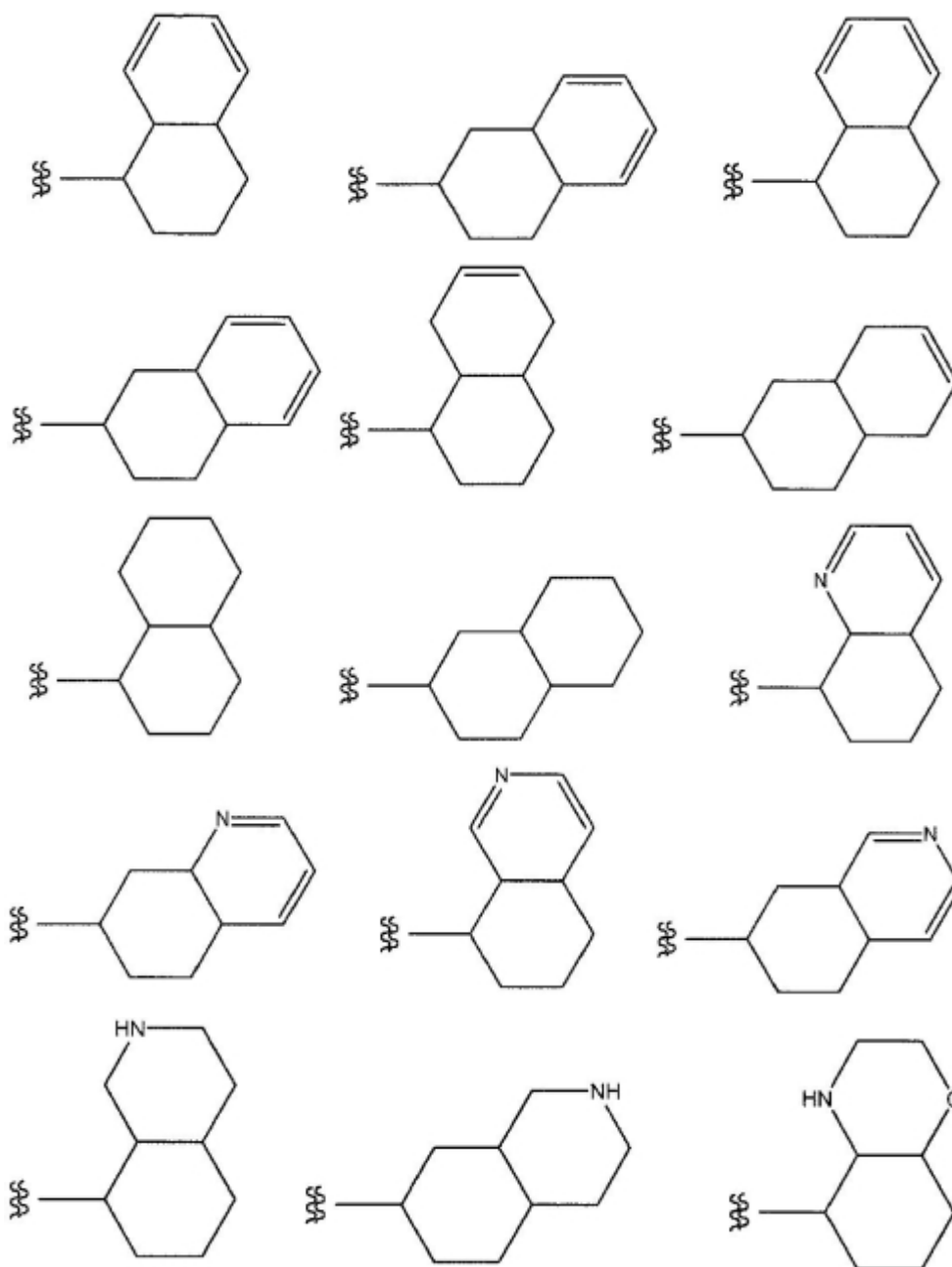
30 "Alquenilo" incluye alquenilo C2 a C10 lineal o ramificado que tiene uno o más dobles enlaces en cualquier posición posible. Incluye alquenilo C2 a C8, alquenilo C3 a C6 y similares. Ejemplos incluyen vinilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo y similares.

35 "Alquinilo" incluye alquinilo C2 a C10 lineal o ramificado que tiene uno o más triples enlaces en cualquier posición posible. Incluye alquinilo C2 a C6, alquinilo C2 a C4 y similares. Ejemplos incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decenilo y similares. Alquinilo tiene uno o más triples enlaces en cualquier posición arbitraria y puede tener dobles enlaces.

"Cicloalquilo" significa grupo de hidrocarburo saturado cíclico C3 a C8 y el grupo de hidrocarburo saturado cíclico condensado con uno o dos grupos cíclicos C3 a C8. Ejemplos de grupo de hidrocarburo saturado cíclico C3 a C8 incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Ejemplos especialmente preferibles incluyen cicloalquilo C3 a C6, o cicloalquilo C5 o C6.

40 El anillo condensado con grupo de hidrocarburo saturado cíclico C3 a C8 incluye anillo de hidrocarburo no aromático (ejemplo: anillo de ciclohexano, anillo de ciclopentano y similares), anillo de cicloalqueno (ejemplo: anillo de ciclohexeno, anillo de ciclopenteno y similares) y similares), anillo heterocíclico no aromático (ejemplo: anillo de piperidina, anillo de piperazina, anillo de morfolina y similares). En el anillo anterior, el (los) enlace(s) puede(n) unirse al grupo de hidrocarburo saturado cíclico C3 a C8.

45 Por ejemplo, los siguientes grupos también se ejemplifican como un cicloalquilo y se incluyen en cicloalquilo. Estos grupos pueden estar sustituidos en cualquier posición arbitraria.



5

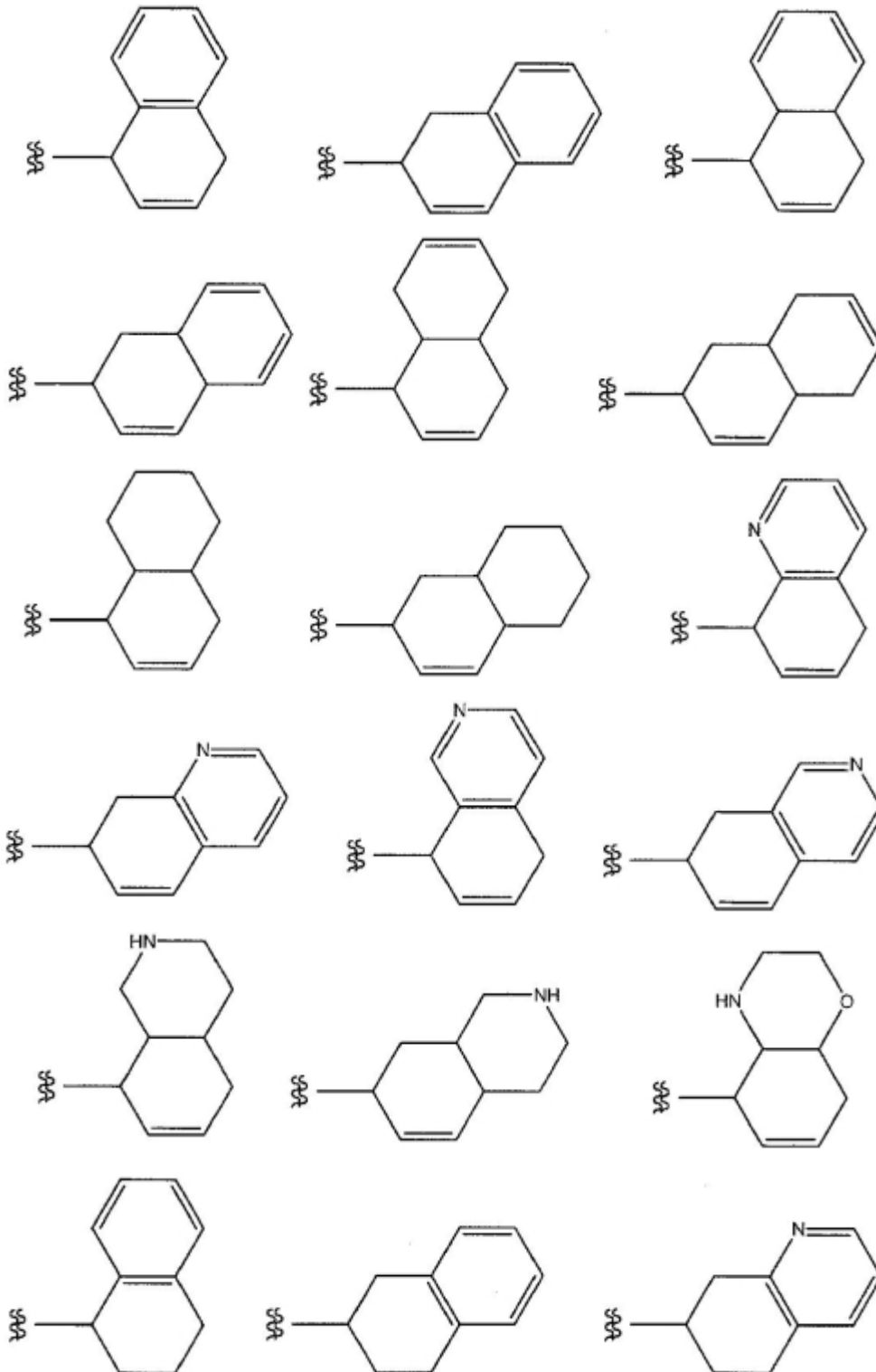
Una realización preferible de "cicloalquilo" en R^1 incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares.

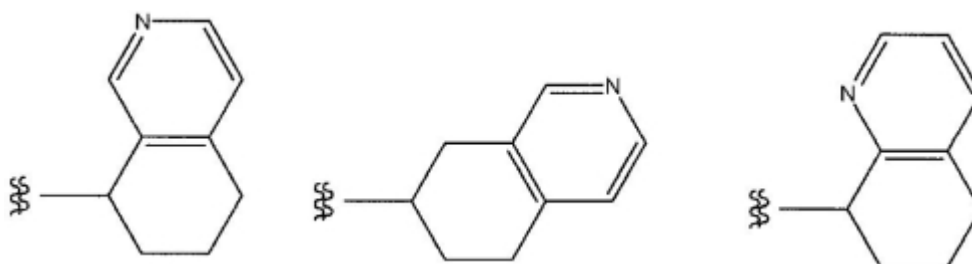
Una realización preferible de "cicloalquilo" en R^2 incluye preferentemente ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

10 "Cicloalqueno" significa grupo de hidrocarburo insaturado cíclico C3 a C8 y el grupo de hidrocarburo insaturado cíclico condensado con uno o dos grupos cíclicos C3 a C8. Ejemplos de grupos de hidrocarburo insaturado cíclico C3 a C8 incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclohexadienilo y similares. Ejemplos especialmente preferibles son cicloalqueno C3 a C6, o cicloalqueno C5 o C6.

15 El anillo condensado con grupo de hidrocarburo alifático insaturado cíclico C3 a C8 incluye anillo carbocíclico (anillo carbocíclico aromático (ejemplo: anillo de benceno, anillo de naftaleno y similares), anillo carbocíclico no aromático (ejemplo: anillo de cicloalcano (ejemplo: anillo de ciclohexano, anillo de ciclopentano y similares), anillo de cicloalqueno (ejemplo: anillo de ciclohexeno, anillo de ciclopenteno y similares) y similares), anillo heterocíclico (anillo heterocíclico aromático (anillo de piridina, anillo de pirimidina, anillo de pirrol, anillo de imidazol y similares), anillo heterocíclico no aromático (ejemplo: anillo de piperidina, anillo de piperazina, anillo de morfolina y similares). En el anillo anterior, el (los) enlace(s) pueden unirse a grupo de hidrocarburo alifático insaturado cíclico C3 a C8.

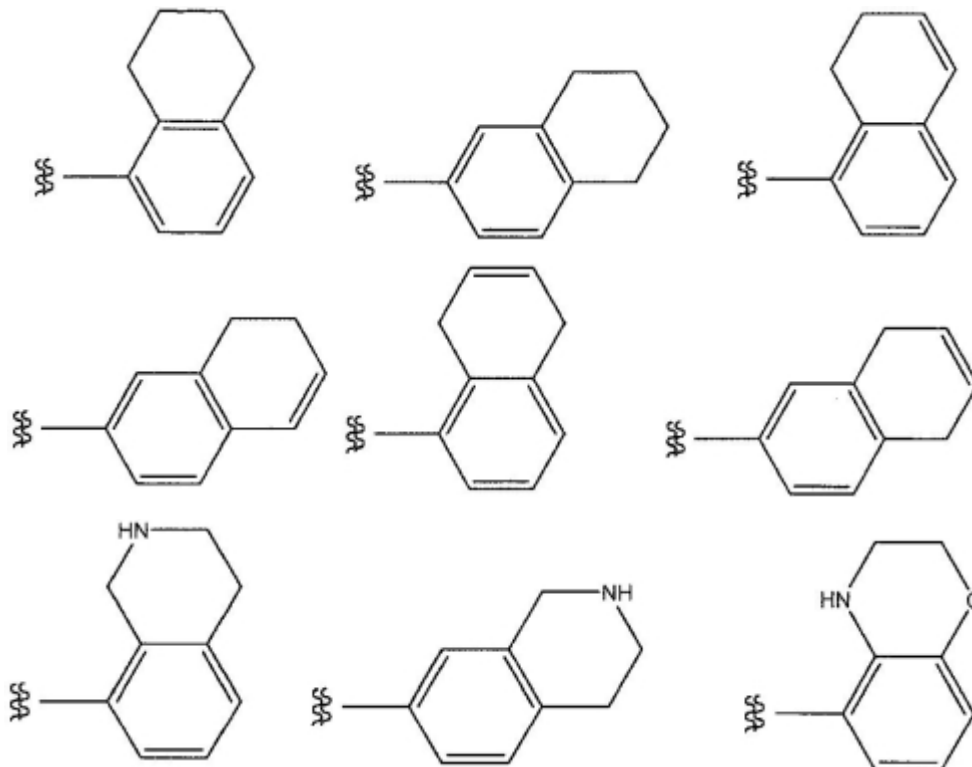
Por ejemplo, los siguientes grupos también se ejemplifican como un cicloalqueno y se incluyen en cicloalqueno. Estos grupos pueden estar sustituidos en cualquier posición arbitraria.





"Arilo" incluye carbociclilo aromático monocíclico o policíclico y carbociclilo aromático monocíclico o policíclico condensado con uno o dos grupos cíclicos de 3 a 8 miembros. Ejemplos de carbociclilo aromático monocíclico o policíclico incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo y similares. Un ejemplo especialmente preferible es fenilo.

- 5 El anillo condensado con grupo carbociclilo aromático monocíclico o policíclico incluye anillo carbocíclico no aromático (por ejemplo, anillo de cicloalcano (ejemplo: anillo de ciclohexano, anillo de ciclopentano y similares), anillo de cicloalqueno (ejemplo: anillo de ciclohexeno, anillo de ciclopenteno y similares) y similares), anillo heterocíclico no aromático (por ejemplo, anillo de piperidina, anillo de piperazina, anillo de morfolina y similares). En el anillo anterior, el (los) enlace(s) pueden unirse a grupo carbociclilo aromático monocíclico o policíclico.
- 10 Por ejemplo, los siguientes grupos también se ejemplifican como un arilo y se incluyen en arilo. Estos grupos pueden estar sustituidos en cualquier posición arbitraria.



- 15 Una realización preferible de "arilo" en R^2 incluye fenilo y similares.

"Heteroarilo" significa grupo heterociclilo aromático monocíclico o policíclico que contiene uno o más heteroátomos arbitrariamente seleccionados de O, S y N en el anillo o el grupo heterociclilo aromático monocíclico o policíclico condensado con uno o dos grupos cíclicos de 3 a 8 miembros.

- Ejemplos especialmente preferibles de "heterociclilo aromático monocíclico" incluyen heteroarilo de 5 o 6 miembros.
- 20 Ejemplos son pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo, tienilo y similares.

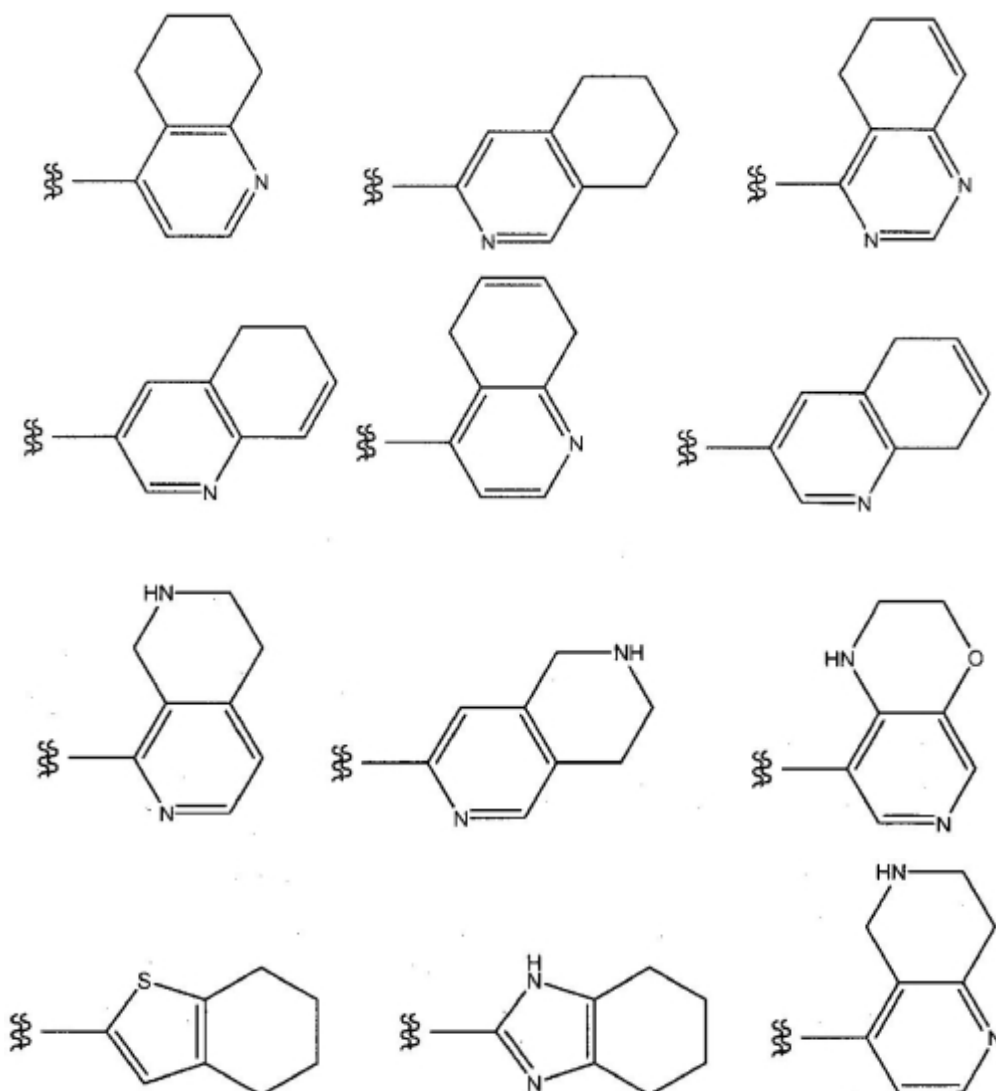
Ejemplos especialmente preferibles de "heterociclilo aromático policíclico" incluyen heteroarilo condensado con grupo(s) cíclico(s) de 5 a 6 miembros.

- 25 Por ejemplo, se ejemplifican heterociclilo aromático bicíclico tal como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo,

5 bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo y similares, o heterociclilo aromático tricíclico tal como carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, dibenzofurilo y similares. Cuando "heteroarilo" significa "heterociclilo aromático policíclico", el (los) enlace(s) pueden unirse a cualquiera de los anillos.

10 El anillo condensado con grupo heterociclilo aromático monocíclico o policíclico incluye anillo carbocíclico no aromático (por ejemplo, anillo de cicloalcano (ejemplo: anillo de ciclohexano, anillo de ciclopentano y similares), anillo de cicloalqueno (ejemplo: anillo de ciclohexeno, anillo de ciclopenteno y similares) y similares), anillo heterocíclico no aromático (por ejemplo, anillo de piperidina, anillo de piperazina, anillo de morfolina y similares). El (los) enlace(s) pueden unirse a grupo heterociclilo aromático monocíclico o policíclico.

Por ejemplo, los siguientes grupos también se ejemplifican como un heteroarilo y se incluyen en heteroarilo. Estos grupos pueden estar sustituidos en cualquier posición arbitraria.



15

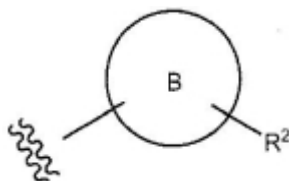
Realizaciones preferibles de "heteroarilo" en R² incluyen piridilo y similares.

20 "Heteroarilo de 5 miembros" significa grupo heterociclilo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene uno o más heteroátomos arbitrariamente seleccionados de O, S y N en el anillo y el grupo en el que el grupo heterociclilo aromático monocíclico de 5 miembros está fusionado con uno o dos grupos cíclicos de 3 a 8 miembros.

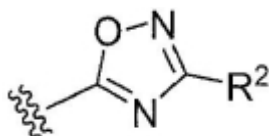
Ejemplos incluyen pirrol, imidazol, pirazol, tetrazol, isoxazol, oxazol, oxadiazol, isotiazol, tiazol, tiadiazol, furano, tiofeno y similares.

25 Una realización preferible de "heteroarilo de 5 miembros" en el anillo B incluye oxadiazol, tiadiazol, imidazol, tiazol u oxazol y similares. Los compuestos que tienen oxadiazol, oxazol y similares son especialmente menos tóxicos, y se prefieren como los compuestos de la invención.

Especialmente, una realización preferible del grupo de fórmula:



incluye un grupo de fórmula:



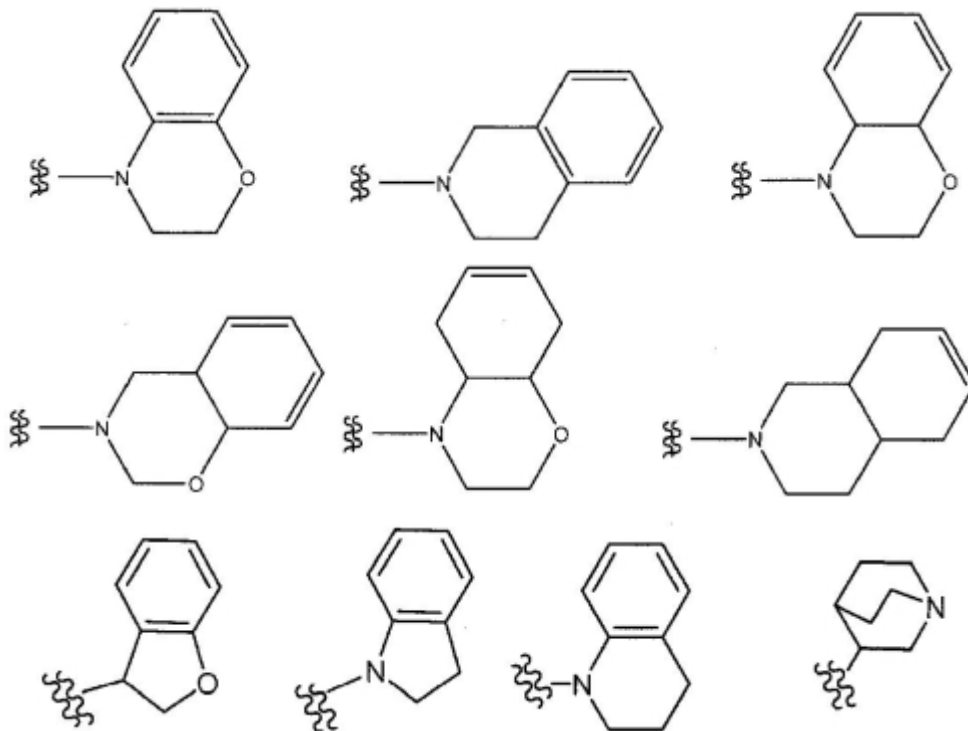
- 5 "Heterociclilo" significa un grupo heterociclilo no aromático que contiene uno o más heteroátomos arbitrariamente seleccionados de O, S y N en el anillo, el grupo heterociclilo no aromático condensado con uno o dos grupos cíclicos de 3 a 8 miembros. Incluye heterociclilo no aromático monocíclico o heterociclilo no aromático policíclico.

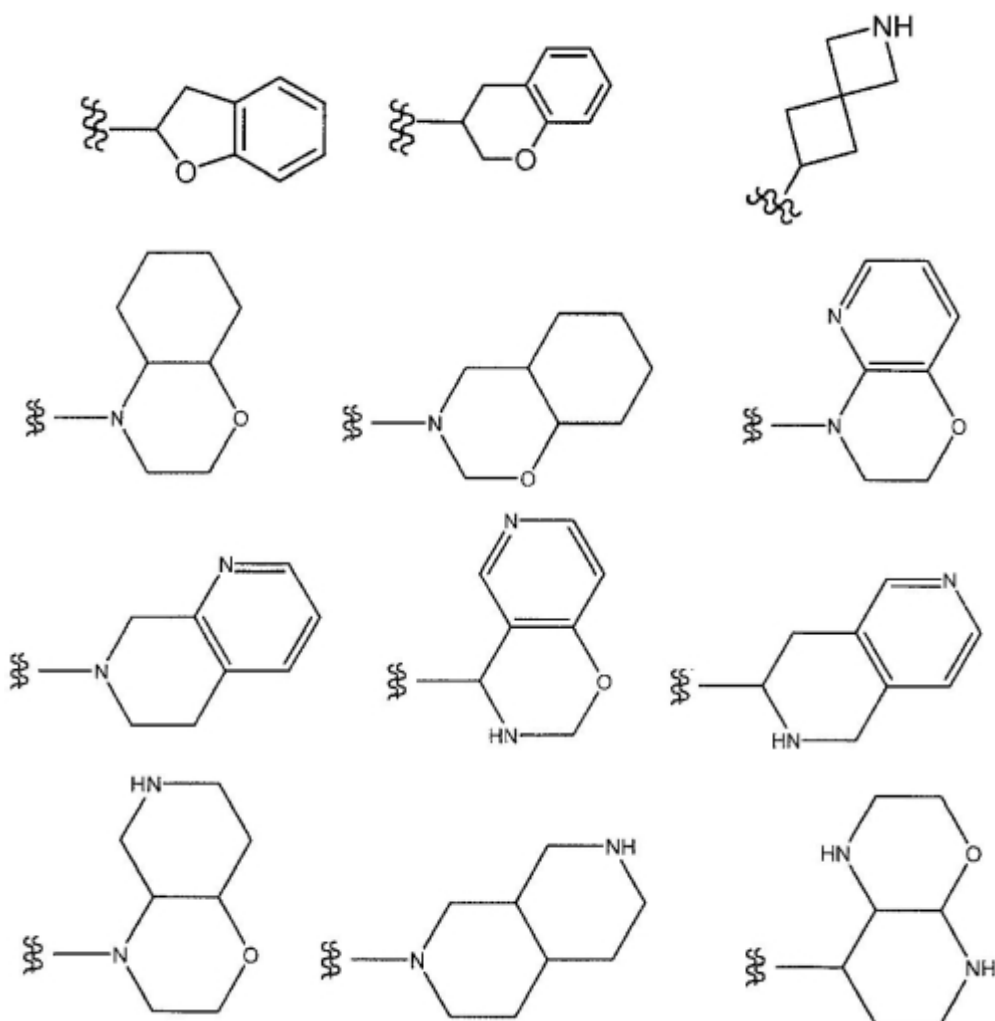
- 10 Ejemplos de heterociclilo no aromático monocíclico incluyen dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxatolanilo, azetidino, tianilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperidino, piperazinilo, piperazino, morfolinilo, morfolino, oxadiazinilo, dihidropiridilo, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroisotiazolilo, oxazolidilo, tiazolidilo y similares.

Ejemplos de heterociclilo no aromático policíclico son específicamente indolinilo, isoindolinilo, cromanilo, isocromanilo y similares.

- 15 Cuando "heterociclilo no aromático" significa "heterociclilo no aromático policíclico", el (los) enlace(s) pueden unirse a cualquiera de los anillos.

Por ejemplo, el heterociclilo incluye los siguientes:





5 Realizaciones preferibles de "heterociclilo" en R² incluyen tetrahidropiraniolo y similares.

"Cicloalquilo sustituido o sin sustituir", "cicloalqueno sustituido o sin sustituir" y "heterociclilo sustituido o sin sustituir" pueden estar sustituidos con uno o dos oxo, tioxo o imino sustituido o sin sustituir.

Ejemplos del sustituyente de "alquilo sustituido", "alqueno sustituido", "alquino sustituido", "cicloalquilo sustituido", "cicloalqueno sustituido", "arilo sustituido", "heteroarilo sustituido" o "heterociclilo sustituido" son halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, nitroso, ciano, azida, formilo, amino, carboxi, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbamoilo sustituido, sulfamoilo sustituido, amidino sustituido, un grupo de fórmula: -O-R¹⁰, un grupo de fórmula: -O-C(=O)-R¹⁰, un grupo de fórmula: -C(=O)-R¹⁰, un grupo de fórmula: -C(=O)-O-R¹⁰, un grupo de fórmula: -S-R¹⁰ o un grupo de fórmula: -SO₂-R¹⁰ (en las que R¹⁰ es alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbamoilo, sulfamoilo o amidino). "Alquilo", "alqueno", "alquino", "cicloalquilo", "cicloalqueno", "arilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" pueden estar sustituidos en posición (posiciones) arbitraria(s) con uno o más grupos seleccionados de los anteriores.

Ejemplos del sustituyente de "haloalquilo sustituido" incluyen hidroxilo, mercapto, nitro, nitroso, ciano, azida, formilo, amino, carboxi, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbamoilo sustituido, sulfamoilo sustituido, amidino sustituido, un grupo de fórmula: -O-R¹⁰, un grupo de fórmula: -O-C(=O)-R¹⁰, un grupo de fórmula: -C(=O)-R¹⁰, un grupo de fórmula: -C(=O)-O-R¹⁰, un grupo de fórmula: -S-R¹⁰ o un grupo de fórmula: -SO₂-R¹⁰ (en las que R¹⁰ es alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbamoilo, sulfamoilo o amidino). "Haloalquilo" puede estar sustituido en cualquier posición arbitraria con uno o más grupos seleccionados de los anteriores.

"Cicloalquilo sustituido o sin sustituir", "cicloalqueno sustituido o sin sustituir" y "heterociclilo sustituido o sin sustituir" pueden estar sustituidos con uno o dos oxo, tioxo o imino sustituido o sin sustituir.

Ejemplos del sustituyente de "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" en R² incluyen halógeno, alquilsulfonilo, haloalquilo, haloalquiloxi y similares.

Ejemplos del sustituyente de "cicloalquilo sustituido" en R² incluyen alquilo, alqueniilo, halógeno, haloalquilo, arilo y similares.

Ejemplos del sustituyente de "amino sustituido", "carbamoilo sustituido", "sulfamoilo sustituido", "amidino sustituido" o "imino sustituido" incluyen hidroxilo, ciano, formilo, alquilo, haloalquilo, alqueniilo, alquiniilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbamoilo, sulfamoilo, amidino, un grupo de fórmula: -O-R, un grupo de fórmula: -C(=O)-R, un grupo de fórmula: -C(=O)-O-R o un grupo de fórmula: -SO₂-R (en las que R es alquilo, haloalquilo, alqueniilo, alquiniilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo). "Amino", "carbamoilo", "sulfamoilo", "amidino" o "imino sustituido" pueden estar sustituidos en cualquier posición arbitraria con uno o más grupos seleccionados de los anteriores.

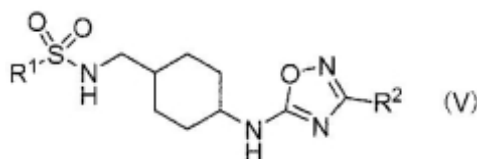
5 R¹ en los compuestos de la invención es alquilo sustituido o sin sustituir, alqueniilo sustituido o sin sustituir, alquiniilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueniilo sustituido o sin sustituir, o amino sustituido. Ejemplos preferibles son alquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un ejemplo especialmente preferible es alquilo sustituido o sin sustituir.

15 p, q y r en los compuestos de la invención son cada uno independientemente 0 o 1. Ejemplos preferibles son p+q+r = 1 o 2. Un ejemplo especialmente preferible es p+q+r = 1. La combinación de p, q y r se ejemplifican preferentemente (p, q, r)=(0, 0, 1), (0, 1, 0), (1, 0, 0), especialmente preferentemente (p, q, r)=(1, 0, 0).

20 R² es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir. Ejemplos preferibles son alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. Ejemplos especialmente preferibles son alquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

Realizaciones especialmente preferibles de los compuestos de la presente invención se describen a continuación.

Entre los compuestos de fórmula (V):



25 o su sal farmacéuticamente aceptable, son preferibles las realizaciones mostradas como las siguientes (V-A) a (V-H).

(V-A)

El compuesto representado por la fórmula (V), o su sal farmacéuticamente aceptable,

en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, y

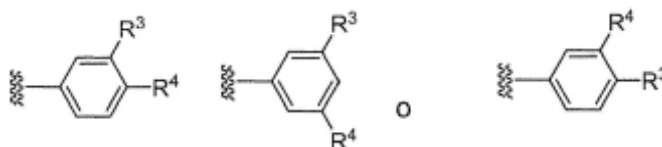
R² es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

30 (V-B)

El compuesto representado por la fórmula (V), o su sal farmacéuticamente aceptable,

en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir,

R² es un grupo de fórmula:



35 en la que

R³ es halógeno, alquilsulfonilo, haloalquilo o haloalquiloxi, y

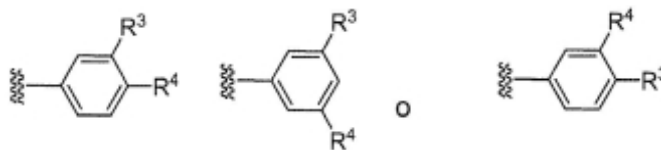
R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilsulfonilo, haloalquilo o haloalquiloxi.

(V-C)

El compuesto representado por la fórmula (V), o su sal farmacéuticamente aceptable,

en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir,

R² es un grupo de fórmula:



R³ es halógeno, alquilsulfonilo, haloalquilo o haloalquiloxi, y

5 R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilsulfonilo, haloalquilo o haloalquiloxi.

(V-D)

El compuesto representado por la fórmula (V), o su sal farmacéuticamente aceptable,

en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, y

R² es piridilo sustituido o sin sustituir.

10 (V-E)

El compuesto representado por la fórmula (V), o su sal farmacéuticamente aceptable,

en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir, y

R² es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterociclilo sustituido o sin sustituir.

(V-F)

15 El compuesto representado por la fórmula (V), o su sal farmacéuticamente aceptable,

en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, y

R² es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir.

(V-G)

El compuesto representado por la fórmula (V), o su sal farmacéuticamente aceptable,

20 en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, y

R² es alquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

(V-H)

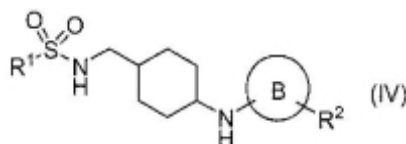
El compuesto representado por la fórmula (V), o su sal farmacéuticamente aceptable,

en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, y

25 R² es haloalquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

Realizaciones especialmente preferibles de los compuestos de la presente invención se describen a continuación.

Entre los compuestos de fórmula (IV):



30 o su sal farmacéuticamente aceptable, son preferibles las realizaciones mostradas como las siguientes (IV-A) a (IV-H).

(IV-A)

El compuesto representado por la fórmula (IV), o su sal farmacéuticamente aceptable,

en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir, R² es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir, y el anillo B es oxazol.

(IV-B)

- 5 El compuesto representado por la fórmula (IV), o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, R² es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir o heterociclilo sustituido o sin sustituir, y el anillo B es oxazol.

(IV-C)

- 10 El compuesto representado por la fórmula (IV), o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, R² es alquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir, y el anillo B es oxazol.

(IV-D)

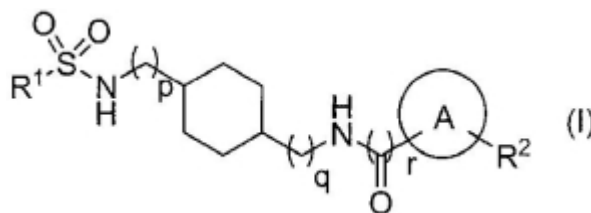
- 15 El compuesto representado por la fórmula (IV), o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, R² es haloalquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir, y el anillo B es oxazol.

(IV-E)

- 20 El compuesto representado por la fórmula (IV), o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, R² es arilo sustituido o sin sustituir, y el anillo B es oxazol.

Realizaciones especialmente preferibles de los compuestos de la presente invención se describen a continuación.

- 25 Entre los compuestos de fórmula (I):



o su sal farmacéuticamente aceptable, son preferibles las realizaciones mostradas como las siguientes (I-A) a (I-C).

(I-A)

El compuesto representado por la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable,

- 30 en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, o amino sustituido,

p y r son 0, q es 0,

el anillo A es oxadiazol, y

R² es alquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

(I-B)

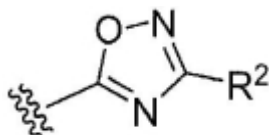
El compuesto representado por la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir,

- 5 R² es alquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir, y el anillo A es oxadiazol.

(I-C)

El compuesto representado por la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir,

- 10 R² es alquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir, y anillo A es un grupo de fórmula:



Los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, todos los posibles isómeros (por ejemplo, isómero ceto-enol, isómero imina-enamina, diastereoisómero, enantiómero, rotámero y similares) y racematos o mezcla de los mismos.

- 15 Uno o más átomos de hidrógeno, carbono y/u otros de los compuestos de la invención puede sustituirse por un isótopo de los átomos de hidrógeno, carbono y/u otros. Ejemplos de isótopos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente. Los compuestos de la invención incluyen compuestos que se sustituyeron con los isótopos. Y los compuestos sustituidos con los isótopos son útiles como medicina, e incluyen formas radiomarcadas de los compuestos de la invención "radiomarcados," "forma radiomarcada". El proceso de radiomarcado de los compuestos de la invención para preparar la "forma radiomarcada" está englobado por la invención, es útil como herramienta de investigación y/o de diagnóstico en estudios farmacocinéticos de metabolismo y en ensayos de unión.
- 20

- Los compuestos radiomarcados de la invención pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos tritados de fórmula (I) y (IV) introduciendo tritio en el compuesto particular de fórmula (I) y (IV), por ejemplo, por deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir hacer reaccionar un precursor adecuadamente sustituido con halógeno del compuesto de fórmula (I) con gas tritio en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Otros métodos adecuados para preparar compuestos tritados pueden encontrarse en Filer, "The Preparation and Characterization of Tritiated Neurochemicals", Capítulo 6, pp. 155-192 en Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A) (1987). Pueden prepararse compuestos marcados con ¹⁴C empleando materiales de partida que tienen un carbono ¹⁴C.
- 25
- 30

- Ejemplos de "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sal tal como el compuesto de fórmula (I) y (IV) con metales alcalinos (por ejemplo, litio, sodio, potasio y similares), metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio, bario y similares), magnesio, metales de transición (por ejemplo, cinc, hierro y similares), amonio, bases orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, dicitclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, etilendiamina, piridina, picolina, quinolina y similares) y aminoácidos, y sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico y similares) y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido ascórbico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico y similares). Ejemplos específicamente preferibles son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico y similares. Estas sales pueden formarse por un método rutinario.
- 35
- 40

- Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse en una forma de solvato (por ejemplo, hidrato) del mismo y su polimorfo cristalino, la presente invención incluye tal solvato y polimorfo. Cualquier número de moléculas de disolvente puede estar coordinado para formar tal solvato para los compuestos de la invención. Cuando los compuestos de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable se dejan en la atmósfera, pueden absorber humedad para unir el agua absorbida o para formar el hidrato. Por tanto, los
- 45

compuestos de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable pueden ser recristalizados para formar el cristal polimorfo.

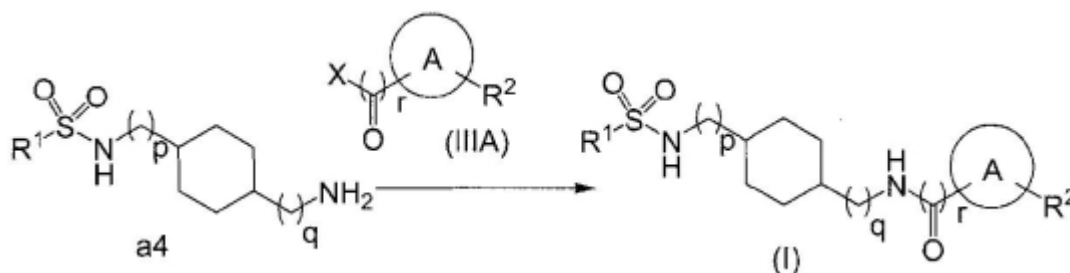
5 Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formar el profármaco, la presente invención incluye los diversos profármacos. El profármaco es los derivados de los compuestos de la invención que tienen el grupo descompuesto por método químico o metabólico, y son compuestos que se prepararon por solvólisis o en condición, y son compuestos que tienen una actividad *in vivo*. El profármaco incluye compuestos convertidos en los compuestos de la invención por oxidación, reducción o hidrólisis en condiciones fisiológicas *in vivo* y compuestos hidrolizados a los compuestos de la invención por ácido gástrico y similares.

10 Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985). El profármaco tiene algunas veces actividad antagonista de receptor Y5 de NPY.

15 Cuando los compuestos de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable tienen hidroxilo, por ejemplo, se hace reaccionar con el haluro de acilo adecuado, el anhídrido de ácido adecuado, el cloruro de sulfonilo adecuado, el anhídrido de sulfonilo adecuado y anhídrido mixto o con agente de condensación para proporcionar el profármaco tal como los derivados de aciloxi o derivados de sulfoniloxi. Ejemplos del profármaco son CH₃COO-, C₂H₅COO-, t-BuCOO-, C₁₅H₃₁COO-, PhCOO-, (m-NaOOCPh)COO-, NaOOCCH₂CH₂COO-, CH₃CH(NH₂)COO-, CH₂N(CH₃)₂COO-, CH₃SO₃-, CH₃CH₂SO₃-, CF₃SO₃-, CH₂FSO₃-, CF₃CH₂SO₃-, p-CH₃-O-PhSO₃-, PhSO₃-, p-CH₃PhSO₃-.

20 Los procedimientos generales para los compuestos de la invención se describen a continuación. Los procedimientos para los compuestos de la invención no se limitan a los procedimientos generales descritos a continuación. Los compuestos de la invención pueden prepararse por el conocimiento de métodos de química orgánica conocidos en la técnica.

Métodos para la preparación del compuesto de fórmula (I):



25 en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, o amino sustituido,

p, q y r son cada uno independientemente 0 o 1,

el anillo A es oxadiazol,

30 R² es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir, y

X es halógeno o trihalogenometilo.

El compuesto de fórmula (I) puede prepararse haciendo reaccionar una disolución del Compuesto a4 con un compuesto de fórmula (III A) en presencia de una base.

El Compuesto a4 puede prepararse según el método descrito en el Documento de patente 8 (WO2009/54434).

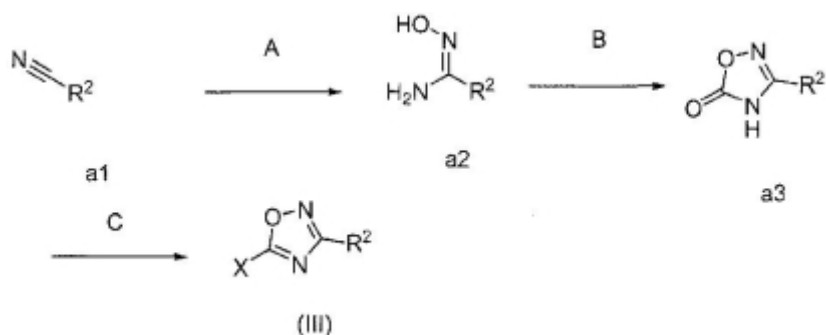
35 Ejemplos del disolvente de reacción incluyen DMF, NMP, cloruro de metileno, etanol y similares.

Ejemplos de la base incluyen DIEA, trietilamina, piridina, carbonato de potasio y similares, la cantidad de la base es 1 a 5 equivalente(s), y preferentemente 2 a 3 equivalentes con respecto al Compuesto a4.

La temperatura para tal reacción puede ser aproximadamente -20 °C a 50 °C, o 0 °C a temperatura ambiente.

La reacción puede realizarse durante 0,1 a 5 horas.

40 (1) Métodos para la preparación de un compuesto de fórmula (III):



en la que R^2 es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir, y

5 X es halógeno.

Etapa A

Puede prepararse el Compuesto a2 haciendo reaccionar el Compuesto a1 con hidroxiamina o su clorhidrato.

La cantidad de la hidroxiamina o su clorhidrato es 1 a 5 equivalente(s) con respecto al Compuesto a1.

Ejemplos del disolvente de reacción incluyen metanol, etanol, 2-propanol y similares.

10 Ejemplos de la base incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares, y la cantidad de la base es 1 a 5 equivalente(s) con respecto al Compuesto a1.

La temperatura para tal reacción puede ser $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ y preferentemente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura ambiente.

La reacción puede realizarse durante 0,1 a 24 horas y preferentemente durante 1 a 12 hora(s).

Etapa B

15 Puede prepararse el Compuesto a3 haciendo reaccionar el Compuesto a2 con reactivo de ciclación en presencia de una base.

Ejemplos del reactivo de ciclación incluyen trifosgeno, carbonildiimidazol, cloroformiato de etilo, dicarbonato de etilo y similares, la cantidad de la reactivo de ciclación es 0,1 a 2 equivalentes, y preferentemente 0,2 a 1,2 equivalentes con respecto al Compuesto a2.

20 Ejemplos de la base incluyen DIEA, trietilamina, piridina y similares reactivo de ciclación, la cantidad de la base es 1 a 5 equivalente(s), y preferentemente 1,5 a 3 equivalentes con respecto al Compuesto a2.

Ejemplos del disolvente de reacción incluyen THF, DMF, DMA y similares.

La temperatura para tal reacción puede ser $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta reflujo térmico, y preferentemente reflujo térmico.

La reacción puede realizarse durante 0,5 a 5 horas, preferentemente 1 a 3 hora(s).

25 Etapa C

El compuesto de fórmula (III) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto a3 con reactivo de halogenación en presencia de una base.

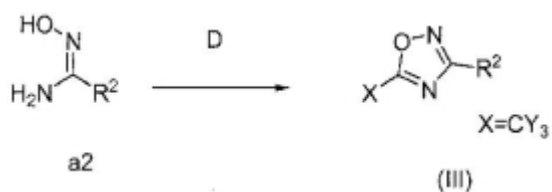
Ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, DIEA y similares, la cantidad de la base es 1 a 3 equivalente(s) y preferentemente 1 a 1,5 equivalente(s) con respecto al Compuesto a3.

30 Ejemplos del reactivo de halogenación incluyen cloruro de fosforilo, pentacloruro de fósforo y similares, la cantidad del reactivo de halogenación es 5 a 30 equivalentes y preferentemente 10 a 20 equivalentes con respecto al Compuesto a3.

La temperatura para tal reacción puede ser $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

La reacción puede realizarse durante 0,5 a 5 horas, y preferentemente 1 a 3 hora(s).

35 (2) Métodos para la preparación del compuesto de fórmula (III):



en la que R² es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir,

- 5 X es CY₃, y
Y es halógeno.

Etapa D

El compuesto de fórmula (III) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto a2 con reactivo de ciclación en presencia de una base.

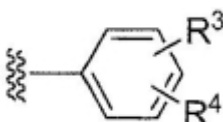
- 10 Ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, DIEA y similares, la cantidad de la base es 1 a 3 equivalente(s), y preferentemente 1 a 1,5 equivalente(s) con respecto al Compuesto a2.

Ejemplos del reactivo de ciclación incluyen anhídrido trihalogenoacético (por ejemplo, anhídrido tricloroacético y similares), la cantidad del reactivo de ciclación es 5 a 30 equivalentes, y preferentemente 10 a 20 equivalentes con respecto al Compuesto a2.

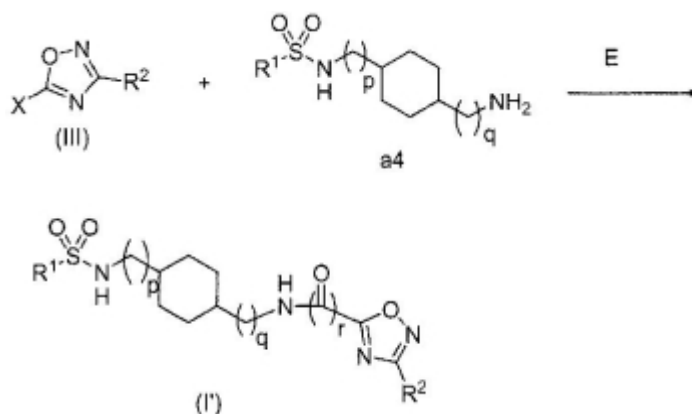
- 15 La temperatura para tal reacción puede ser 50 °C a 150 °C, y preferentemente 100 °C a 150 °C.

La reacción puede realizarse durante 0,5 a 5 horas, y preferentemente 1 a 3 hora(s).

El compuesto de fórmula (III) descrito anteriormente es un compuesto útil como producto intermedio para el compuesto de fórmula (I). R² es preferentemente alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir. Ejemplos especialmente preferibles en R² es haloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir. Además, R² son preferentemente haloalquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir. Cuando R² es arilo sustituido, R² es preferentemente un grupo de fórmula:

- 25  en la que R³ es halógeno, alquilsulfonilo, haloalquilo o haloalquiloxi, y R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilsulfonilo, haloalquilo o haloalquiloxi.

Métodos para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



- 30 en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, o amino sustituido,

p, q y r son cada uno independientemente 0 o 1,

R² es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir, y

5 X es halógeno o trihalogenometilo.

Etapa E

El compuesto de fórmula (I') puede prepararse haciendo reaccionar una disolución del Compuesto a4 con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base.

El Compuesto a4 puede prepararse según el método descrito en el Documento de patente 8 (WO2009/54434).

10 Ejemplos del disolvente de reacción incluyen DMF, NMP, cloruro de metileno, etanol y similares.

Ejemplos de la base incluyen DIEA, trietilamina, piridina, carbonato de potasio y similares, la cantidad de la base es 1 a 5 equivalente(s), y preferentemente 2 a 3 equivalentes con respecto al Compuesto a4.

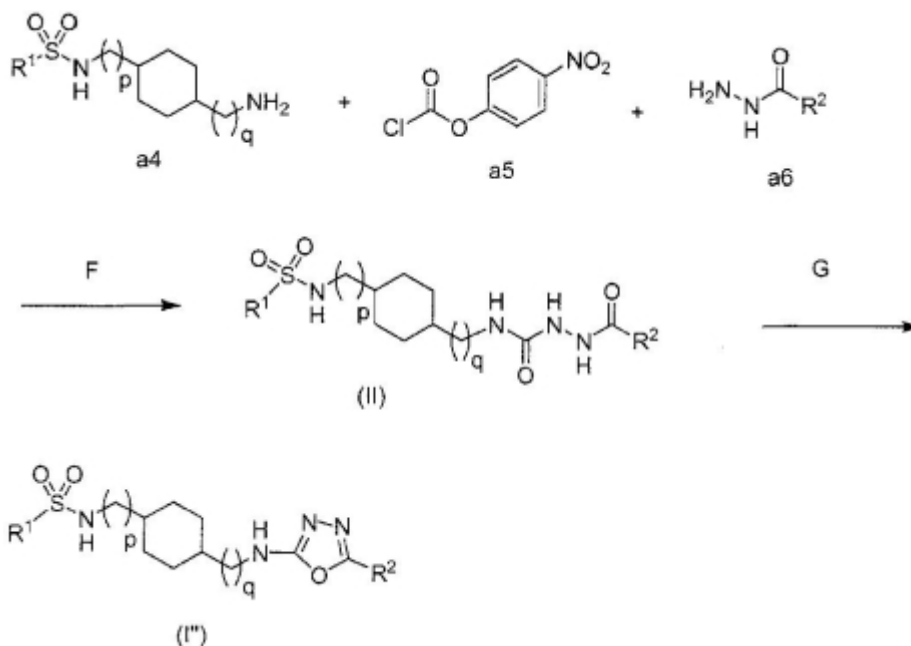
La temperatura para tal reacción puede ser aproximadamente -20 °C a 50 °C, o 0 °C a temperatura ambiente.

La reacción puede realizarse durante 0,1 a 5 horas.

15 Un compuesto de fórmula (I') en la que r es 1 puede sintetizarse usando un compuesto de fórmula (III) en la que X es trihalogenometilo.

Un compuesto de fórmula (I') en la que r es 0 puede sintetizarse usando un compuesto de fórmula (III) en la que X es halógeno.

Métodos para la preparación de un compuesto de fórmula (I''):



20 en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, o amino sustituido,

p, q y r son cada uno independientemente 0 o 1, y

25 R² es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir.

Etapa F

El compuesto de fórmula (II) puede prepararse haciendo reaccionar una disolución de diclorometano del Compuesto a4 con el Compuesto a5 en presencia de una base A, y haciendo reaccionar la mezcla anterior con base B y una disolución del Compuesto a6.

5 Ejemplos del disolvente de reacción incluyen acetonitrilo, THF, DMF, NMP, DMA, y similares.

Ejemplos de la base A incluyen piridina, trietilamina, DIEA. La cantidad de la base A puede ser 0,1 a 1 equivalente(s), y preferentemente 0,1 a 0,3 equivalentes con respecto al Compuesto a4.

Ejemplos de la base B incluyen trietilamina, DIEA, piridina, carbonato de potasio y similares. La cantidad de la base B puede ser 1,5 a 3 equivalentes con respecto al Compuesto a4.

10 La temperatura para tal reacción puede ser 0 °C a 50 °C, y preferentemente 0 °C a temperatura ambiente.

La reacción puede realizarse durante 1 a 24 hora(s).

Etapa G

15 El compuesto de fórmula (I'') puede prepararse haciendo reaccionar una disolución de diclorometano del compuesto de fórmula (II) con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono en presencia de una base. El compuesto de fórmula (I'') también puede prepararse haciendo reaccionar una disolución de diclorometano del compuesto de fórmula (II) con sulfurano de Martin, reactivo de Burgess, ácido para-toluenosulfónico o cloruro de fosforilo.

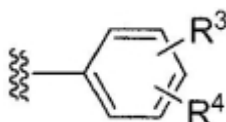
Ejemplos del disolvente de reacción incluyen acetonitrilo, THF, DMF, NMP, DMA, y similares.

Ejemplos de la base incluyen trietilamina, DIEA, piridina y similares, y la cantidad de la base puede ser 1 a 10 equivalente(s) con respecto al Compuesto a4.

20 La temperatura para tal reacción puede ser 0 °C a 50 °C, preferentemente 0 °C a temperatura ambiente.

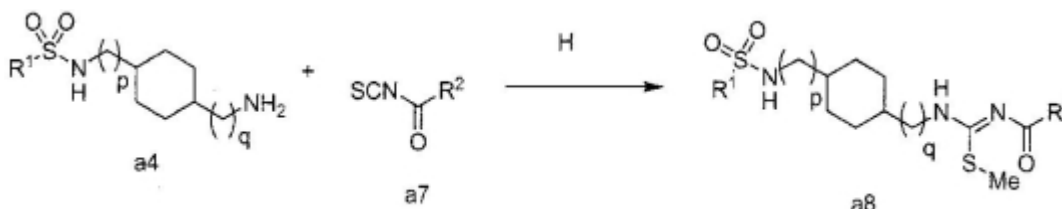
La reacción puede realizarse durante 1 a 24 hora(s).

25 Los compuestos de fórmula (II) descritos anteriormente son útiles como productos intermedios para los compuestos de fórmula (I). R² es preferentemente alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir. Ejemplos especialmente preferibles en R² son cicloalquilo sustituido o sustituido, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir. Cuando R² es arilo sustituido, R² es preferentemente un grupo de fórmula:



30 en la que R³ es halógeno, alquilsulfonilo, haloalquilo o haloalquiloxi, y R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilsulfonilo, haloalquilo o haloalquiloxi.

Métodos para la preparación del Compuesto a8:



en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, o amino sustituido,

35 p y q son cada uno independientemente 0 o 1, y

R² es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir.

Etapa H

El Compuesto a8 puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto a4 con el Compuesto a7, y haciendo reaccionar la mezcla con yodometano y una base.

Ejemplos del disolvente de reacción incluyen cloruro de metileno, tetrahidrofurano y similares.

5 La cantidad de Compuesto a7 puede ser 0,7 a 1 equivalentes con respecto al Compuesto a4.

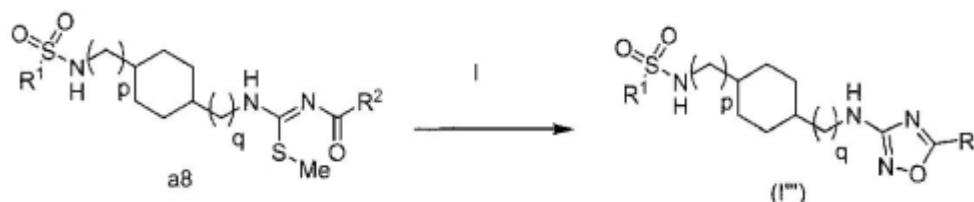
La cantidad de la yodometano puede ser 1 a 1,5 equivalente(s) con respecto al Compuesto a4.

Ejemplos de la base incluyen hidróxido sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares, y la cantidad de la base puede ser 1 a 5 equivalente(s) con respecto al Compuesto a4.

La temperatura para tal reacción puede ser 0 °C a 50 °C y preferentemente 0 °C a temperatura ambiente.

10 La reacción puede realizarse durante 0,1 a 5 horas y preferentemente 0,2 a 1 hora(s).

Métodos para la preparación de un compuesto de fórmula (I'''):



en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, o amino sustituido,

15 p y q son cada uno independientemente 0 o 1, y

R² es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir.

Etapa I

20 El compuesto de fórmula (I''') puede prepararse haciendo reaccionar hidroxiamina con el Compuesto a8.

Ejemplos del disolvente de reacción incluyen etanol, metanol, acetonitrilo y similares.

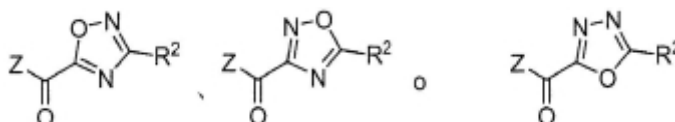
La cantidad de la hidroxiamina puede ser 10 a 100 equivalentes, y preferentemente 50 a 75 equivalentes con respecto al Compuesto a8.

25 La temperatura para tal reacción puede ser aproximadamente 50 °C hasta reflujo térmico, y preferentemente reflujo térmico.

La reacción puede realizarse durante 1 a 12 hora(s), y preferentemente durante 2 a 5 horas.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante la reacción descrita a continuación, además de la reacción descrita anteriormente.

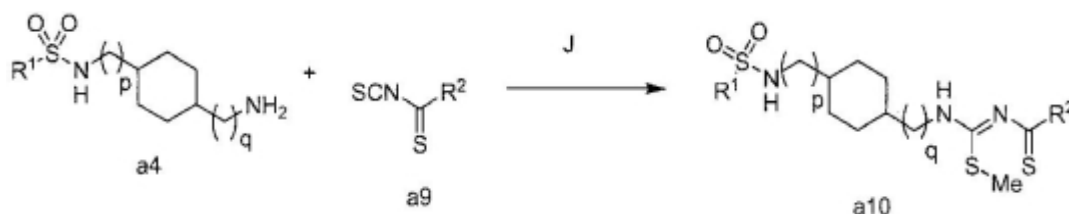
30 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención en los que r es 1 pueden prepararse haciendo reaccionar el Compuesto a4 con el cloruro de ácido de oxadiazol de la siguiente fórmula:



en la que R² es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir, y

35 Z es halógeno.

Métodos para la preparación del Compuesto a10:



en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, o amino sustituido,

p y q son cada uno independientemente 0 o 1, y

- 5 R² es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir.

Etapa J

- 10 El Compuesto a10 puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto a4 con el Compuesto a9, y haciendo reaccionar la mezcla con yodometano y una base.

Ejemplos del disolvente de reacción incluyen cloruro de metileno, tetrahydrofurano y similares.

La cantidad de Compuesto a9 puede ser 0,7 a 1 equivalente(s) con respecto al Compuesto a4.

La cantidad de la yodometano puede ser 1 a 1,5 equivalente(s) con respecto al Compuesto a4.

- 15 Ejemplos de la base incluyen hidróxido sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares, y la cantidad de la base puede ser 1 a 5 equivalente(s) con respecto al Compuesto a4.

La temperatura para tal reacción puede ser 0 °C a 50 °C, y preferentemente 0 °C a temperatura ambiente.

La reacción puede realizarse durante 0,1 a 1,5 horas, y preferentemente durante 0,2 a 1 hora(s).

Métodos para la preparación de un compuesto de fórmula (I'''):



- 20 en la que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, o amino sustituido,

p y q son cada uno independientemente 0 o 1, y

- 25 R² es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir.

Etapa I

El compuesto de fórmula (I''') puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto a10 con hidroxitioamina.

Ejemplos del disolvente de reacción incluyen etanol, metanol, acetonitrilo y similares.

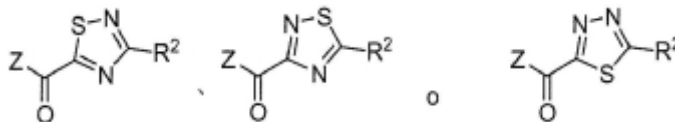
- 30 La cantidad de la hidroxitioamina puede ser 10 a 100 equivalentes, y preferentemente 50 a 75 equivalentes con respecto al Compuesto a8.

La temperatura para tal reacción puede ser aproximadamente 50 °C hasta reflujo térmico, y preferentemente reflujo térmico.

La reacción puede realizarse durante 1 a 12 hora(s), y preferentemente durante 2 a 5 horas.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante la reacción descrita a continuación, además de la reacción descrita anteriormente.

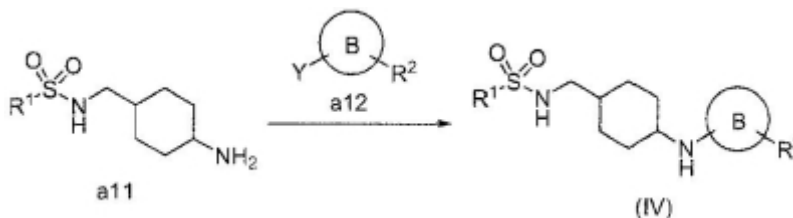
Por ejemplo, los compuestos de la invención en los que r es 1 puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto a4 con el cloruro de ácido de tiadiazol de la siguiente fórmula:



5 en la que R^2 es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir, y

Z es halógeno.

10 Métodos para la preparación de un compuesto de fórmula (IV):



en la que R^1 es alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, o amino sustituido, el anillo B es heterociclo aromático de 5 miembros,

15 R^2 es haloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir, y

Y es un grupo saliente (halógeno etc.).

El compuesto de fórmula (IV) puede prepararse haciendo reaccionar una disolución del Compuesto a11 con el Compuesto a12 en presencia de una base.

20 El Compuesto a11 puede prepararse según el método descrito en el Documento de patente 8 (WO2009/54434).

Ejemplos del disolvente de reacción incluyen DMF, NMP, diclorometano, etanol y similares.

Ejemplos de la base incluyen DIEA, trietilamina, piridina, carbonato de potasio y similares, la cantidad de la base puede ser 1 a 5 equivalente(s), y preferentemente 2 a 3 equivalentes con respecto al Compuesto a11.

La temperatura para tal reacción puede ser aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, o $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura ambiente.

25 La reacción puede realizarse durante 0,1 a 5 horas.

Los compuestos de la invención proporcionados de esta forma pueden purificarse por recristalización con diversos disolventes. Ejemplos de disolventes son alcohol (metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-butanol y similares), éter (dietil éter, diisopropil éter y similares), acetato de metilo, acetato de etilo, cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, tolueno, benceno, xileno, acetonitrilo, hexano, dioxano, dimetoxietano, agua, o el disolvente de mezcla de los mismos. Los compuestos de la invención se disuelven en estos disolventes con calentamiento, luego se eliminan las impurezas. La disolución se enfría gradualmente, los sólidos o cristales depositados pueden filtrarse para proporcionar los compuestos de la invención.

El compuesto de la invención es muy útil como medicina, especialmente para prevenir o tratar una enfermedad asociada a Y5 de NPY, por ejemplo trastorno de la alimentación, obesidad, hiperorexia, trastorno sexual, alteración de la fertilidad, depresión, convulsión epiléptica, hipertensión, hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos del sueño. Además, el antagonista es eficaz para prevenir o tratar las enfermedades en las que la obesidad actúa de factor de riesgo, por ejemplo, diabetes, hipertensión, hiperlipemia, aterosclerosis y síndrome coronario agudo. Especialmente es útil para la prevención y/o el tratamiento de obesidad, o el control de peso para la obesidad. Además, el antagonista es eficaz para prevenir o tratar las enfermedades en las que la obesidad actúa de factor de riesgo, por ejemplo, diabetes, hipertensión, hiperlipemia, aterosclerosis y síndrome coronario agudo. Además, un compuesto de la presente invención tiene no solo actividad antagonista de receptor Y5 de NPY, sino también utilidad como medicina y cualquiera o todas de las buenas características seleccionadas de las siguientes.

- a) débil inhibición de enzimas CYP (por ejemplo, CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 y similares).
- b) buena disposición del fármaco tal como alta biodisponibilidad, eliminación apropiada y similares.
- c) baja toxicidad de actividad inductora de anemia o similares.
- d) alta estabilidad metabólica.
- 5 e) alta solubilidad en agua.
- f) alta capacidad de transporte a través de la barrera hematoencefálica.
- g) sin lesión gastrointestinal tal como enteritis hemorrágica, úlcera del tubo gastrointestinal, hemorragias gastrointestinales y similares.

10 Además, el compuesto de la invención tiene una baja afinidad por los receptores Y1 y Y2 de NPY, y tiene una alta selectividad por el receptor Y5 de NPY. Los NPY producen un acción vasoconstrictora sostenida en la periferia y esta acción es principalmente mediante el receptor Y1. Como el receptor Y5 no participa en esta acción en absoluto, el antagonista de receptor Y5 de NPY tiene un bajo riesgo de inducir efectos secundarios basándose en la vasoconstricción periférica, y una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención como principio activo es capaz de ser adecuadamente usada como una medicina segura.

15 La composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención muestra un efecto contra la obesidad, suprimiendo el consumo de alimentos. Por tanto, es una de las características de la composición farmacéutica no inducir efectos secundarios tales como dispepsia producida por un agente contra la obesidad que inhibe la digestión y absorción, o efectos secundarios del sistema nervioso central tales como un efecto antidepresivo debido a un inhibidor del transportador de serotonina que muestra un efecto contra la obesidad.

20 La composición farmacéutica de la invención puede administrarse por vía oral o por vía parenteral como un agente contra la obesidad o agente anorexígeno. En el caso de administración por vía oral, puede estar en cualquier forma usual tal como comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, píldoras, disoluciones, jarabes, comprimidos bucales, comprimidos sublinguales y similares. Cuando el compuesto se administra por vía parenteral, cualquier forma usual es preferible, por ejemplo, inyecciones (por ejemplo, intravenosa, intramuscular), supositorios, agentes endérmicos, inhalaciones y similares. La administración por vía oral es especialmente preferible debido a que los compuestos de la presente invención muestran una alta absorbabilidad oral.

25 La composición farmacéutica puede fabricarse mezclando una cantidad eficaz del compuesto de la invención con diversos aditivos farmacéuticos adecuados para la forma de administración, tales como excipientes, aglutinantes, agentes humidificantes, disgregantes, lubricantes, diluyentes y similares. Cuando la composición es de una inyección, un principio activo junto con un vehículo adecuado puede esterilizarse para dar una composición farmacéutica.

30 Ejemplos de los excipientes incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, carbonato cálcico, celulosa cristalina y similares. Ejemplos de los aglutinantes incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, gelatina, polivinilpirrolidona y similares. Ejemplos de los disgregantes incluyen carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, almidón, alginato de sodio, agar, laurilsulfato de sodio y similares. Ejemplos de los lubricantes incluyen talco, estearato de magnesio, macrogol y similares. Pueden usarse aceite de cacao, macrogol, metilcelulosa o similares como materiales de base de supositorios. Cuando la composición se fabrica como disoluciones, pueden añadirse inyecciones emulsionadas o inyecciones suspensas, agente solubilizante, agentes de suspensión, emulsionantes, estabilizadores, conservantes, agentes isotónicos y similares que normalmente se usan. Para administración por vía oral, pueden añadirse edulcorantes, aromas y similares que normalmente se usan.

35 Aunque la dosificación de la composición farmacéutica de la invención como un agente contra la obesidad o agente anorexígeno debe ser determinada en vista de la edad y peso corporal del paciente, el tipo y grado de enfermedades, la vía de administración y similares, una dosificación oral usual para un adulto es 0,05 a 100 mg/kg/día y es preferible 0,1 a 10 mg/kg/día. Para administración parenteral, aunque la dosificación varía altamente con las vías de administración, una dosificación usual es 0,005 a 10 mg/kg/día y preferentemente 0,01 a 1 mg/kg/día. La dosificación puede administrarse en una a varias divisiones por día.

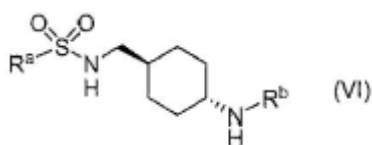
40 La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse en combinación con otro(s) agente(s) contra la obesidad (comprendiendo la composición farmacéutica compuestos que tienen efecto contra la obesidad, o el agente medicinal para la obesidad o para el control de peso para obesidad). Por ejemplo, puede usarse un tratamiento de combinación con una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene un efecto contra la obesidad y los compuestos de la invención para la prevención o el tratamiento de obesidad y/o el control de peso para obesidad.

Puede usarse un tratamiento de combinación con la composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención y una composición (composiciones) farmacéutica(s) que comprenden un compuesto que tiene un efecto contra la obesidad para la prevención o el tratamiento de obesidad y/o el control de peso para obesidad.

5 Además, puede usarse un método de tratamiento administrando la composición farmacéutica de la invención en combinación de terapia dietética, farmacoterapia, ejercicio y similares.

10 La presente invención incluye el siguiente método. Compuestos para uso en un método para la prevención o el tratamiento de obesidad o un trastorno relacionado con la obesidad, o el control de peso para obesidad, caracterizado por administrar una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable y otro compuesto que tiene un efecto contra la obesidad. Los compuestos para uso en un método para la prevención o el tratamiento de obesidad o un trastorno relacionado con la obesidad, o el control de peso para obesidad, caracterizado por administrar la composición farmacéutica que comprende compuesto que tiene otro efecto contra la obesidad al paciente que recibe la prevención o el tratamiento con la administración del presente compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable.

Realizaciones del compuesto de la invención incluyen compuestos representados por la fórmula general (VI):



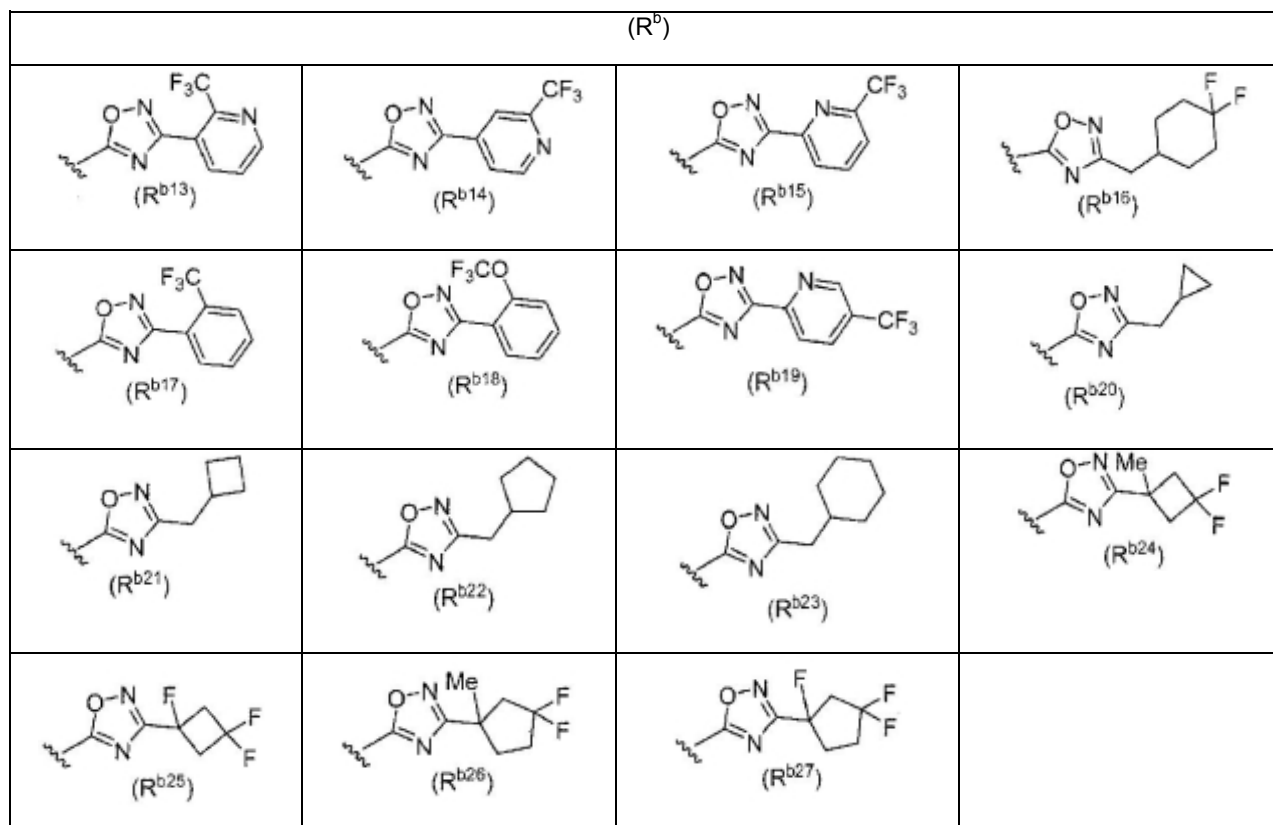
15

[Tabla 1]

R ^a	
R ^{a1}	Me
R ^{a2}	Et
R ^{a3}	i-Pr
R ^{a4}	t-Bu
R ^{a5}	i-Bu
R ^{a6}	ciclopropilo

En la tabla anterior, Me indica metilo, Et indica etilo, i-Pr indica isopropilo, t-Bu indica terc-butilo, ciclopropilo indica ciclopropilo.

(R ^b)			



Se ejemplifican los compuestos representados por (R^a, R^b) siguientes, que muestran la combinación de R^a y R^b:

- 5 (R^a, R^b) = (R^{a1}, R^{b1}), (R^{a1}, R^{b2}), (R^{a1}, R^{b3}), (R^{a1}, R^{b4}), (R^{a1}, R^{b5}), (R^{a1}, R^{b6}), (R^{a1}, R^{b7}), (R^{a1}, R^{b8}), (R^{a1}, R^{b9}), (R^{a1}, R^{b10}), (R^{a1}, R^{b11}), (R^{a1}, R^{b12}), (R^{a1}, R^{b13}), (R^{a1}, R^{b14}), (R^{a1}, R^{b15}), (R^{a1}, R^{b16}), (R^{a1}, R^{b17}), (R^{a1}, R^{b18}), (R^{a1}, R^{b19}), (R^{a1}, R^{b20}), (R^{a1}, R^{b21}), (R^{a1}, R^{b22}), (R^{a1}, R^{b23}), (R^{a1}, R^{b24}), (R^{a1}, R^{b25}), (R^{a1}, R^{b26}), (R^{a1}, R^{b27}), (R^{a2}, R^{b1}), (R^{a2}, R^{b2}), (R^{a2}, R^{b3}), (R^{a2}, R^{b4}), (R^{a2}, R^{b5}), (R^{a2}, R^{b6}), (R^{a2}, R^{b7}), (R^{a2}, R^{b8}), (R^{a2}, R^{b9}), (R^{a2}, R^{b10}), (R^{a2}, R^{b11}), (R^{a2}, R^{b12}), (R^{a2}, R^{b13}), (R^{a2}, R^{b14}), (R^{a2}, R^{b15}), (R^{a2}, R^{b16}), (R^{a2}, R^{b17}), (R^{a2}, R^{b18}), (R^{a2}, R^{b19}), (R^{a2}, R^{b20}), (R^{a2}, R^{b21}), (R^{a2}, R^{b22}), (R^{a2}, R^{b23}), (R^{a2}, R^{b24}), (R^{a2}, R^{b25}), (R^{a2}, R^{b26}), (R^{a2}, R^{b27}), (R^{a3}, R^{b1}), (R^{a3}, R^{b2}), (R^{a3}, R^{b3}), (R^{a3}, R^{b4}), (R^{a3}, R^{b5}), (R^{a3}, R^{b6}), (R^{a3}, R^{b7}), (R^{a3}, R^{b8}), (R^{a3}, R^{b9}), (R^{a3}, R^{b10}), (R^{a3}, R^{b11}), (R^{a3}, R^{b12}), (R^{a3}, R^{b13}), (R^{a3}, R^{b14}), (R^{a3}, R^{b15}), (R^{a3}, R^{b16}), (R^{a3}, R^{b17}), (R^{a3}, R^{b18}), (R^{a3}, R^{b19}), (R^{a3}, R^{b20}), (R^{a3}, R^{b21}), (R^{a3}, R^{b22}), (R^{a3}, R^{b23}), (R^{a3}, R^{b24}), (R^{a3}, R^{b25}), (R^{a3}, R^{b26}), (R^{a3}, R^{b27}), (R^{a4}, R^{b1}), (R^{a4}, R^{b2}), (R^{a4}, R^{b3}), (R^{a4}, R^{b4}), (R^{a4}, R^{b5}), (R^{a4}, R^{b6}), (R^{a4}, R^{b7}), (R^{a4}, R^{b8}), (R^{a4}, R^{b9}), (R^{a4}, R^{b10}), (R^{a4}, R^{b11}), (R^{a4}, R^{b12}), (R^{a4}, R^{b13}), (R^{a4}, R^{b14}), (R^{a4}, R^{b15}), (R^{a4}, R^{b16}), (R^{a4}, R^{b17}), (R^{a4}, R^{b18}), (R^{a4}, R^{b19}), (R^{a4}, R^{b20}), (R^{a4}, R^{b21}), (R^{a4}, R^{b22}), (R^{a4}, R^{b23}), (R^{a4}, R^{b24}), (R^{a4}, R^{b25}), (R^{a4}, R^{b26}), (R^{a4}, R^{b27}), (R^{a5}, R^{b1}), (R^{a5}, R^{b2}), (R^{a5}, R^{b3}), (R^{a5}, R^{b4}), (R^{a5}, R^{b5}), (R^{a5}, R^{b6}), (R^{a5}, R^{b7}), (R^{a5}, R^{b8}), (R^{a5}, R^{b9}), (R^{a5}, R^{b10}), (R^{a5}, R^{b11}), (R^{a5}, R^{b12}), (R^{a5}, R^{b13}), (R^{a5}, R^{b14}), (R^{a5}, R^{b15}), (R^{a5}, R^{b16}), (R^{a5}, R^{b17}), (R^{a5}, R^{b18}), (R^{a5}, R^{b19}), (R^{a5}, R^{b20}), (R^{a5}, R^{b21}), (R^{a5}, R^{b22}), (R^{a5}, R^{b23}), (R^{a5}, R^{b24}), (R^{a5}, R^{b25}), (R^{a5}, R^{b26}), (R^{a5}, R^{b27}), (R^{a6}, R^{b1}), (R^{a6}, R^{b2}), (R^{a6}, R^{b3}), (R^{a6}, R^{b4}), (R^{a6}, R^{b5}), (R^{a6}, R^{b6}), (R^{a6}, R^{b7}), (R^{a6}, R^{b8}), (R^{a6}, R^{b9}), (R^{a6}, R^{b10}), (R^{a6}, R^{b11}), (R^{a6}, R^{b12}), (R^{a6}, R^{b13}), (R^{a6}, R^{b14}), (R^{a6}, R^{b15}), (R^{a6}, R^{b16}), (R^{a6}, R^{b17}), (R^{a6}, R^{b18}), (R^{a6}, R^{b19}), (R^{a6}, R^{b20}), (R^{a6}, R^{b21}), (R^{a6}, R^{b22}), (R^{a6}, R^{b23}), (R^{a6}, R^{b24}), (R^{a6}, R^{b25}), (R^{a6}, R^{b26}), (R^{a6}, R^{b27}).

Ejemplos

- 20 La presente invención se explica además por los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Las abreviaturas usadas en la presente descripción representan los siguientes significados.

Me: metilo

Et: etilo

- 25 Bu: butilo

Ph: fenilo

PPh₃, TPP: trifenilfosfina

AcOEt: acetato de etilo

DMF: N,N-dimetilformamida

TFA: ácido trifluoroacético

DMSO: sulfóxido de dimetilo

5 THF: tetrahidrofurano

DIEA, base de Hunig: N,N-diisopropiletilamina

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio

SEM: 2-(trimetilsilil)etoximetilo

OAc: grupo acetato

10 mCPBA: ácido m-cloroperoxibenzoico

NMP: 1-metilpirrolidin-2-ona

LAH : hidruro de litio y aluminio

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCM: cloruro de metileno

15 TEA: trietilamina

Los espectros de RMN ¹H de los ejemplos se midieron a 300 MHz en d₆-DMSO o CDCl₃.

"RT" en la memoria descriptiva representa "Tiempo de retención" por EM/CL: Cromatografía de líquidos / espectrometría de masas.

Los datos de EM/CL de los compuestos se midieron con la siguiente condición.

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

Caudal: 1,6 ml/min

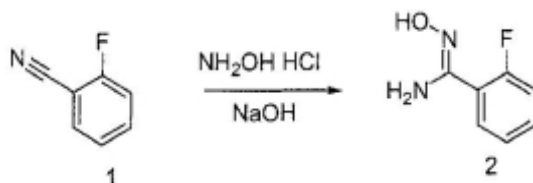
Longitud de onda de detección de UV: 254 nm

Fase móvil: [A] es disolución acuosa que contiene 0,1 % de ácido fórmico, y [B] es disolución de acetonitrilo que contiene 0,1 % de ácido fórmico.

25 Gradiente: Se realizó gradiente lineal de 10 % al 100 % de disolvente [B] durante 3 minutos, y se mantuvo 100 % de disolvente [B] durante 1 minuto.

Ejemplo 1 Preparación del Compuesto I-020

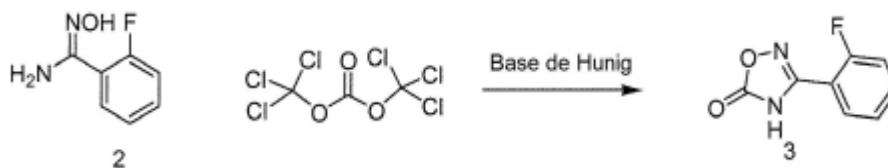
Etapa 1



30 A disolución de etanol (5 ml) del Compuesto 1 (500 mg, 4,13 mmoles) se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (287 mg, 4,13 mmoles) y 14 mol/l de hidróxido sódico acuoso (0,30 ml, 4,13 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se separó por filtración y el filtrado se condensó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol = 100: 0 → 95: 5) proporcionando el Compuesto 2 (382 mg, rendimiento del 60 %) como un aceite incoloro.

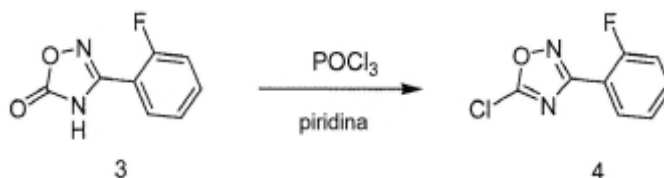
35

Etapa 2



A disolución de THF (5 ml) del Compuesto 2 (380 mg, 2,47 mmoles) obtenido en la etapa 1 se añadieron base de Hunig (0,86 ml, 4,93 mmoles) y trifosgeno (293 mg, 0,986 mmoles), y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. La disolución de reacción se condensó a presión reducida. Al residuo se añadió agua (30 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con disolución acuosa alcalina a pH 14, y la fase acuosa se acidificó. La fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se condensó a presión reducida proporcionando el Compuesto 3 (350 mg, rendimiento del 79 %) como un sólido blanco.

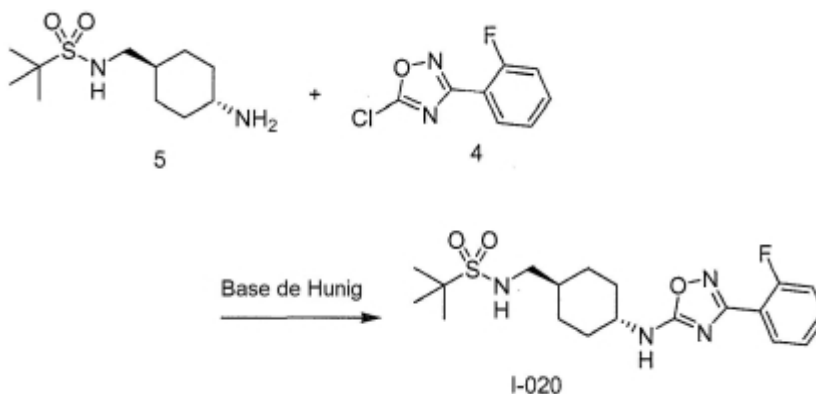
10 Etapa 3



Al Compuesto 3 obtenido en la etapa 2 se añadió cloruro de fosforilo (3 ml, 32,3 mmoles). A la mezcla se añadió piridina (0,13 ml, 1,59 mmoles) gota a gota y la mezcla se agitó a 130 °C durante 1,5 horas. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. El sólido precipitado se separó por filtración y se secó a presión reducida proporcionando el compuesto deseado 4 (205 mg, rendimiento del 72 %) como un sólido blanco.

CL (RT): 2,05 min

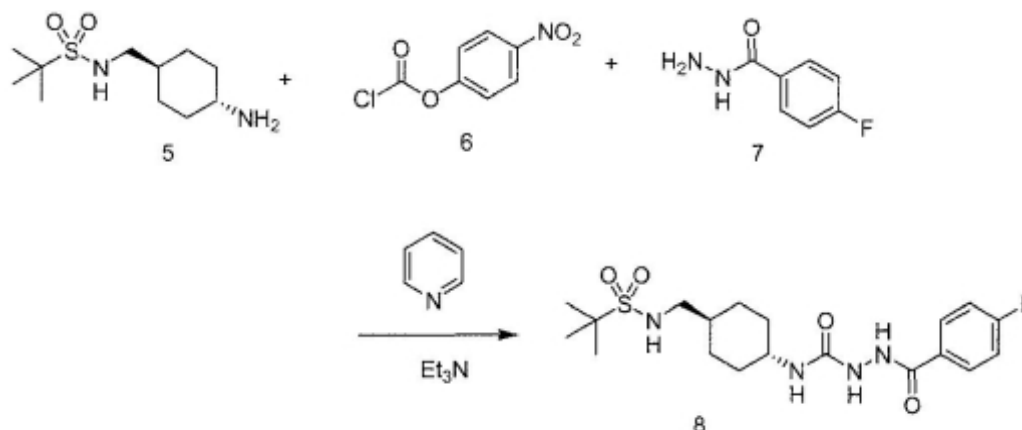
Etapa 4



A disolución de DMF (3 ml) del Compuesto 5 (50 mg, 0,20 mmoles) se añadieron el Compuesto 4 (50 mg, 0,24 mmoles) obtenido en la etapa 3 y base de Hunig (0,07 ml, 0,40 mmoles) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la disolución de reacción se añadió agua gota a gota lentamente. El sólido precipitado se separó por filtración proporcionando el Compuesto I-20 (62 mg, rendimiento del 75 %).

Ejemplo 2 Preparación del Compuesto I-003

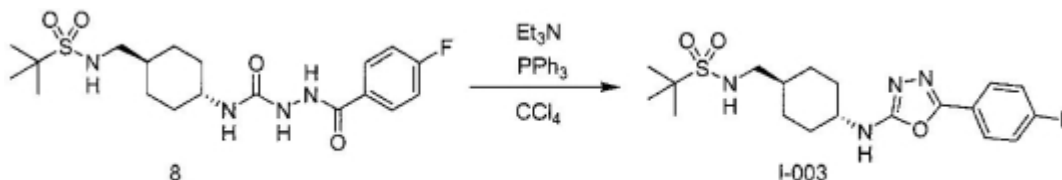
Etapa 1



5 A disolución de cloruro de metileno (5 ml) del Compuesto 5 (100 mg, 0,40 mmoles) se añadió piridina (0,065 ml, 0,805 mmoles), entonces se añadió el Compuesto 6 (138 mg, 0,684 mmoles) con refrigeración en hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos. A la disolución de reacción se añadieron el Compuesto 7 (155 mg, 1,00 mmol), trietilamina (0,14 ml, 1,00 mmol) y acetonitrilo (6 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico, 1 mmol/l de ácido clorhídrico y salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se condensó a presión reducida. El residuo se lavó con isopropil éter proporcionando el compuesto deseado 8 (160 mg, rendimiento del 93 %) como un sólido blanco.

10 CL (RT): 1,21 min

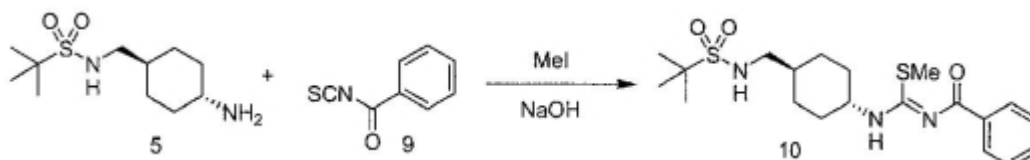
Etapa 2



15 A disolución de cloruro de metileno (5 ml) del Compuesto 8 (100 mg, 0,23 mmoles) obtenido en la etapa 2 se añadieron trifetilfosfina (122 mg, 0,47 mmoles), tetracloruro de carbono (0,068 ml, 0,70 mmoles) y trietilamina (0,26 ml, 1,87 mmoles), la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. Se vertió agua en la disolución de reacción, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol = 100 : 0 → 95:5) proporcionando el Compuesto I-003 (42 mg, rendimiento del 44 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 3 Preparación del Compuesto I-007

Etapa 1

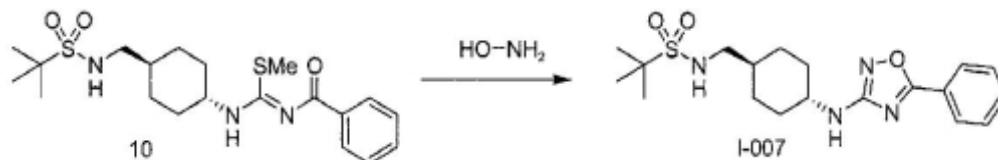


25 A disolución de cloruro de metileno (5 ml) del Compuesto 10 (100 mg, 0,40 mmoles) se añadió el Compuesto 9 (49 mg, 0,30 mmoles), la mezcla se agitó temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió yodometano (0,019 ml, 0,40 mmoles) y 1 mol/l de hidróxido sódico (0,40 ml, 0,40 mmoles), la mezcla se agitó temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron yodometano (0,019 ml, 0,40 mmoles) y 1 mol/l de hidróxido sódico (0,40 ml, 0,40 mmoles), la mezcla se agitó temperatura ambiente durante 10 minutos. Se vertió agua en la disolución de reacción, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico y salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El

30

disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano : AcOEt = 100 : 0 → 60:40) proporcionando el Compuesto 9 (48 mg, rendimiento del 56 %) como un sólido blanco.

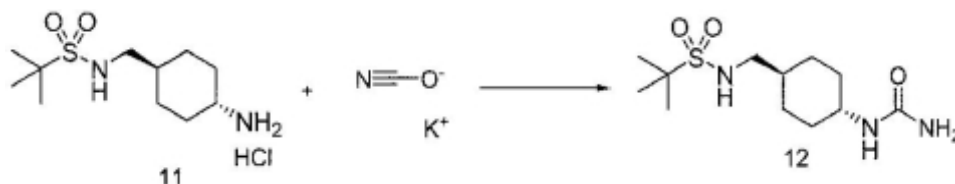
Etapa 2



- 5 A disolución de etanol (3 ml) del Compuesto 10 (48 mg, 0,11 mmoles) obtenido en la etapa 1 se añadió hidroxilamina (0,069 ml, 1,13 mmoles), la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió hidroxilamina (0,346 ml, 5,64 mmoles), la mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 horas. Se vertió agua en la disolución de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: AcOEt = 100: 0 → 30:70) proporcionando el Compuesto I-007 (2 mg, rendimiento 5 %) como un sólido blanco.

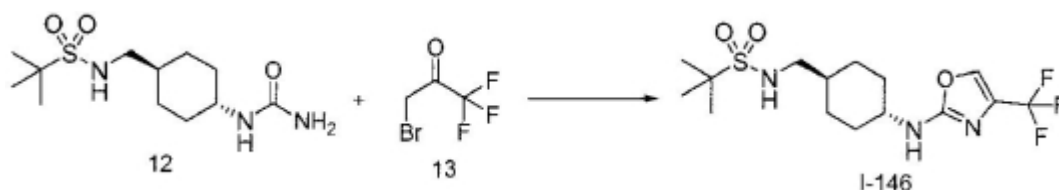
Ejemplo 4 Preparación del Compuesto 1-146

Etapa 1



- 15 Al Compuesto 11 (2000 mg, 7,02 mmoles) se añadió agua (10 ml) para ser una suspensión. A la suspensión se añadió cianato de potasio (626 mg, 7,7 mmoles), la mezcla se agitó a 85 °C. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se separó por filtración. El filtrado se lavó con agua y se secó a presión reducida proporcionando el Compuesto 12 (1670 mg, rendimiento del 82 %) como un sólido blanco.

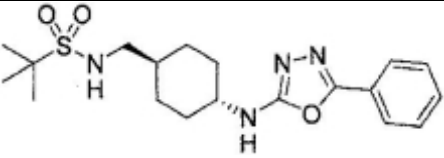
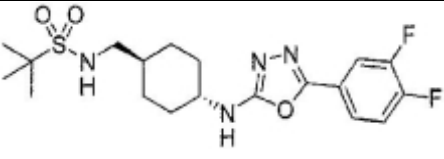
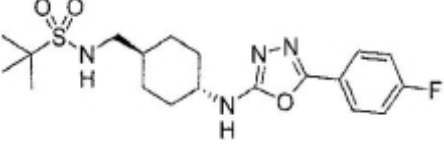
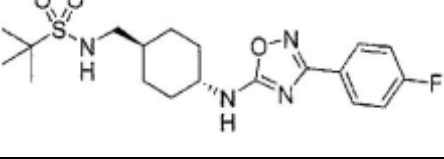
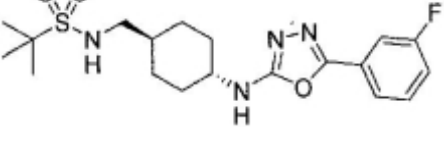
Etapa 2



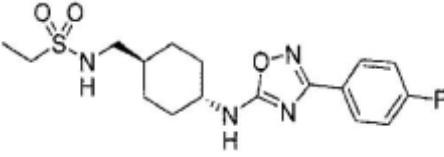
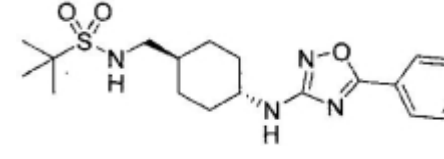
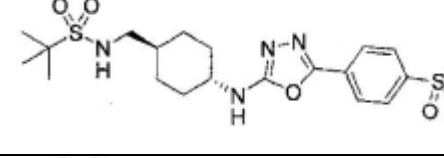
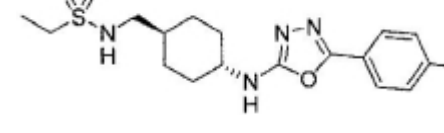
- 20 Al Compuesto 12 (1670 mg, 5,74 mmoles) se añadieron N-metilpirrolidona (17 ml) y el Compuesto 13 (1200 mg, 6,03 mmoles), y la mezcla se agitó a 80 °C. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió dietil éter. La mezcla se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y se condensó a presión reducida. El sólido precipitado se separó por filtración dando el Compuesto I-146 (830 mg, rendimiento del 37 %).

Los siguientes compuestos se sintetizaron según los ejemplos descritos anteriormente.

[Tabla 2]

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-001		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,98-1,04 (2H, m), 1,23-1,33 (12H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,04-2,07 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,35-3,36 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,51-7,55 (3H, m), 7,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,79-7,81 (2H, m).
I-002		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,00-1,03 (2H, m), 1,22-1,34 (12H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,03-2,05 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,35-3,36 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,61-7,64 (2H, m), 7,77-7,82 (2H, m).
I-003		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,98-1,01 (2H, m), 1,24-1,26 (12H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,05-2,06 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,35-3,36 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,35-7,40 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,84-7,85 (2H, m).
I-004		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,99-1,05 (2H, m), 1,24-1,34 (12H, m), 1,81-1,83 (2H, m), 2,01-2,03 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,45-3,46 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,34 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,91-7,95 (2H, m), 8,42 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-005		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,98-1,05 (2H, m), 1,21-1,36 (12H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,03-2,06 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,34-3,38 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,36-7,38 (1H, m), 7,53-7,65 (3H, m), 7,82 (1H, d, J = 7,6 Hz).

[Tabla 3]

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-006		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,00-1,07 (2H, m), 1,22-1,33 (6H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,01-2,02 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,44-3,47 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,34 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,92-7,94 (2H, m), 8,43 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-007		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,97-1,03 (2H, m), 1,16-1,38 (13H, m), 1,79-1,82 (2H, m), 2,01-2,03 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,19-3,22 (1H, m), 6,84-6,91 (2H, m), 7,60-7,67 (3H, m), 7,94-8,00 (2H, m).
I-008		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,99-1,06 (2H, m), 1,26-1,33 (13H, m), 1,82-1,83 (2H, m), 2,05-2,07 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,17 (1H, d, J = 5,1 Hz), 3,27 (3H, s), 3,38-3,42 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,02-8,08 (4H, m).
I-009		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,98-1,05 (2H, m), 1,18-1,25 (5H, m), 1,37-1,38 (1H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,03-2,06 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,35-3,37 (1H, m), 7,01 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,35-7,40 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,83-7,86 (2H, m).

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-010		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,00-1,03 (2H, m), 1,25-1,33 (12H, m), 1,81-1,83 (2H, m), 2,04-2,07 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,36-3,38 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,48-7,52 (1H, m), 7,91-7,96 (3H, m), 8,66-8,67 (1H, m).

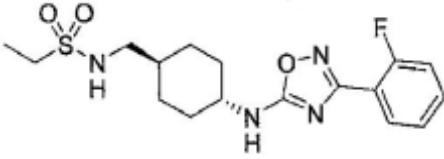
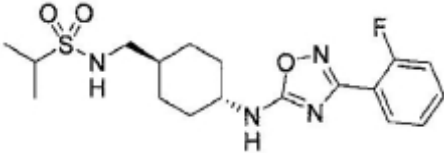
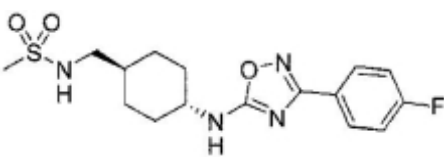
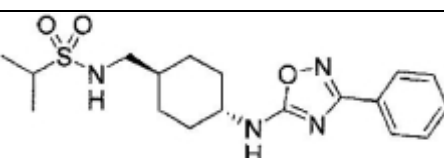
[Tabla 4]

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-011		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,02-1,05 (2H, m), 1,17-1,40 (6H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,00-2,04 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,44-3,48 (1H, m), 7,01 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,49-7,51 (3H, m), 7,87-7,90 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 8,1 Hz).
I-012		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,00-1,06 (2H, m), 1,22-1,38 (12H, m), 1,81-1,84 (2H, m), 2,01-2,04 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,44-3,48 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,48-7,52 (3H, m), 7,88-7,90 (2H, m), 8,39 (1H, d, J = 7,6 Hz).

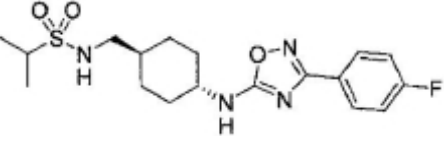
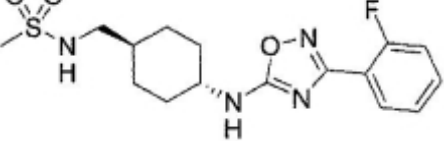
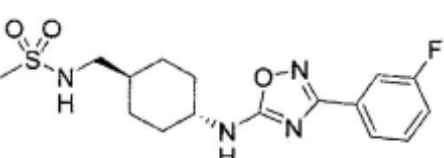
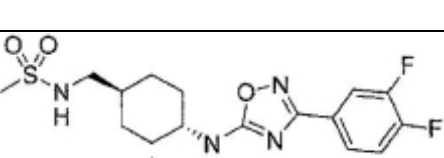
[Tabla 5]

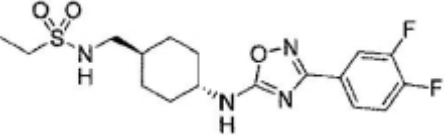
N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-017		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,00-1,06 (2H, m), 1,17-1,38 (6H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 1,99-2,04 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,45-3,47 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,37-7,41 (1H, m), 7,54-7,62 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,49 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-018		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,00-1,06 (2H, m), 1,21-1,37 (9H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,00-2,02 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,14-3,16 (1H, m), 3,46-3,47 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,38-7,40 (1H, m), 7,54-7,62 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,1 Hz).
I-019		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,01-1,06 (2H, m), 1,30 (12H, tt, J = 26,6, 6,3 Hz), 1,81-1,84 (2H, m), 2,00-2,03 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,44-3,48 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,38-7,40 (1H, m), 7,56-7,60 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-020		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,00-1,05 (2H, m), 1,22-1,37 (12H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,00-2,03 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,43-3,47 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,33-7,39 (2H, m), 7,55-7,61 (1H, m), 7,90-7,92 (1H, m), 8,46 (1H, d, J = 7,6 Hz).

[Tabla 6]

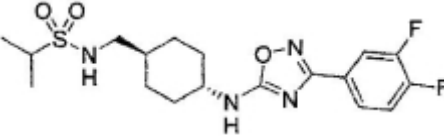
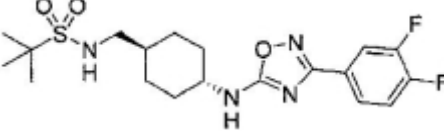
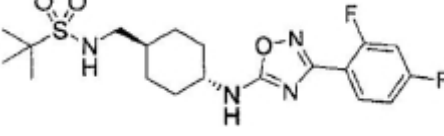
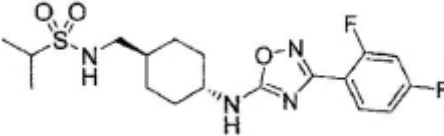
N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-021		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,02-1,05 (2H, m), 1,17-1,39 (6H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,00-2,02 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,43-3,47 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,34-7,38 (2H, m), 7,55-7,61 (1H, m), 7,90-7,92 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-022		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,01-1,05 (2H, m), 1,25-1,33 (9H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,01-2,03 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,14-3,16 (1 H, m), 3,44-3,46 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,34-7,38 (2H, m), 7,56-7,59 (1H, m), 7,90-7,92 (1H, m), 8,46 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-023		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,00-1,05 (2H, m), 1,23-1,39 (3H, m), 1,81 (2H, d, J = 13,2 Hz), 2,02 (2H, d, J = 10,1 Hz), 2,80 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,88 (3H, s), 3,45-3,46 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,34 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,93 (2H, dd, J = 8,6, 5,6 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,1 Hz). EM/CL(RT)=1,80 EM/CL(EM)=369,30
I-024		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,00-1,06 (2H, m), 1,21-1,38 (9H, m), 1,81-1,83 (2H, m), 2,01-2,03 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,12-3,18 (1H, m), 3,44-3,48 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,47-7,53 (3H, m), 7,88-7,89 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 8,1 Hz).

[Tabla 7]

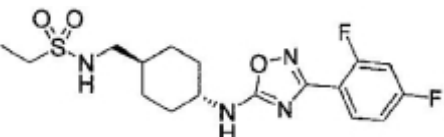
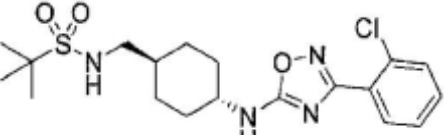
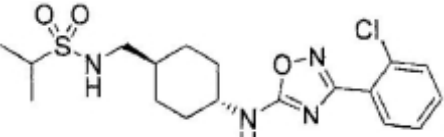
N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-025		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,99-1,06 (2H, m), 1,21-1,38 (9H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,00-2,02 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,12-3,16 (1H, m), 3,43-3,47 (1 H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 7,92-7,94 (2H, m), 8,43 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-026		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,01-1,08 (2H, m), 1,24-1,39 (3H, m), 1,81-1,82 (2H, m), 1,99-2,04 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,88 (3H, s), 3,43-3,47 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,33-7,39 (2H, m), 7,56-7,59 (1H, m), 7,90-7,92 (1H, m), 8,47 (1 H, d, J = 8,1 Hz).
I-027		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,03-1,06 (2H, m), 1,24-1,39 (3H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 1,99-2,03 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,88 (3H, s), 3,46-3,48 (1 H, m), 6,99 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,38-7,40 (1H, m), 7,54-7,62 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,49 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-028		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,01-1,06 (2H, m), 1,26-1,39 (3H, m), 1,81-1,82 (2H, m), 1,99-2,03 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,88 (3H, s), 3,45-3,47 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,57-7,62 (1H, m), 7,73-7,86 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 8,1 Hz).

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-029		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,02-1,05 (2H, m), 1,22-1,32 (6H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,00-2,02 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,44-3,48 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,57-7,60 (1H, m), 7,73-7,85 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 8,1 Hz).

[Tabla 8]

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-030		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,01-1,05 (2H, m), 1,25-1,33 (9H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 1,99-2,03 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,14-3,16 (1H, m), 3,45-3,47 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,57-7,60 (1H, m), 7,73-7,85 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-031		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,99-1,03 (2H, m), 1,24-1,31 (12H, m), 1,81-1,83 (2H, m), 2,01-2,03 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,45-3,47 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,57-7,62 (1H, m), 7,73-7,86 (2H, m), 8,50 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-032		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,95-1,05 (2H, m), 1,27-1,40 (12H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 1,98-2,06 (2H, m), 2,89 (2H, dd, J = 7,1, 5,6 Hz), 3,42-3,46 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,22-7,27 (1H, m), 7,41-7,47 (1H, m), 7,94-8,00 (1H, m), 8,49 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)=2,15 EM/CL(EM)=429,2
I-033		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,95-1,06 (2H, m), 1,20-1,42 (10H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,00-2,04 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,11-3,18 (1H, m), 3,39-3,49 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,25 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,41-7,47 (1H, m), 7,97 (1H, td, J = 8,4, 6,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)=2,02 EM/CL(EM)=415,2

[Tabla 9]

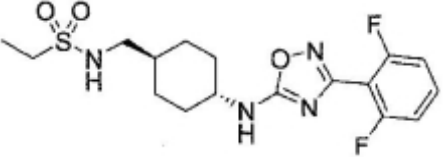
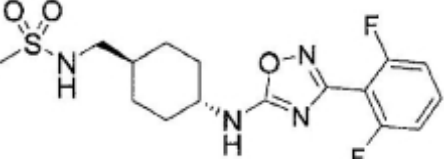
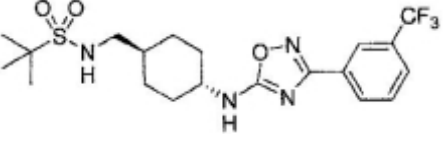
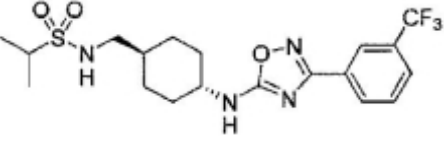
N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-034		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,96-1,06 (2H, m), 1,17-1,43 (6H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,00-2,03 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,39-3,49 (1H, m), 7,01 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,25 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,41-7,47 (1H, m), 7,94-8,00 (1H, m), 8,49 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)= EM/CL(EM)=401,2
I-035		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,94-1,04 (2H, m), 1,27-1,40 (12H, m), 1,78-1,85 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,38-3,46 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,47 (1H, td, J = 7,5, 1,4 Hz), 7,54 (1H, td, J = 7,6, 1,9 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz), 8,47 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-036		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,94-1,05 (2H, m), 1,20-1,41 (9H, m), 1,78-1,85 (2H, m), 1,98-2,06 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,11-3,18 (1H, m), 3,37-3,46 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,47 (1H, td, J = 7,4, 1,4 Hz), 7,54 (1H, td, J = 7,6, 1,7 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 7,6, 2,0 Hz), 8,47 (1H, d, J = 7,6 Hz).

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-037		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,95-1,05 (1H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,22-1,43 (3H, m), 1,78-1,85 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,97 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,38-3,47 (1H, m), 7,01 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,47 (1H, td, J = 7,5, 1,4 Hz), 7,54 (1H, td, J = 7,6, 1,9 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz), 8,47 (1H, d, J = 7,6 Hz).

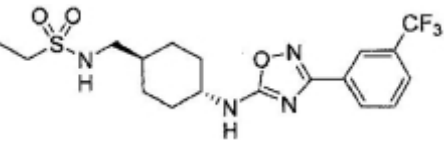
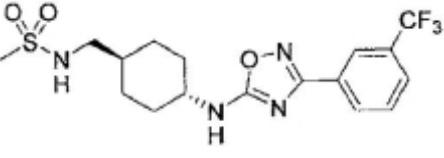
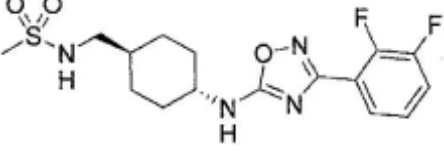
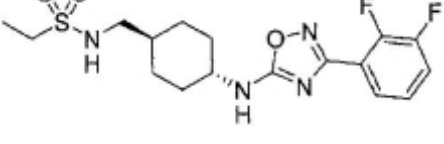
[Tabla 10]

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-038		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,97-1,07 (2H, m), 1,23-1,33 (2H, m), 1,34-1,43 (1H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 1,98-2,06 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,87 (4H, s), 3,39-3,50 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,25 (1H, td, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,41-7,47 (1H, m), 7,97 (1H, td, J = 8,5, 6,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)=1,79 EM/CL(EM)=387,15
I-039		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,96-1,06 (2H, m), 1,23-1,33 (2H, m), 1,34-1,42 (1H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 1,98-2,06 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,87 (3H, s), 3,39-3,46 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,47 (1H, td, J = 7,5, 1,4 Hz), 7,54 (1H, td, J = 7,7, 1,9 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz), 8,47 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-040		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,93-1,03 (2H, m), 1,26-1,39 (13H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 1,97-2,05 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,36-3,45 (1H, m), 6,86 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,28 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,62-7,69 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)=2,01 EM/CL(EM)=429,2
I-041		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,93-1,03 (2H, m), 1,21 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,22-1,40 (3H, m), 3,10-3,17 (1H, m), 3,37-3,44 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,28 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,62-7,69 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)=1,87 EM/CL(EM)=415,2

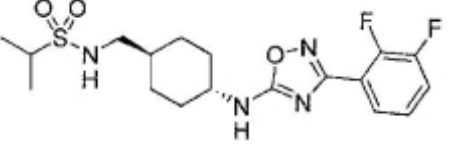
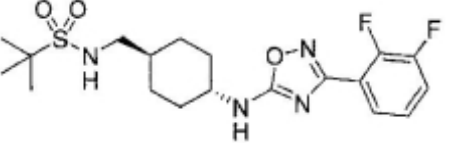
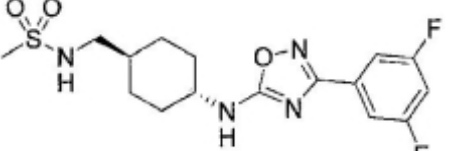
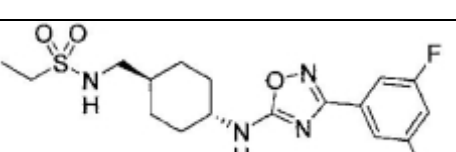
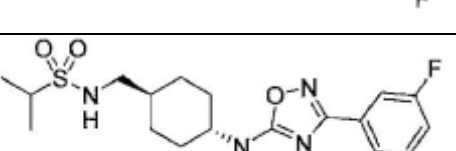
[Tabla 11]

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-042		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,94-1,04 (2H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,22-1,41 (3H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 1,97-2,04 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,97 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,38-3,44 (1H, m), 7,01 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,28 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,62-7,69 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)=1,75 EM/CL(EM)=401,2
I-043		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,95-1,05 (2H, m), 1,22-1,33 (2H, m), 1,34-1,41 (1H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 1,97-2,04 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,87 (3H, s), 3,37-3,45 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,28 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,62-7,69 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)=1,64 EM/CL(EM)=387,15
I-044		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,98-1,06 (2H, m), 1,24-1,37 (13H, m), 1,82 (2H, d, J = 11,7 Hz), 2,03 (2H, d, J = 10,7 Hz), 2,89 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,48-3,50 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,12 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,1 Hz). EM/CL(RT)=2,44 EM/CL(EM)=461,20
I-045		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,99-1,07 (2H, m), 1,26-1,32 (9H, m), 1,82 (2H, d, J = 11,2 Hz), 2,03 (2H, d, J = 9,6 Hz), 2,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,11-3,18 (1H, m), 3,49-3,50 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,12 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,54 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)=2,29 EM/CL(EM)=447,35

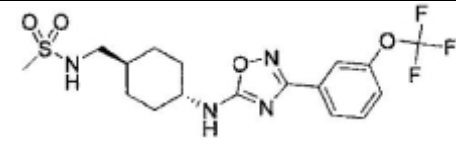
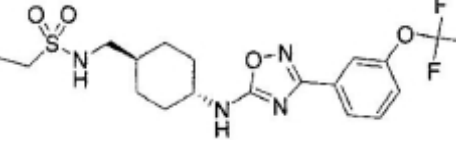
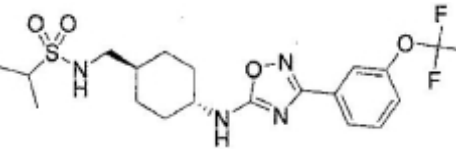
[Tabla 12]

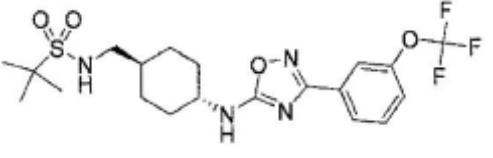
N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-046		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,99-1,06 (2H, m), 1,21-1,34 (6H, m), 1,82 (2H, d, J = 11,2 Hz), 2,02 (2H, d, J = 10,1 Hz), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,49 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,02 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,12 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,1 Hz). EM/CL(RT)=2,21 EM/CL(EM)=433,15
I-047		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,98-1,06 (2H, m), 1,29-1,35 (3H, m), 1,82 (2H, d, J = 11,7 Hz), 2,03 (2H, d, J = 9,6 Hz), 2,80 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,88 (3H, d, J = 5,1 Hz), 3,49 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,99 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,12 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,55 (1H, d, J = 8,1 Hz). EM/CL(RT)=2,09 EM/CL(EM)=419,20
I-048		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,01-1,05 (2H, m), 1,23-1,41 (3H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,02-2,03 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,88 (3H, s), 3,44-3,47 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,34-7,39 (1H, m), 7,61-7,64 (1H, m), 7,72-7,74 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-049		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,02-1,05 (2H, m), 1,17-1,39 (6H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,01-2,04 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,43-3,47 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,36-7,38 (1H, m), 7,61-7,64 (1H, m), 7,72-7,74 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 7,6 Hz).

[Tabla 13]

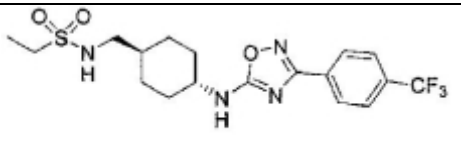
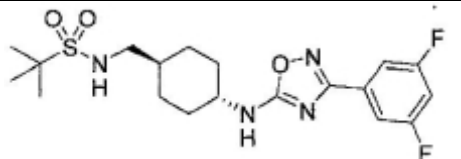
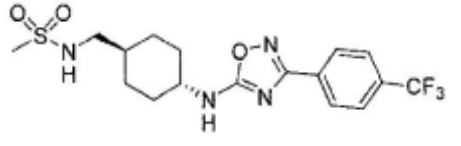
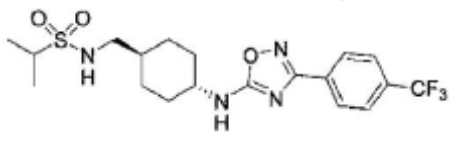
N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-050		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,97-1,04 (2H, m), 1,23-1,35 (9H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,00-2,03 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,11-3,18 (1H, m), 3,44-3,46 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,35-7,37 (1H, m), 7,60-7,65 (1H, m), 7,72-7,74 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-051		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,96-1,06 (2H, m), 1,23-1,37 (13H, m), 1,81-1,83 (2H, m), 2,00-2,03 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,43-3,47 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,33-7,39 (1H, m), 7,61-7,64 (1H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-052		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,02-1,07 (2H, m), 1,23-1,40 (3H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,00-2,02 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,88 (3H, s), 3,45-3,49 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,46-7,50 (3H, m), 8,57 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-053		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,02-1,05 (2H, m), 1,17-1,29 (6H, m), 1,80-1,84 (2H, m), 2,00-2,02 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,46-3,48 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,46-7,50 (3H, m), 8,57 (1H, d, J = 8,1 Hz).
I-054		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,00-1,05 (2H, m), 1,25-1,32 (9H, m), 1,81-1,83 (2H, m), 2,00-2,02 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,14-3,16 (1H, m), 3,45-3,47 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,46-7,50 (3H, m), 8,57 (1H, d, J = 7,6 Hz).

[Tabla 14]

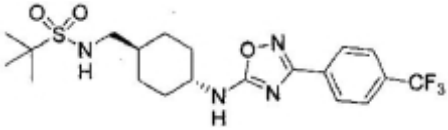
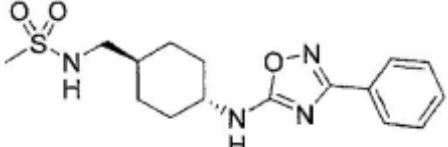
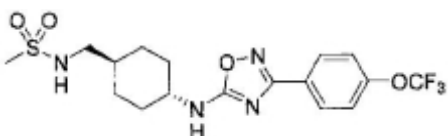
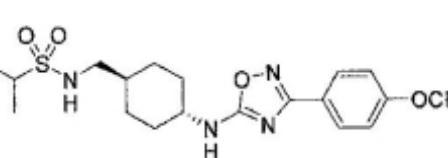
N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-055		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,98-1,07 (2H, m), 1,24-1,39 (3H, m), 1,78-1,82 (2H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,78-2,82 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,42-3,50 (1H, m), 6,98 (1,0H, s), 7,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,53 (1H, d, J = 8,1 Hz).
I-056		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,98-1,10 (2H, m), 1,15-1,45 (6H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 1,98-2,07 (2H, m), 2,75-2,82 (2H, m), 2,95-3,02 (2H, m), 3,42-3,52 (1H, m), 7,02 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,76 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,53 (1H, d, J = 7,1 Hz).
I-057		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,98-1,05 (2H, m), 1,19-1,42 (9H, m), 1,78-1,85 (2H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,11-3,18 (1H, m), 3,40-3,52 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,67 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,76 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,53 (1H, d, J = 7,6 Hz).

I-058		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,97-1,10 (2H, m), 1,20-1,42 (12H, m), 1,78-1,85 (2,1 H, d, J = 12,7 Hz), 1,98-2,05 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,47 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,56 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,67 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,76 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,53 (1H, d, J = 7,6 Hz).
-------	---	---

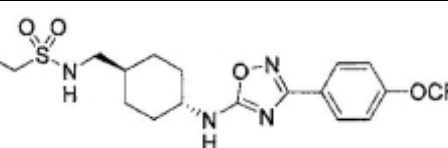
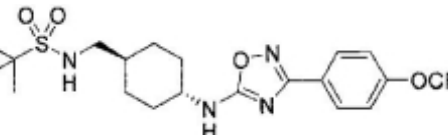
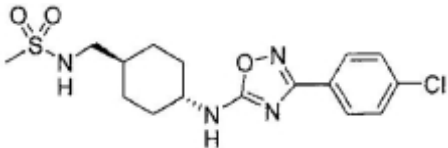
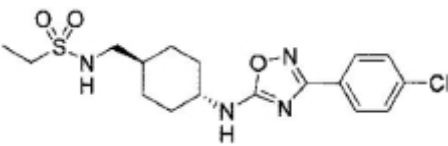
[Tabla 15]

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-059		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,98-1,07 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,23-1,42 (3H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,77-2,80 (2H, m), 2,98 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,42-3,53 (1H, m), 7,00-7,03 (1H, m), 7,88 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,10 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,54 (1 H, d, J = 8,1 Hz).
I-060		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,94-1,06 (2H, m), 1,22-1,39 (12H, m), 1,81-1,84 (2H, m), 2,00-2,02 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,45-3,47 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,44-7,53 (3H, m), 8,56 (1H, d, J = 8,1 Hz).
I-061		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,98-1,09 (2H, m), 1,23-1,44 (3H, m), 1,78-1,85 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,79-2,82 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,43-3,52 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,10 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)=2,10 EM/CL(EM)=419,15
I-062		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,97-1,07 (2H, m), 1,21-1,41 (9H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,79-2,83 (2H, m), 3,12-3,18 (1H, m), 3,44-3,52 (1H, m), 6,97-7,00 (1H, m), 7,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,10 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,54 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)=2,30 EM/CL(EM)=447,00

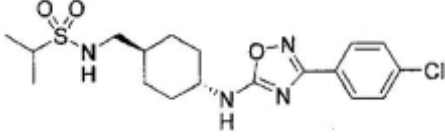
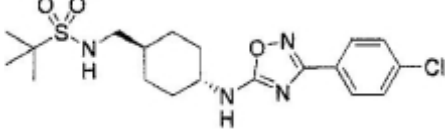
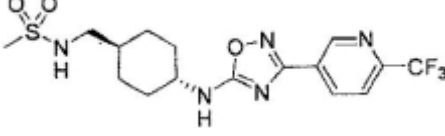
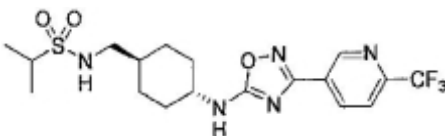
[Tabla 16]

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-063		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,97-1,07 (2H, m), 1,22-1,40 (12H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 1,99-2,07 (2H, m), 2,88-2,91 (2H, m), 3,45-3,51 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,10 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,54 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)=2,42 EM/CL(EM)=461,25
I-064		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,01-1,07 (2H, m), 1,26-1,37 (3H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,01-2,04 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,88 (3H, s), 3,44-3,48 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,47-7,53 (3H, m), 7,88-7,90 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 8,1 Hz).
I-065		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,98-1,05 (2H, m), 1,24-1,39 (3H, m), 1,81 (2H, d, J = 12,7 Hz), 2,02 (2H, d, J = 9,6 Hz), 2,80 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,88 (3H, s), 3,45-3,47 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,01 (2H, t, J = 4,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,1 Hz). EM/CL(RT)=2,17 EM/CL(EM)=435,15
I-066		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,95-1,03 (2H, m), 1,24-1,34 (9H, m), 1,82 (2H, d, J = 12,2 Hz), 2,02 (2H, d, J = 10,1 Hz), 2,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,11-3,18 (1H, m), 3,45-3,47 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,01 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,48 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)=2,36 EM/CL(EM)=463,20

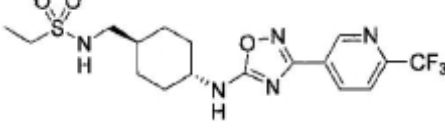
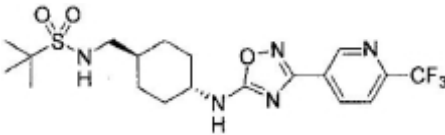
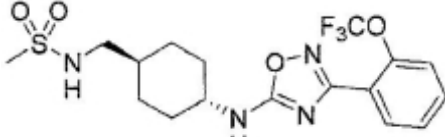
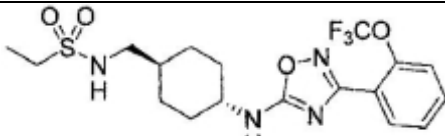
[Tabla 17]

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-067		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,96-1,05 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,23-1,38 (3H, m), 1,82 (2H, d, J = 11,7 Hz), 2,02 (2H, d, J = 10,1 Hz), 2,78 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,45-3,47 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,01 (2H, t, J = 4,3 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,1 Hz). EM/CL(RT)=2,26 EM/CL(EM)=449,20
I-068		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,96-1,06 (2H, m), 1,25-1,29 (12H, m), 1,82 (2H, d, J = 12,2 Hz), 2,03 (2H, d, J = 10,1 Hz), 2,89 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,46-3,48 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,1 Hz). EM/CL(RT)=2,45 EM/CL(EM)=477,50
I-069		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,95-1,05 (2H, m), 1,26-1,36 (3H, m), 1,81 (2H, d, J = 13,2 Hz), 2,02 (2H, d, J = 10,1 Hz), 2,80 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,88 (3H, s), 3,45-3,47 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,57 (2H, d, J = 4,3 Hz), 7,89 (2H, d, J = 4,3 Hz), 8,47 (1H, d, J = 8,1 Hz). EM/CL(RT)=2,00 EM/CL(EM)=384,95
I-070		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,96-1,03 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,23-1,38 (3H, m), 1,82 (2H, d, J = 11,7 Hz), 2,02 (2H, d, J = 10,1 Hz), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,45-3,47 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,89 (2H, t, J = 4,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)=2,10 EM/CL(EM)=398,95

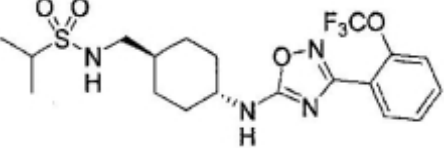
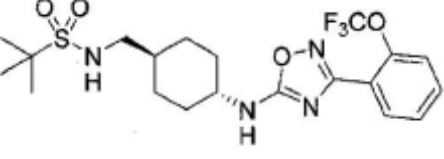
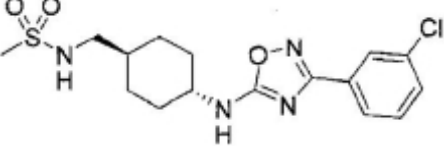
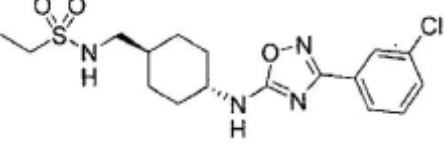
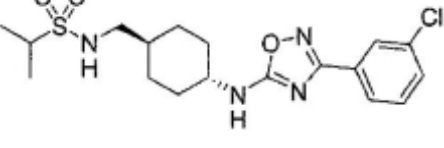
[Tabla 18]

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-071		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,94-1,03 (2H, m), 1,24-1,34 (9H, m), 1,82 (2H, d, J = 13,2 Hz), 2,02 (2H, d, J = 10,7 Hz), 2,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,11-3,18 (1H, m), 3,45-3,46 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)=2,22 EM/CL(EM)=413,00
I-072		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,96-1,03 (2H, m), 1,25-1,34 (12H, m), 1,82 (2H, d, J = 11,7 Hz), 2,02 (2H, d, J = 9,6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,45-3,47 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,56-7,59 (2H, m), 7,88-7,91 (2H, m), 8,46 (1H, d, J = 8,1 Hz). EM/CL(RT)=2,38 EM/CL(EM)=427,20
I-073		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,96-1,05 (2H, m), 1,25-1,40 (3H, m), 1,82 (2H, d, J = 12,7 Hz), 2,03 (2H, d, J = 9,6 Hz), 2,80 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,88 (3H, s), 3,48-3,52 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 6,3 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,51 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 8,69 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,21 (1H, s). EM/CL(RT)=1,89 EM/CL(EM)=420,15
I-074		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,96-1,03 (2H, m), 1,24-1,35 (9H, m), 1,82 (2H, d, J = 11,2 Hz), 2,03 (2H, d, J = 10,1 Hz), 2,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,12-3,18 (1H, m), 3,48-3,50 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,51 (1H, dd, J = 9,6, 4,8 Hz), 8,68 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,21 (1H, s). EM/CL(RT)=2,08 EM/CL(EM)=448,00

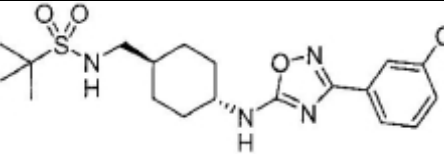
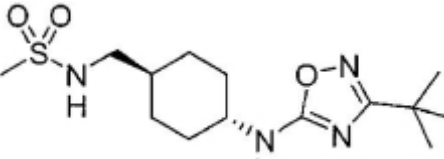
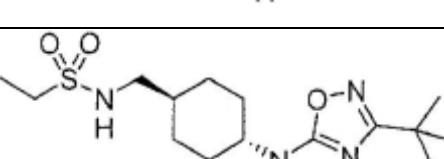
[Tabla 19]

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-075		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,99-1,03 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,25-1,39 (3H, m), 1,83 (2H, d, J = 12,2 Hz), 2,03 (2H, d, J = 10,1 Hz), 2,79 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,49-3,51 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,51 (1H, dd, J = 4,8, 2,4 Hz), 8,68 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,21 (1H, s). EM/CL(RT)=1,97 EM/CL(EM)=434,20
I-076		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,97-1,03 (2H, m), 1,29-1,32 (12H, m), 1,83 (2H, d, J = 11,7 Hz), 2,05 (2H, d, J = 10,4 Hz), 2,89 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,49-3,51 (1H, m), 6,88 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,51 (1H, dd, J = 8,1, 4,1 Hz), 8,68 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,20 (1H, s). EM/CL(RT)=2,20 EM/CL(EM)=462,05
I-077		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,99-1,06 (2H, m), 1,26-1,39 (3H, m), 1,81-1,82 (2H, m), 2,02-2,03 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,88 (3H, s), 3,44-3,45 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,52-7,58 (2H, m), 7,66-7,68 (1H, m), 7,98-8,00 (1H, m), 8,48 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-078		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,00-1,04 (2H, m), 1,21-1,33 (6H, m), 1,81-1,83 (2H, m), 2,02-2,04 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,42-3,46 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,52-7,57 (2H, m), 7,66-7,68 (1H, m), 7,98-8,00 (1H, m), 8,48 (1H, d, J = 7,6 Hz).

[Tabla 20]

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-079		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,99-1,04 (2H, m), 1,20-1,38 (9H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,02-2,03 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,12-3,15 (1H, m), 3,42-3,45 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,53-7,57 (2H, m), 7,66-7,68 (1H, m), 7,98-8,00 (1H, m), 8,48 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-080		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,98-1,04 (2H, m), 1,22-1,37 (12H, m), 1,81-1,83 (2H, m), 2,02-2,04 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,42-3,46 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,52-7,57 (2H, m), 7,66-7,68 (1H, m), 7,98-8,00 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-081		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,02-1,06 (2H, m), 1,23-1,41 (3H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 1,99-2,04 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,88 (3H, s), 3,45-3,49 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,53-7,63 (2H, m), 7,84-7,86 (2H, m), 8,50 (1H, d, J = 8,1 Hz).
I-082		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,03-1,06 (2H, m), 1,22-1,34 (6H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 2,00-2,02 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,45-3,49 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,53-7,63 (2H, m), 7,84-7,86 (2H, m), 8,50 (1H, d, J = 8,1 Hz).
I-083		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,02-1,04 (2H, m), 1,21-1,38 (9H, m), 1,80-1,84 (2H, m), 1,99-2,03 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,11-3,18 (1H, m), 3,45-3,49 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,56-7,60 (2H, m), 7,84-7,86 (2H, m), 8,50 (1H, d, J = 7,6 Hz).

[Tabla 21]

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-084		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,97-1,07 (2H, m), 1,28-1,33 (12H, m), 1,81-1,84 (2H, m), 2,02-2,03 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,45-3,49 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,53-7,63 (2H, m), 7,84-7,86 (2H, m), 8,50 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-085		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,94-1,06 (2H, m), 1,14-1,27 (11H, m), 1,30-1,40 (1H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,87 (3H, s), 6,96 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,1 Hz). 1H se solapan con disolvente.
I-086		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,93-1,06 (2H, m), 1,06-1,26 (14H, m), 1,29-1,39 (1H, m), 1,75-1,82 (2H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,97 (2H, q, J = 7,3 Hz), 6,99 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapan con disolvente.

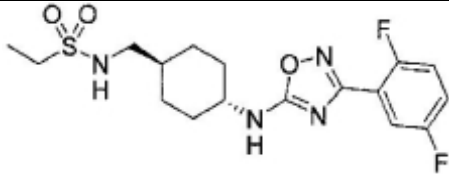
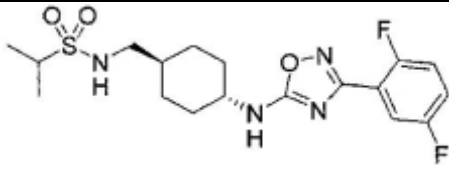
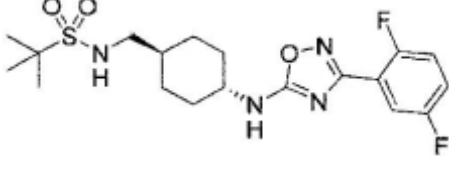
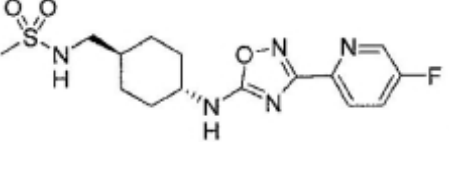
N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-087		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,93-1,06 (2H, m), 1,15-1,25 (17H, m), 1,28-1,39 (1H, m), 1,74-1,83 (2H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 6,96 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapan con disolvente.
I-088		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,91-1,06 (2H, m), 1,13-1,39 (21H, m), 1,28-1,39 (1H, m), 1,74-1,83 (2H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,85 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,1 Hz). 1H se solapan con disolvente.

[Tabla 22]

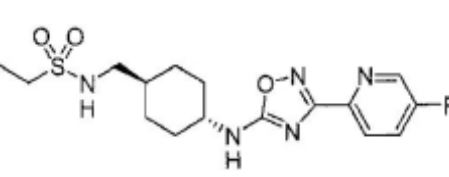
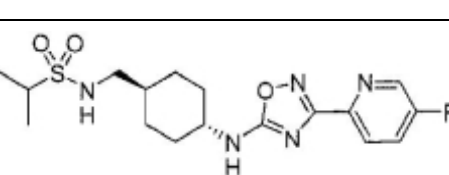
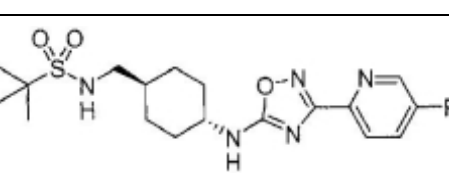
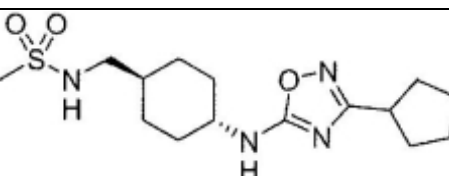
N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-089		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,97-1,01 (2H, m), 1,23-1,36 (3H, m), 1,80 (2H, d, J = 12,2 Hz), 2,02 (2H, d, J = 10,1 Hz), 2,79 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,87 (3H, s), 3,40-3,41 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,74-7,82 (3H, m), 7,90 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 7,1 Hz). EM/CL(RT) = 1,85 EM/CL(EM)=419,15
I-090		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,96-1,02 (2H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,23-1,37 (3H, m), 1,81 (2H, d, J = 11,2 Hz), 2,02 (2H, d, J = 10,1 Hz), 2,77 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,97 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,39-3,41 (1H, m), 7,01 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,74-7,82 (3H, m), 7,90 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT) = 1,95 EM/CL(EM)=433,20
I-091		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,96-1,03 (2H, m), 1,25-1,31 (9H, m), 1,81 (2H, d, J = 13,2 Hz), 2,02 (2H, d, J = 10,1 Hz), 2,79 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,10-3,17 (1H, m), 3,40 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,74-7,82 (3H, m), 7,90 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)=2,04 EM/CL(EM)=447,40
I-092		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,96-1,03 (2H, m), 1,25-1,30 (12H, m), 1,81 (2H, d, J = 12,2 Hz), 2,02 (2H, d, J = 9,6 Hz), 2,88 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,39-3,41 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,76-7,80 (3H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,49 (1H, d, J = 7,6 Hz). EM/CL(RT)=2,16 EM/CL(EM)=461,40

[Tabla 23]

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-093		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,03-1,06 (2H, m), 1,25-1,36 (3H, m), 1,80-1,82 (2H, m), 2,00-2,02 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,88 (3H, s), 3,44-3,46 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,45-7,46 (2H, m), 7,63-7,67 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 7,6 Hz).

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-094		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,99-1,05 (2H, m), 1,17-1,41 (6H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 1,99-2,03 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,42-3,49 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,45-7,46 (2H, m), 7,63-7,67 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 7,6 Hz).
I-095		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,99-1,06 (2H, m), 1,24-1,34 (9H, m), 1,81-1,83 (2H, m), 1,99-2,04 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,14-3,15 (1H, m), 3,43-3,47 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,45-7,46 (2H, m), 7,63-7,67 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 8,1 Hz).
I-096		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,98-1,04 (2H, m), 1,22-1,38 (12H, m), 1,80-1,84 (2H, m), 1,99-2,03 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,44-3,47 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,45-7,46 (2H, m), 7,63-7,67 (1H, m), 8,54 (1H, d, J = 8,1 Hz).
I-097		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,98-1,03 (2H, m), 1,24-1,39 (3H, m), 1,82 (2H, d, J = 12,2 Hz), 2,02 (2H, d, J = 10,1 Hz), 2,80 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,88 (3H, s), 3,46-3,48 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,88 (1H, td, J = 8,6, 3,0 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,6, 4,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,70 (1H, d, J = 2,5 Hz). EM/CL(RT)=1,41 EM/CL(EM)=370,15

[Tabla 24]

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-098		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,96-1,03 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,24-1,38 (3H, m), 1,82 (2H, d, J = 11,7 Hz), 2,02 (2H, d, J = 9,6 Hz), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,45-3,47 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,88 (1H, td, J = 8,7, 2,7 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,6, 4,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,70 (1H, d, J = 3,0 Hz). EM/CL (RT)=1,52 EM/CL (EM)=384,20
I-099		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,96-1,02 (2H, m), 1,24-1,34 (9H, m), 1,82 (2H, d, J = 11,2 Hz), 2,02 (2H, d, J = 10,7 Hz), 2,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,11-3,18 (1H, m), 3,46-3,47 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,88 (1H, td, J = 8,7, 2,7 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,6, 4,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,70 (1H, d, J = 3,0 Hz). EM/CL (RT)=1,65 EM/CL (EM)=398,20
I-100		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,97-1,02 (2H, m), 1,25-1,34 (12H, m), 1,82 (2H, d, J = 12,7 Hz), 2,03 (2H, d, J = 10,1 Hz), 2,89 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,46-3,48 (1H, m), 6,88 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,88 (1H, td, J = 8,7, 2,7 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,6, 4,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,70 (1H, d, J = 2,5 Hz). EM/CL(RT)=1,77 EM/CL (EM)=412,30
I-101		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,93-1,04 (2H, m), 1,15-1,27 (2H, m), 1,30-1,41 (1H, m), 1,53-1,73 (6H, m), 1,74-1,81 (2H, m), 1,83-1,99 (4H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,87 (3H, s), 2,89-2,96 (1H, m), 6,96 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapan con disolvente.

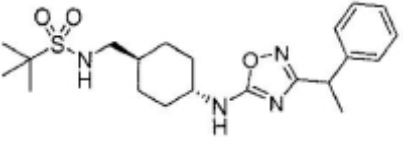
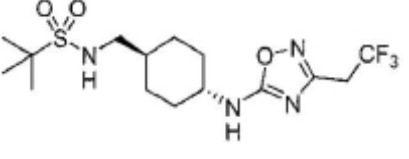
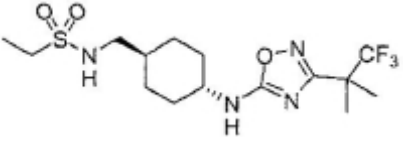
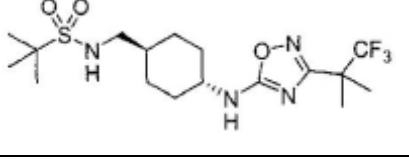
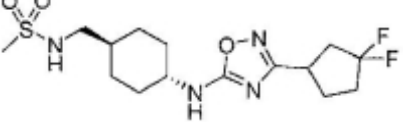
[Tabla 25]

N.º	Estructura	Datos de RMN / datos de EM/CL (RT, EM)
I-102		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,91-1,03 (2H, m), 1,16-1,26 (5H, m), 1,29-1,39 (1H, m), 1,53-1,72 (6H, m), 1,61-1,66 (6H, m), 1,75-1,82 (2H, m), 1,88-1,99 (4H, m), 2,76 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,89-2,99 (3H, m), 7,00 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,08 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapan con disolvente.
I-103		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,90-1,05 (2H, m), 1,15-1,25 (8H, m), 1,28-1,39 (1H, m), 1,52-1,72 (6H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 1,84-1,99 (4H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,89-2,96 (1H, m), 3,08-3,19 (1H, m), 6,96 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,08 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapan con disolvente.
I-104		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,91-1,04 (2H, m), 1,15-1,38 (12H, m), 1,53-1,72 (6H, m), 1,75-1,82 (2H, m), 1,84-1,99 (4H, m), 2,85-2,96 (3H, m), 6,85 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapan con disolvente.
I-105		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,98-1,04 (2H, m), 1,34-1,37 (12H, m), 1,81-1,89 (4H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,75-3,77 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,60-7,63 (3H, m), 8,06-8,08 (2H, m), 9,33 (1H, d, J = 8,6 Hz).

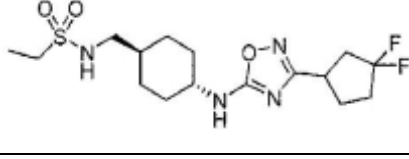
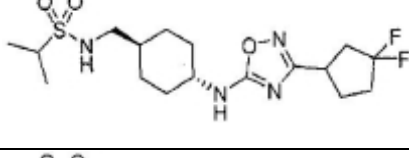
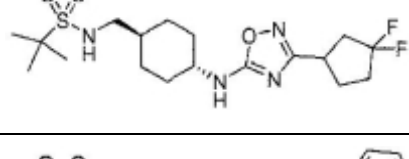
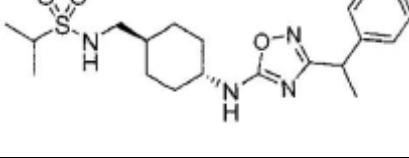
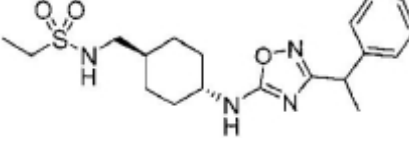
[Tabla 26]

N.º	Estructura	RMN
I-106		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,91-1,03 (2H, m), 1,14-1,25 (7H, m), 1,29-1,42 (3H, m), 1,73-1,81 (2H, m), 1,88-1,99 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,96 (2H, q, J = 7,3 Hz), 6,94-7,00 (1H, m), 7,21-7,37 (5H, m), 8,12 (1H, d, J = 8,1 Hz). 1H se solapan con disolvente.
I-107		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,93-1,04 (2H, m), 1,16-1,28 (5H, m), 1,30-1,40 (1H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 1,92-2,00 (2H, m), 2,71-2,84 (4H, m), 2,90-3,01 (4H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,28 (1H, d, J = 7,6 Hz). 2H se solapan con disolvente.
I-108		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,92-1,01 (2H, m), 1,13-1,38 (18H, m), 1,75-1,82 (2H, m), 1,92-2,00 (2H, m), 2,73-2,82 (1H, m), 2,8 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,83 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,1 Hz). 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-109		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,91-1,04 (2H, m), 1,14-1,25 (10H, m), 1,27-1,41 (3H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,89-1,96 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,08-3,18 (1H, m), 6,94 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,22-7,36 (5H, m), 8,11 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapan con disolvente.
I-110		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,91-1,04 (2H, m), 1,15-1,45 (16H, m), 1,74-1,83 (2H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,83 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,1 Hz). 1H se solapan con disolvente.

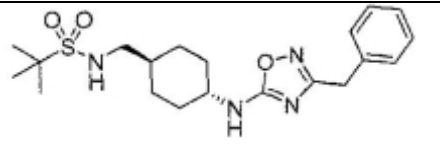
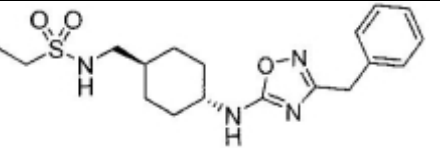
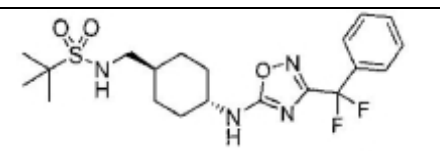
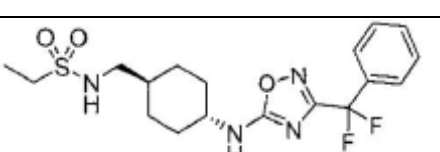
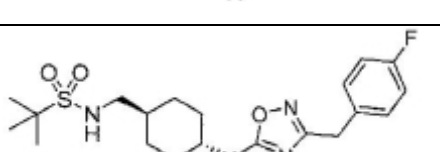
[Tabla 27]

I-111		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,90-1,00 (2H, m), 1,14-1,34 (12H, m), 1,49 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,73-1,80 (2H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,03 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,82 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,20-7,35 (5H, m), 8,14 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-112		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,91-1,04 (2H, m), 1,16-1,40 (12H, m), 1,80 (2H, d, J = 12 Hz), 1,96 (2H, t, J = 15 Hz), 2,87 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,72 (2H, q, J = 11 Hz), 6,84 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapa con el pico de disolvente
I-113		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,93-1,05 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,20-1,40 (3H, m), 1,47 (6H, s), 1,79 (2H, d, J = 12 Hz), 1,96 (2H, d, J = 10 Hz), 2,76 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,97 (2H, q, J = 7,3 Hz), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,42 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapa con el pico de disolvente
I-114		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,93-1,02 (2H, m), 1,16-1,38 (12H, m), 1,47 (6H, s), 1,79 (2H, d, J = 12 Hz), 1,96 (2H, d, J = 12 Hz), 2,87 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,83 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapa con el pico de disolvente
I-115		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,92-1,02 (2H, m), 1,17-1,40 (3H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 1,89-2,00 (3H, m), 2,07-2,34 (4H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,86 (3H, s), 6,95 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,6 Hz). 3H se solapan con el pico de disolvente.

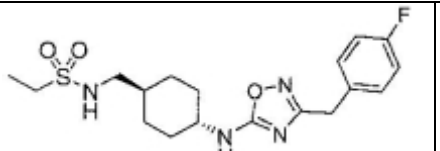
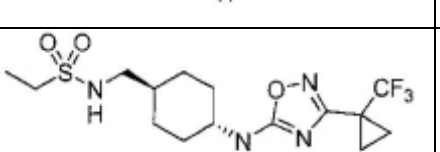
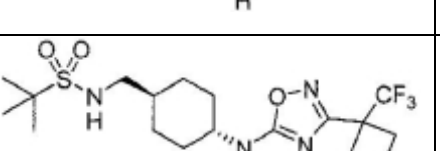
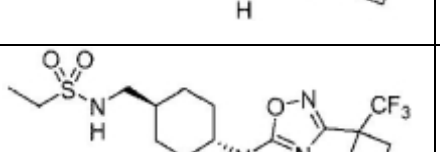
[Tabla 28]

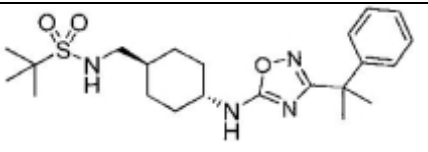
I-116		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,92-1,02 (2H, m), 1,27-1,40 (6H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 1,88-1,99 (3H, m), 2,09-2,35 (4H, m), 2,76 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,97 (2H, q, J = 7,3 Hz), 6,98 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,1 Hz). 3H se solapan con disolvente
I-117		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,92-1,02 (2H, m), 1,18-1,40 (9H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 1,88-2,00 (3H, m), 2,07-2,35 (4H, m), 2,79 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,10-3,17 (1H, m), 6,94 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,6 Hz). 3H se solapan con el pico de disolvente.
I-118		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,93-1,01 (2H, m), 1,17-1,36 (12H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 1,88-1,99 (3H, m), 2,21-2,37 (4H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,83 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,6 Hz). 3H se solapan con el pico de disolvente.
I-119		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,90-1,00 (2H, m), 1,10-1,25 (8H, m), 1,25-1,4 (1H, m), 1,49 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,72-1,81 (2H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,10-3,17 (1H, m), 4,03 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,94 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,19-7,35 (5H, m), 8,15 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-120		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,85-1,00 (2H, m), 1,13-1,25 (5H, m), 1,25-1,40 (1H, m), 1,49 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,72-1,82 (2H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 2,75 (2H, d, J = 7,1 Hz), 2,96 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,03 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,97 (1H, brs), 7,20-7,35 (5H, m), 8,15 (1H, brs). 1H se solapan con el pico de disolvente.

[Tabla 29]

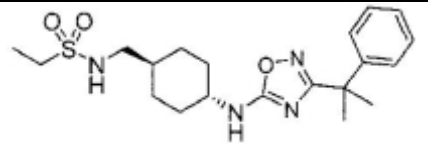
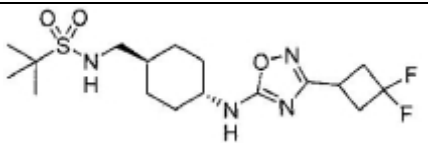
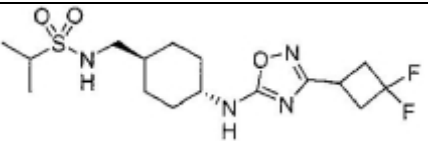
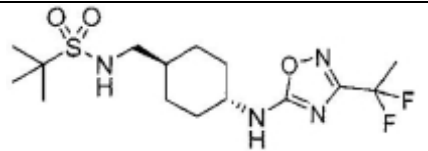
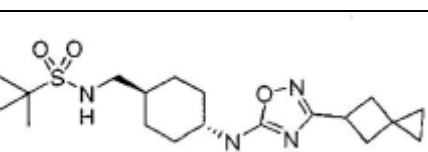
I-121		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,88-1,00 (2H, m), 1,14-1,34 (12H, m), 1,72-1,91 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,79 (2H, s), 6,82 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,20-7,35 (5H, m), 8,16 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapan con el pico de disolvente
I-122		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,88-1,00 (2H, m), 1,14-1,25 (5H, m), 1,24-1,40 (1H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,72-2,78 (2H, m), 2,96 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,79 (2H, s), 6,97 (1H, brs), 7,20-7,35 (5H, m), 8,16 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-123		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,92-1,03 (2H, m), 1,18-1,42 (12H, m), 1,75-1,82 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,83 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,52-7,61 (5H, m), 8,73 (1H, d, J = 7,1 Hz). 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-124		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,91-1,05 (2H, m), 1,13-1,41 (6H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,89-1,99 (2H, m), 2,71-2,79 (2H, m), 2,96 (2H, q, J = 7,3 Hz), 6,98 (1H, brs), 7,51-7,62 (5H, m), 8,74 (1H, d, J = 3,0 Hz), 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-125		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,89-1,01 (2H, m), 1,12-1,38 (12H, m), 1,71-1,82 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,80 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,10-7,16 (2H, m), 7,29-7,34 (2H, m), 8,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 1H se solapan con el pico de disolvente.

[Tabla 30]

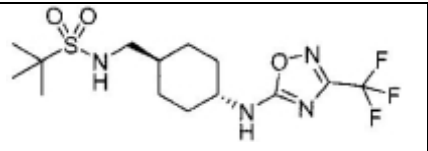
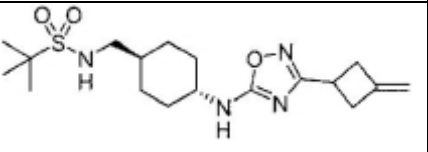
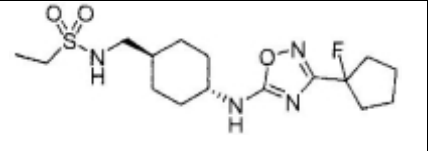
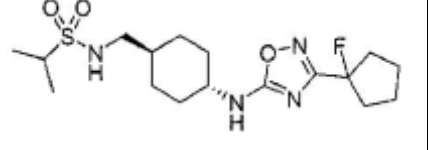
I-126		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,89-1,02 (2H, m), 1,12-1,26 (5H, m), 1,27-1,40 (1H, m), 1,73-1,81 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,72-2,78 (2H, m), 2,96 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,80 (2H, s), 6,97 (1H, br s), 7,13 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,31 (2H, dd, J = 8,6, 5,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,1 Hz), 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-127		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,93-1,05 (2H, m), 1,13-1,28 (5H, m), 1,28-1,46 (5H, m), 1,78 (2H, d, J = 12 Hz), 1,94 (2H, d, J = 10 Hz), 2,76 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,97 (2H, q, J = 7,4 Hz), 6,98 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapa con el pico de disolvente
I-128		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,93-1,05 (2H, m), 1,19-1,42 (12H, m), 1,79 (2H, d, J = 13 Hz), 1,93-2,05 (4H, m), 2,50-2,56 (4H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,30-3,40 (1H, m), 6,83 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 7,6Hz).
I-129		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,95-1,04 (2H, m), 1,18 (3H, t, 7,4Hz), 1,23 (2H, q, J = 12Hz), 1,30-1,40 (1H, m), 1,79 (2H, d, J = 12 Hz), 1,92-2,03 (4H, m), 2,50-2,57 (4H, m), 2,76 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,97 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,33-3,40 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,45 (1H, d, J=7,6Hz).

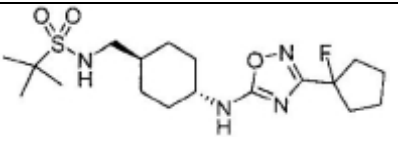
I-130		RMN 1H (CDCl ₃) δ: 0,88-1,01 (2H, m), 1,11-1,37 (12H, m), 1,59 (6H, s), 1,71-1,81 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,81 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,9, 4,3 Hz), 7,27-7,33 (4H, m), 8,10 (1H, d, J = 8,1 Hz), 1H se solapan con el pico de disolvente.
-------	---	---

[Tabla 31]

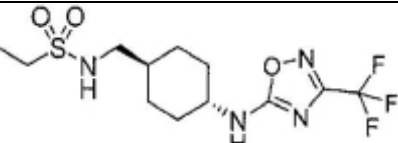
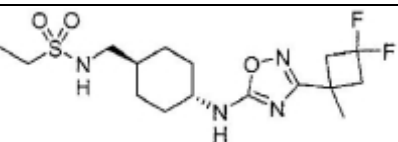
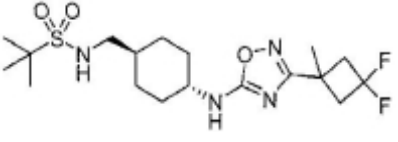
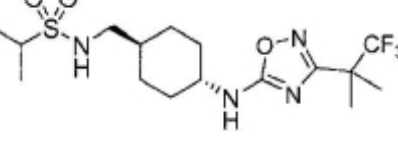
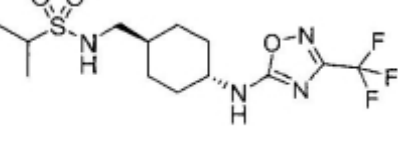
I-131		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,88-1,01 (2H, m), 1,10-1,25 (5H, m), 1,26-1,39 (1H, m), 1,59 (6H, s), 1,71-1,80 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,70-2,77 (2H, m), 2,95 (2H, q, J = 7,3 Hz), 6,96 (1H, s), 7,17-7,24 (1H, m), 7,28-7,32 (4H, m), 8,10 (1H, d, J = 7,6 Hz), 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-132		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,92-1,04 (2H, m), 1,18-1,40 (12H, m), 1,79 (2H, d, J = 12 Hz), 1,96 (2H, d, J = 9,6 Hz), 2,71-2,83 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,34), 2,91-3,01 (2H, m), 6,83 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,27 (1H, d, J = 7,6 Hz). 2H se solapan con el pico de disolvente.
I-133		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,91-1,05 (2H, m), 1,16-1,37 (9H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 1,93-2,00 (2H, m), 2,75-2,83 (4H, m), 2,90-3,01 (2H, m), 3,08-3,19 (1H, m), 6,95 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,1 Hz). 2H se solapan con el pico de disolvente.
I-134		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,92-1,05 (2H, m), 1,18-1,40 (12H, m), 1,75-1,84 (2H, m), 1,89-2,02 (5H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,84 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,69 (1H, d, J = 7,1 Hz), 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-135		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,37-0,51 (4H, m), 0,93-1,05 (2H, m), 1,17-1,40 (12H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 1,93-2,00 (2H, m), 2,25-2,30 (2H, m), 2,40-2,47 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,46-3,55 (1H, m), 6,85 (1H, t, 5,8 Hz), 8,13 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapa con el pico de disolvente

[Tabla 32]

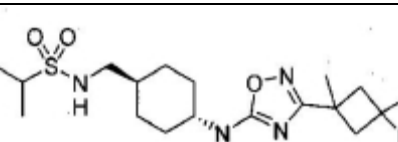
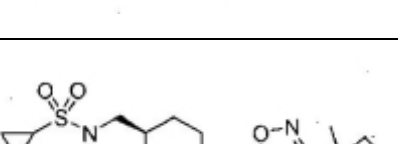
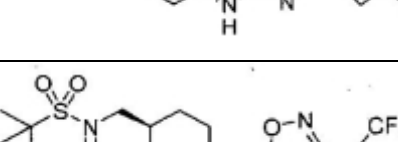
I-136		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,93-1,06 (2H, m), 1,14-1,41 (12H, m), 1,74-1,86 (2H, m), 1,93-2,03 (2H, m), 2,84-2,90 (2H, m), 6,84 (1H, t, J = 5,8 Hz), 9,07 (1H, br s), 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-137		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,92-1,03 (2H, m), 1,15-1,42 (12H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 1,93-2,00 (2H, m), 2,83-3,01 (6H, m), 4,79-4,83 (2H, m), 6,85 (1H, t, J = 5,3 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,6 Hz). 2H se solapan con el pico de disolvente.
I-138		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,92-1,02 (2H, m), 1,16-1,35 (6H, m), 1,75-1,85 (6H, m), 1,93-2,15 (6H, m), 2,76 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,97 (2H, q, J = 7,3 Hz), 7,00 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-139		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,92-1,02 (2H, m), 1,20-1,40 (9H, m), 1,70-1,90 (6H, m), 1,93-2,20 (6H, m), 2,79 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,10-3,17 (1H, m), 6,96 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,37 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapan con el pico de disolvente.

I-140		RMN 1H DMSO-d6 δ : 0,92-1,02 (2H, m), 1,18-1,40 (12H, m), 1,70-1,90 (6H, m), 1,90-2,20 (6H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,85 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,1 Hz). 1H se solapan con el pico de disolvente.
-------	---	---

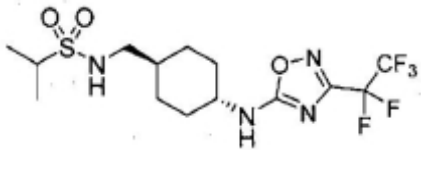
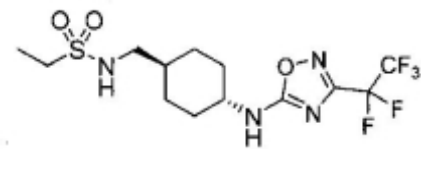
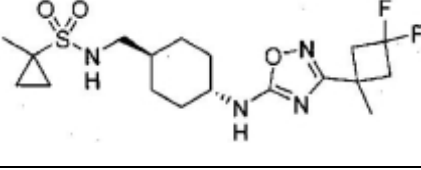
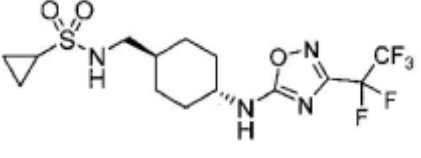
[Tabla 33]

I-141		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,94-1,07 (2H, m), 1,14-1,43 (6H, m), 1,75-1,86 (2H, m), 1,92-2,03 (2H, m), 2,73-2,79 (2H, m), 2,97 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,36-3,48 (1H, m), 7,00 (1H, t, J = 6,1 Hz), 9,09 (1H, br s).
I-142		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,93-1,05 (2H, m), 1,16-1,40 (6H, m), 1,50 (3H, s), 1,75-1,83 (2H, m), 1,93-2,00 (2H, m), 2,59-2,70 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,95-3,05 (4H, m), 6,99 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,28 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-143		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,92-1,04 (2H, m), 1,18-1,40 (12H, m), 1,50 (3H, s), 1,75-1,83 (2H, m), 1,93-2,00 (2H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,00 (2H, q, J = 14 Hz), 6,84 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,28 (1H, 7,6 Hz). 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-144		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,92-1,05 (2H, m), 1,15-1,40 (9H, m), 1,47 (6H, s), 1,74-1,84 (2H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,74-2,84 (2H, m), 3,08-3,19 (1H, m), 6,96 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,43 (1H, d, J = 7,6 Hz), 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-145		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,93-1,06 (2H, m), 1,17-1,42 (9H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,76-2,82 (2H, m), 3,09-3,20 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 5,8 Hz), 9,09 (1H, br s), 1H se solapan con el pico de disolvente.

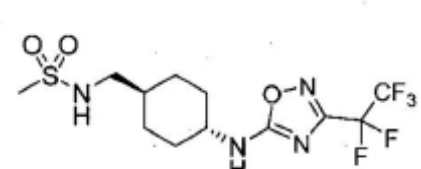
[Tabla 34]

I-147		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,93-1,05 (2H, m), 1,15-1,40 (9H, m), 1,50 (3H, s), 1,75-1,82 (2H, m), 1,92-2,00 (2H, m), 2,55-2,67 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,95-3,05 (2H, m), 3,10-3,17 (1H, m), 6,95 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,1 Hz). 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-148		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,85-1,02 (6H, m), 1,18-1,28 (2H, m), 1,30-1,42 (1 H, m), 1,50 (3H, s), 1,76-1,83 (2H, m), 1,93-2,00 (2H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,95-3,05 (2H, m), 7,02 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,1 Hz). 2H se solapan con el pico de disolventes.
I-149		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,93-1,06 (2H, m), 1,19-1,40 (12H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 1,94-2,02 (2H, m), 2,84-2,90 (2H, m), 6,85 (1H, t, J = 5,3 Hz), 9,16 (1H, br s), 1H se solapan con el pico de disolvente.

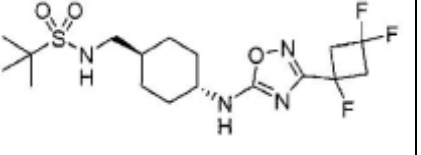
[Tabla 35]

I-152		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,93-1,06 (2H, m), 1,13-1,42 (9H, m), 1,75-1,84 (2H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,76-2,82 (2H, m), 3,08-3,20 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 6,1 Hz), 9,17 (1 H, br s), 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-153		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,94-1,07 (2H, m), 1,12-1,43 (6H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,74-2,79 (2H, m), 2,97 (2H, q, J = 7,4 Hz), 7,00 (1 H, t, J = 5,3 Hz), 9,16 (1H, br s), 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-154		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,75-0,80 (2H, m), 0,88-1,45 (10H, m), 1,50 (3H, s), 1,78-1,83 (2H, m), 1,92-2,00 (2H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 11 Hz), 2,95-3,06 (2H, m), 7,09 (1 H, t, J = 6,1 Hz), 8,28 (1H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-155		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,85-1,08 (6H, m), 1,21-1,43 (3H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 1,94-2,02 (2H, m), 2,79-2,86 (2H, m), 7,03 (1H, t, J = 6,1 Hz), 9,16 (1H, s), 2H se solapan con el pico de disolvente.

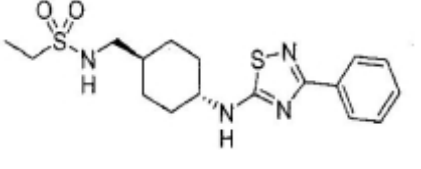
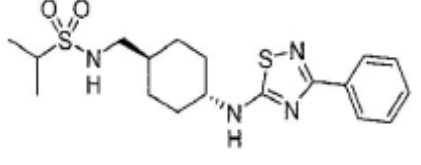
[Tabla 36]

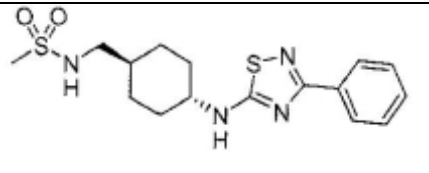
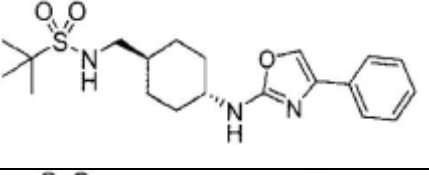
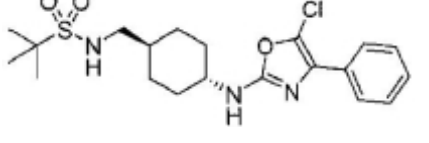
I-156		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,95-1,08 (2H, m), 1,20-1,44 (3H, m), 1,75-1,84 (2H, m), 1,94-2,02 (2H, m), 2,76-2,81 (2H, m), 2,87 (3H, s), 6,97 (1H, t, J = 5,8 Hz), 9,16 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1H se solapan con el pico de disolvente.
-------	---	---

[Tabla 37]

I-161		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,94-1,04 (2H, m), 1,16-1,36 (13H, m), 1,80 (2H, d, J = 13 Hz), 1,98 (2H, d, J = 11 Hz), 2,87 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,25-3,44 (4H, m), 6,85 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,59 (1H, d, J = 8,1 Hz).
-------	---	---

[Tabla 38]

I-162		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,00-1,32 (7H, m), 1,41 (1,0H, bs), 1,83 (2H, d, J = 12 Hz), 2,09 (2H, d, J = 10 Hz), 2,79 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,98 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,43 (1 H, bs), 7,01 (1 H, t, J = 6,1 Hz), 7,44-7,50 (3H, m), 8,05-8,10 (2H, m), 8,49 (1 H, bs).
I-163		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,95-1,10 (2H, m), 1,20-1,32 (8H, m), 1,39 (1 H, bs), 1,83 (2H, d, J = 12 Hz), 2,10 (2H, d, J = 10 Hz), 2,82 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,12-3,18 (1 H, m), 3,44 (1 H, bs), 6,97 (1 H, t, J = 6,1 Hz), 7,42-7,50 (3H, m), 8,05-8,10 (2H, m), 8,49 (1 H, bs).

I-164		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,00-1,12 (2H, m), 1,20-1,32 (2H, m), 1,42 (1 H, s), 1,83 (2H, d, J = 12 Hz), 2,10 (2H, d, J = 10 Hz), 2,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,88 (3H, s), 3,42 (1 H, bs), 6,98 (1 H, t, J = 6,1 Hz), 7,42-7,50 (3H, d, J = 3,6 Hz), 8,05-8,10 (2H, t, J = 3,8 Hz), 8,49 (1 H, s).
I-165		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,96-1,05 (2H, m), 1,15-1,40 (12H, m), 1,81 (2H, d, J = 12 Hz), 2,01 (2H, t, J = 10 Hz), 2,89 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,85 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,15 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,24 (1 H, t, J = 7,4 Hz), 7,36 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,65 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,90 (0,9H, s). 1H se solapan con el pico de disolvente.
I-166		RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,95-1,05 (12H, m), 1,81 (2H, d, J = 11 Hz), 2,01 (2H, d, J = 9,9 Hz), 2,89 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,85 (1 H, t, J = 5,6 Hz), 7,33 (1 H, t, J = 7,4 Hz), 7,42-7,53 (3H, m), 7,79 (2H, d, J = 7,6 Hz). 1H se solapan con el pico de disolvente.

Los ejemplos de prueba de la presente invención se describen del siguiente modo:

Experimento 1 Afinidad por receptor Y5 de NPY de ratón

5 Se clonó la secuencia de ADNc que codifica un receptor Y5 de NPY de ratón (Biochim. Biophys. Acta 1328:83-89, 1997) en un vector (pME18S, Takebe et al. Mol. Cell. Biol. 8, 8957). El vector de expresión obtenido se transfeció en células CHO como hospedador usando el reactivo Lipofect AMINE (marca registrada, Gibco BRL Co., Ltd.) según el manual de instrucciones. Se obtuvieron células que expresaban establemente el receptor Y5 de NPY.

10 Se incubaron las membranas preparadas a partir de las células CHO que expresaban el receptor Y5 de NPY, el compuesto de la presente invención y 30.000 cpm de [¹²⁵I]-péptido YY (60 pM de concentración final: Healthcare) en tampón de ensayo (tampón HEPES-Hanks 20 mM que contenía 0,1 % de albúmina de suero bovino, pH 7,4) a 25 °C durante 2 horas, y entonces la membrana se filtró de la mezcla a través de un filtro de vidrio (GF/C) previamente empapado con 1 % de polietilenimina. Después de lavar con tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), se cuantificó la radiactividad retenida sobre los filtros con un contador gamma. La unión no específica se definió como la cantidad de radiactividad unida a las membranas después de la incubación en presencia de 200 nM de péptido YY. Se calculó la concentración inhibitoria al 50 % del compuesto de prueba contra la unión al péptido YY específico (valor de CI50) (Inui, A. et al. Endocrinology 131, 2090 - 2096 (1992)). Los resultados se muestran como sigue.

Los compuestos de la presente invención inhibieron la unión del péptido YY (homólogo de NPY) al receptor Y5 de NPY, que indica que los compuestos de la presente invención tienen una afinidad por el receptor Y5 de NPY.

Los resultados se muestran como sigue:

- 20 Compuesto I-006: 0,32 nM
 Compuesto I-011: 0,34 nM
 Compuesto I-017: 0,22 nM
 Compuesto I-018: 0,20 nM
 Compuesto I-023: 1,40 nM
 25 Compuesto I-024: 0,13 nM
 Compuesto I-027: 0,86 nM
 Compuesto I-029: 0,22 nM
 Compuesto I-034: 0,18 nM
 Compuesto I-053: 0,23 nM
 30 Compuesto I-081: 0,90 nM
 Compuesto I-099: 0,80 nM
 Compuesto I-100: 0,90 nM

Compuesto I-130: 0,7 nM

Compuesto I-136: 1,5 nM

Compuesto I-138: 0,5 nM

Compuesto I-143: 0,8 nM

5 Compuesto I-145: 3,1 nM

Compuesto I-146: 4,21 nM

Compuesto I-147: 0,61 nM

Compuesto I-149: 1,04 nM

Compuesto I-150: 3,6 nM

10 Compuesto I-152: 0,65 nM

Compuesto I-153: 1,67 nM

Compuesto I-161: 1,9 nM

Experimento 2 Afinidad por el receptor Y5 de NPY humano

15 Se clonó la secuencia de ADNc que codifica un receptor Y5 de NPY humano (documento WO96/16542) en un vector (pME18S, Takebe et al. Mol. Cell. Biol. 8, 466-472). El vector de expresión obtenido se transfeció en células CHO como hospedador usando el reactivo Lipofect AMINE (marca registrada, Invitrogen) según el manual de instrucciones. Se obtuvieron células que expresaban establemente el receptor Y5 de NPY humano.

20 Se incubaron las membranas preparadas a partir de las células CHO que expresaban el receptor Y5 de NPY humano, el compuesto de la presente invención y 30.000 cpm de [¹²⁵I]-péptido YY (60 pM de concentración final: Healthcare) en tampón de ensayo (tampón HEPES-Hanks 20 mM que contenía 0,1 % de albúmina de suero bovino, pH 7,4) a 25 °C durante 2 horas, y entonces la membrana se filtró de la mezcla a través de un filtro de vidrio (GF/C) previamente empapado con 1 % de polietilénimina. Después de lavar con tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), se cuantificó la radiactividad retenida sobre los filtros con un contador gamma. La unión no específica se definió como
25 la cantidad de radiactividad unida a las membranas después de la incubación en presencia de 200 nM de péptido YY. Se calculó la concentración inhibitoria al 50 % del compuesto de prueba contra la unión al péptido YY específico (valor de CI50) (Inui, A. et al. Endocrinology 131, 2090 - 2096 (1992)).

Los resultados se muestran como sigue:

Compuesto I-017: 0,81 nM

Compuesto I-029: 0,86 nM

30 Experimento 3 Evaluación para la penetración en cerebro en ratas

Usando el método de dosificación de casete (Drug. Metab. Dispos. (2001); 29, 957-966), se evaluó la tasa de penetración en el cerebro de los compuestos (coeficientes de reparto cerebro/plasma; Kp) a partir de las concentraciones en plasma y cerebro 30 minutos después de la administración intravenosa (0,5 mg/ml/kg) en ratas (Cri; CD(SD), ♂, 8 semanas).

35 Experimento 4 Evaluación para la penetración en cerebro en ratones

Usando el método de dosificación de casete (Drug. Metab. Dispos. (2001); 29, 957-966), se evaluó la tasa de penetración en el cerebro de los compuestos (coeficientes de reparto cerebro/plasma; Kp) a partir de las concentraciones en plasma y cerebro 3 o 5 horas después de la administración por vía oral (2 mg/10 ml/kg) en ratones (Jcl; C57BL/6J, ♂, 8 semanas).

40 Experimento 5 Análisis farmacocinético en ratas

Usando el método de dosificación de casete, se estimaron la semivida (t1/2) y la eliminación total (CLtot) de los compuestos de la presente invención a partir del cambio en la concentración plasmática de cada compuesto en ratas (Cri; CD(SD), ♂, 8 semanas) después de la administración intravenosa (0,5 mg/ml/kg).

Experimento 6 Efecto inhibitor sobre la producción de AMPc en células CHO

Se incubaron células CHO que expresaban el receptor Y5 de NPY humano en presencia de isobutilmetilxantina 2,5 mM (SIGMA) a 37 °C durante 20 min. Después de la incubación, se añadió el compuesto de la presente invención, y entonces la mezcla se incubó durante 5 min. A continuación, se añadieron NPY 50 nM y forskolina 10 µM (SIGMA), y la mezcla se incubó durante 30 min. Después de finalizar la reacción añadiendo HCl 1 N, se determinó la cantidad de AMPc en el sobrenadante con un kit de EIA (Amersham LIFE SCIENCE). Se expresó la actividad inhibitoria de NPY contra la producción de AMPc estimulada por forskolina como el 100 % y se calculó la concentración inhibitoria al 50 % (valor de CI50) del compuesto de la presente invención contra la actividad de NPY.

Los resultados se muestran como sigue:

Compuesto I-017: 3,3 nM

Compuesto I-018: 2,1 nM

Compuesto I-029: 1,3 nM

Experimento 7 Selectividad por el receptor Y5 de NPY

Usando las membranas preparadas a partir de células de expresión de Y1 (neuroblastoma humano, SK-N-MC) y las membranas preparadas a partir de células de expresión de Y2 (neuroblastoma humano, SMS-KAN), el experimento se lleva a cabo de un modo similar al Experimento 2 para determinar la afinidad de los compuestos por el receptor Y1 de NPY e Y2 de NPY. Los resultados pueden mostrar que los compuestos de la presente invención no tienen afinidad significativa por sus receptores, que indica alta selectividad por el receptor Y5 de NPY.

Experimento 8 Efecto de supresión del consumo de alimentos

Con anestesia de dietil éter, se expuso el cráneo de ratones C57BL/6J macho (12-14 semanas de edad, 25-30 g) haciendo una incisión de aproximadamente 1 mm de largo desde la cresta occipital externa hasta el dorso nasal, y entonces se perforó en la posición lateral de 1 mm a la izquierda después de 1 mm posterior del bregma. Después de la recuperación de la anestesia, los ratones se dosificaron con o bien disolución al 0,5 % de hidroxipropilmetilcelulosa (vehículo, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd) o bien los compuestos de la presente invención suspensos en disolución al 0,5 % de hidroxipropilmetilcelulosa. Una hora después del tratamiento, cada animal recibió solución salina o un agonista específico de receptor Y5 de NPY [cPP1-7, NPY19-23, Ala31, Aib32, Gln34]-polipéptido pancreático humano (0,1 nmol/1,5 µl de solución salina/ratón) a través de la abertura del cráneo usando una cánula. Se midió el alimento residual 2 y 4 horas después del tratamiento. La relación de inhibición del consumo de alimentos inducido por el agonista de Y5 por los compuestos se calculó del siguiente modo: relación de inhibición (%) = $[1 - (\text{consumo de alimentos (g) por los ratones tratados con compuesto y que recibieron agonista de Y5} - \text{consumo de alimentos (g) por los ratones tratados con vehículo y que recibieron solución salina}) / (\text{consumo de alimentos (g) por los ratones tratados con vehículo y que recibieron agonista Y5} - \text{consumo de alimentos (g) por los ratones tratados con vehículo y que recibieron solución salina})] \times 100$. Los compuestos a 12,5 mg/kg causaron una inhibición significativa en el consumo de alimentos inducida por el agonista de Y5 en comparación con la disolución al 0,5 % de hidroxipropilmetilcelulosa.

Ejemplo 9 Prueba de inhibición de CYP

Usando microsoma hepático reunido comercialmente disponible, y empleando, como marcadores, O-deetilación de 7-etoxiresorufina (CYP1A2), metil-hidroxilación de tolbutamida (CYP2C9), 4'-hidroxilación de mefenitoína (CYP2C19), O-demetilación de dextrometorfano (CYP2D6) e hidroxilación de terfenidina como reacciones de metabolismo del sustrato típicas de las cinco formas de enzima CYP principales humanas (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), se evaluó un grado inhibitorio de cada cantidad de producción de metabolito por un compuesto de prueba.

Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, 0,5 µmol/l de etoxiresorufina (CYP1A2), 100 µmol/l de tolbutamida (CYP2C9), 50 µmol/l de S-mefenitoína (CYP2C19), 5 µmol/l de dextrometorfano (CYP2D6), 1 µmol/l de terfenidina (CYP3A4); tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 37 °C; enzima, microsoma hepático humano reunido 0,2 mg de proteína/ml; concentración de fármaco de prueba, 1, 5, 10, 20 µmol/l (cuatro puntos).

Cada uno de los cinco tipos de sustratos, microsoma hepático humano, o un fármaco de prueba en tampón Hepes 50 mM como disolución de reacción, se añadió a una placa de 96 pocillos a la composición como se ha descrito anteriormente, NADPH se añadió como cofactor para iniciar las reacciones de metabolismo como marcadores y, después de la incubación a 37 °C durante 15 minutos, se añadió una disolución de metanol/acetronitrilo = 1/1 (v/v) para detener la reacción. Después de la centrifugación a 3000 rpm durante 15 minutos, se cuantificó la resorufina (metabolito CYP1A2) en el sobrenadante por un contador multi-marca fluorescente y se cuantificaron hidróxido de tributamida (metabolito de CYP2CP), 4'-hidróxido de mefenitoína (metabolito de CYP2C19), dextrometorfano (metabolito de CYP2D6) y alcohol de terfenadina (metabolito de CYP3A4) por EM/CL/EM.

Se adoptó la adición de solo DMSO, que es un disolvente que disuelve un fármaco con respecto a un sistema de reacción, como control (100 %), se calculó la actividad restante (%) a cada concentración de un fármaco de prueba

añadido como la disolución y se calculó CI50 por suposición inversa por un modelo logístico usando una concentración y una tasa de inhibición.

Experimento 10 Prueba de estabilidad metabólica

5 Prueba de estabilidad metabólica en microsomas hepáticos humanos: A tampón tris-ácido clorhídrico (pH 7,4) se añadieron NADPH (la concentración final fue 1 mM en caso de metabolismo oxidativo), microsomas hepáticos (la concentración final fue 0,5 mg de proteína/ml) y cada compuesto (la concentración final fue 2 µM). La mezcla se hizo reaccionar a 37 °C durante 0 y 30 minutos. En caso de ácido glucurónico conjugado, se añadió UDPGA (la concentración final es 5 mM) en lugar de NADPH. La reacción se detuvo añadiendo acetonitrilo/metanol= 1/1 (v/v) que es 2 partes en volumen basadas en 1 parte en volumen de la disolución de reacción y entonces se midieron los compuestos en el sobrenadante centrífugo por HPLC. Comparando los valores entre 0 y 30 minutos se calculó el volumen de desaparición de los compuestos por la reacción metabólica para confirmar la estabilidad metabólica de los compuestos de la presente invención.

Ejemplo 11 Prueba de solubilidad del polvo

15 Se dispusieron cantidades apropiadas de las sustancias de prueba en recipientes apropiados. A los recipientes respectivos se añadieron 200 µl de fluido JP-1 (cloruro sódico 2,0 g, ácido clorhídrico 7,0 ml y agua para alcanzar 1000 ml), 200 µl de fluido JP-2 (tampón fosfato (pH 6,8) 500 ml y agua 500 ml) y 200 µl de 20 mmol/l de TCA (taurocolato de sodio)/fluido JP-2 (TCA 1,08 g y agua para alcanzar 100 ml). En el caso de que el compuesto de prueba se disolviera después de la adición del fluido de prueba, se añadió el polvo a granel según fuera apropiado. Se taparon los recipientes, y se agitaron durante 1 hora a 37 °C. Las mezclas se filtraron, y se añadieron 100 µl de metanol a cada filtrado (100 µl) de manera que los filtrados se diluyeran dos veces. Se cambió la relación de dilución si fuera necesario. Las diluciones se observaron para burbujas y precipitados, y entonces los recipientes se taparon y se agitaron. La cuantificación se realizó por HPCL con un método de calibración absoluta.

Ejemplo de formulación

25 Los siguientes ejemplos de formulación son solo a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo de formulación 1: Comprimidos

Compuesto (I)	15 mg
Almidón	15 mg
Lactosa	15 mg
Celulosa cristalina	19 mg
Poli(alcohol vinílico)	3 mg
Agua destilada	30 ml
Estearato de calcio	3 mg

Se mezclan uniformemente todos los componentes anteriores, excepto el estearato de calcio. Entonces se machaca la mezcla, se granula y se seca para obtener un tamaño adecuado de gránulos. A continuación, se añade el estearato de calcio a los gránulos. Finalmente, se realiza la compresión bajo una fuerza de compresión.

30 Ejemplo de formulación 2: Cápsulas

Compuesto (I)	10 mg
Estearato de magnesio	10 mg
Lactosa	80 mg

Los componentes anteriores se mezclan uniformemente para obtener polvos o gránulos finos, y entonces la mezcla obtenida se envasa en cápsulas.

Ejemplo de formulación 3: Gránulos

Compuesto (I)	30 g
Lactosa	265 g

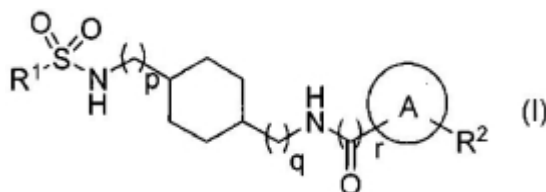
ES 2 639 940 T3

Estearato de magnesio 5 g

Después de mezclarse uniformemente los componentes anteriores, la mezcla se comprime, se machaca, se granula y se tamiza para obtener un tamaño adecuado de gránulos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

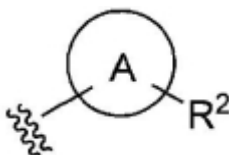


o su sal farmacéuticamente aceptable,

5 en la que R¹ es alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₀ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂-C₁₀ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, cicloalqueno C₃-C₈ sustituido o sin sustituir o amino sustituido,

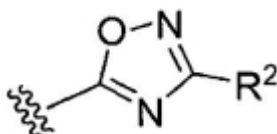
p es 1, y q y r son 0,

un grupo de fórmula:



10

es un grupo de fórmula:



y

15 R² es alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, cicloalqueno C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir,

20 en el que "alquilo sustituido", "alqueno sustituido", "alquinilo sustituido", "cicloalquilo sustituido", "cicloalqueno sustituido", "arilo sustituido", "heteroarilo sustituido" o "heterociclilo sustituido" puede estar sustituido en posición (posiciones) arbitraria(s) con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, nitroso, ciano, azida, formilo, amino, carboxi, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno C₃-C₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbamoilo sustituido, sulfamoilo sustituido, amidino sustituido, un grupo de fórmula: -O-R¹⁰, un grupo de fórmula: -O-C(=O)-R¹⁰, un grupo de fórmula: -C(=O)-R¹⁰, un grupo de fórmula: -C(=O)-O-R¹⁰, un grupo de fórmula: -S-R¹⁰ o un grupo de fórmula: -SO₂-R¹⁰ (en las que R¹⁰ es alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno C₃-C₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbamoilo, sulfamoilo o amidino), y

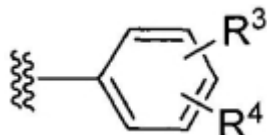
30 en el que el término "arilo" se refiere a carbociclilo aromático monocíclico o policíclico y carbociclilo aromático monocíclico o policíclico condensado con uno o dos grupos cíclicos de 3 a 8 miembros, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo heterociclilo aromático monocíclico o policíclico que contiene uno o más heteroátomos arbitrariamente seleccionados de O, S y N en el anillo o un grupo heterociclilo aromático monocíclico o policíclico condensado con uno o dos grupos cíclicos de 3 a 8 miembros y el término "heterociclilo" se refiere a un grupo heterociclilo no aromático que contiene uno o más heteroátomos arbitrariamente seleccionados de O, S y N en el anillo, o un grupo heterociclilo no aromático condensado con uno o dos grupos cíclicos de 3 a 8 miembros.

35 2. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

3. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 2, en el que R¹ es alquilo sustituido o sin sustituir.

4. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que R² es arilo sustituido o sin sustituir.

5. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que R² es un grupo de fórmula:



5 en la que R³ es halógeno, alquilsulfonilo, haloalquilo o haloalquiloxi, y

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilsulfonilo, haloalquilo o haloalquiloxi.

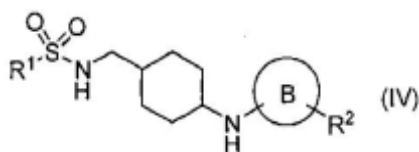
6. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que R² es alquilo sustituido o sin sustituir.

10 7. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que R² es haloalquilo sustituido o sin sustituir.

8. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, o heterociclilo sustituido o sin sustituir.

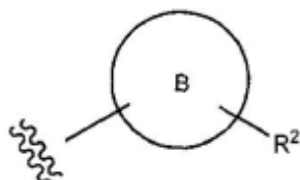
9. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que R² es cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

15 10. Un compuesto de fórmula (IV):

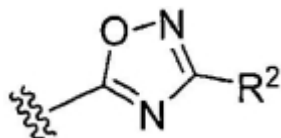


o su sal farmacéuticamente aceptable,

en el que R¹ es alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir, un grupo de fórmula:



20 es un grupo de fórmula:



y

R² es haloalquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir,

25 en el que "alquilo sustituido" puede estar sustituido en posición (posiciones) arbitraria(s) con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, nitroso, ciano, azida, formilo, amino, carboxi, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquenilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbamoilo sustituido, sulfamoilo sustituido, amidino sustituido, un grupo de fórmula: -O-R¹⁰, un grupo de fórmula: -O-C(=O)-R¹⁰, un grupo de fórmula: -C(=O)-R¹⁰, un grupo de fórmula: -C(=O)-O-R¹⁰, un grupo de fórmula: -S-R¹⁰ o un grupo de fórmula: -SO₂-R¹⁰ (en las que R¹⁰ es alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquenilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbamoilo, sulfamoilo o amidino),

30 en el que el sustituyente de "haloalquilo sustituido" puede estar sustituido en posición (posiciones) arbitraria(s) con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, mercapto, nitro, nitroso, ciano, azida, formilo,

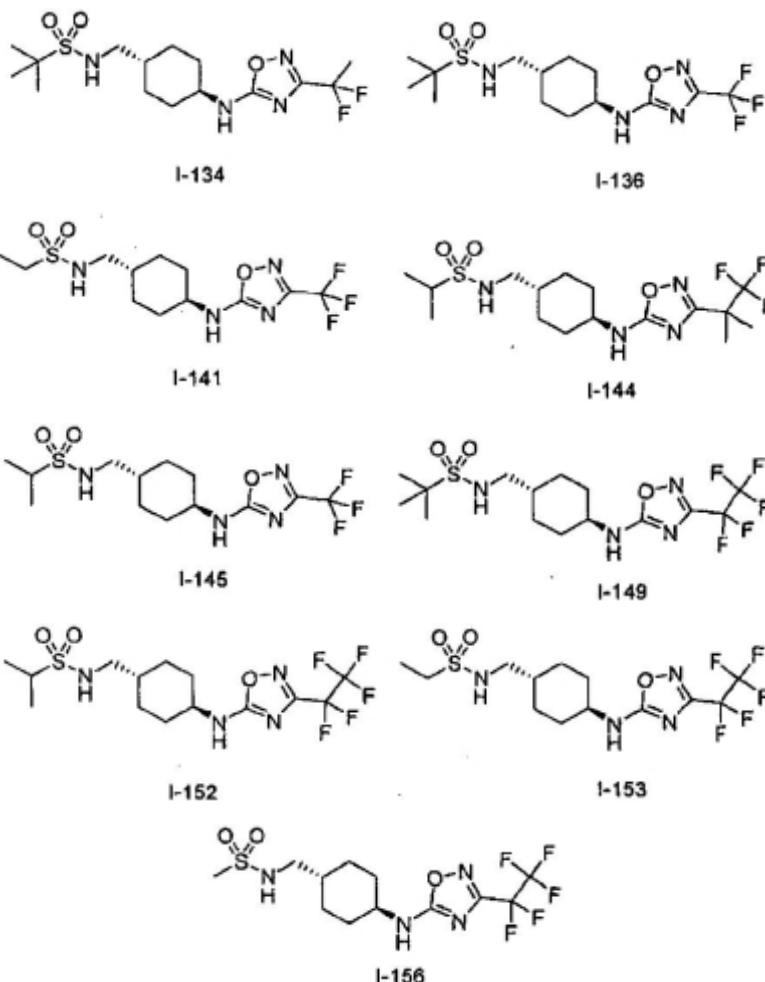
amino, carboxi, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno C₃-C₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbamoilo sustituido, sulfamoilo sustituido, amidino sustituido, un grupo de fórmula: -O-R¹⁰, un grupo de fórmula: -O-C(=O)-R¹⁰, un grupo de fórmula: -C(=O)-R¹⁰, un grupo de fórmula: -C(=O)-O-R¹⁰, un grupo de fórmula: -S-R¹⁰ o un grupo de fórmula: -SO₂-R¹⁰ (en las que R¹⁰ es alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno C₃-C₈, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbamoilo, sulfamoilo o amidino), y

en el que el término "arilo" se refiere a carbociclilo aromático monocíclico o policíclico y carbociclilo aromático monocíclico o policíclico condensado con uno o dos grupos cíclicos de 3 a 8 miembros, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo heterociclilo aromático monocíclico o policíclico que contiene uno o más heteroátomos arbitrariamente seleccionados de O, S y N en el anillo o un grupo heterociclilo aromático monocíclico o policíclico condensado con uno o dos grupos cíclicos de 3 a 8 miembros y el término "heterociclilo" se refiere a un grupo heterociclilo no aromático que contiene uno o más heteroátomos arbitrariamente seleccionados de O, S y N en el anillo, o un grupo heterociclilo no aromático condensado con uno o dos grupos cíclicos de 3 a 8 miembros.

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 que tiene actividad antagonista de receptor Y5 de NPY.

13. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.