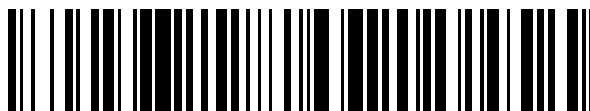


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 922**

51 Int. Cl.:

C07D 251/22	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/53	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01)	C07D 401/10	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01)	C07D 403/10	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)	C07D 471/10	(2006.01)
A61P 27/06	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.02.2015 PCT/JP2015/054519**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15125842**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2015 E 15751885 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 3109240**

54 Título: **Compuesto de triazina y uso del mismo con fines médicos**

30 Prioridad:

20.02.2014 JP 2014031035

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

20.03.2019

73 Titular/es:

**JAPAN TOBACCO, INC. (100.0%)
2-1, Toranomom 2-chome
Minato-ku, Tokyo 105-8422, JP**

72 Inventor/es:

**NAGAMORI, HIRONOBU;
MITANI, IKUO;
YAMASHITA, MASAKI;
HOTTA, TAKAHIRO;
NAKAGAWA, YUICHI y
UEDA, MASATOSHI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 704 922 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

Compuesto de triazina y uso del mismo con fines médicos

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto de triazina que tiene una actividad inhibidora de la prostaglandina E2 sintasa 1 microsomial (mPGES-1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una composición farmacéutica que contiene el mismo, uso farmacéutico de la misma y similares.

10

Antecedentes de la invención

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se utilizan frecuentemente para el tratamiento de las enfermedades que van acompañadas de inflamación, fiebre y dolor, por ejemplo, reumatismo, artrosis, cefalea, y similares. Los AINE muestran acción antiinflamatoria, acción antipirética y acción analgésica, evitando la producción de prostanoideos mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (COX).

15

COX incluye dos isoformas de COX-1 que están distribuidas de forma ubicua y se expresan de forma constitutiva, y COX-2, cuya expresión está inducida por varias estimulaciones proinflamatorias, por ejemplo, citoquinas tales como interleuquina-1 β (IL-1 β) y similares. COX-1 y COX-2 son enzimas que convierten el ácido araquidónico derivado de los fosfolípidos de la membrana celular en prostaglandina H2 (PGH2) que es precursor prostanoide. Las prostanoide sintasas específicas son responsables de la conversión de PGH2 en los respectivos prostanoideos (prostaglandina E2 (PGE2), prostaglandina F2 α (PGF2 α), prostaglandina I2 (PGI2), prostaglandina D2 (PGD2), tromboxano A2 (TXA2) etc.). Estos prostanoideos tienen diferentes actividades fisiológicas, por ejemplo, inducción/supresión de la inflamación, vasodilación/vasoconstricción, broncodilatación/broncoconstricción, inducción/despertar del sueño, aparición de fiebre, y similares. PGE2 es la prostaglandina más extendida en los organismos vivos, y se sabe que está muy implicada en la inflamación, dolor y fiebre. Por lo tanto, la supresión de la producción de PGE2 se considera el mecanismo de acción principal de los AINE.

20

25

30

La inhibición de COX-1 o COX-2 suprime toda la producción de prostanoideos después de la misma. Esto se considera que produce los efectos secundarios de los AINE. Como los AINE que no inhiben selectivamente COX también suprimen la producción de PGE2 mediante COX-1 y PGE2 actúa progresivamente sobre la lesión de la mucosa estomacal, se considera que los AINE suprimen la secreción de moco gástrico y flujo sanguíneo mucoso gástrico, aumentando de esta forma el riesgo de perforaciones de estómago, hemorragias y similares. Aunque los inhibidores selectivos de COX-2 suprimen la producción de PGI2 que tiene una acción vasodilatadora y una acción inhibidora de la agregación plaquetaria en las células vasculares endoteliales, no suprimen la producción de TXA2, que es un factor de coagulación de la sangre producido por la COX-1 plaquetaria. Por lo tanto, se considera que perturban el equilibrio del sistema de coagulación de la sangre para aumentar el riesgo de trastorno vascular.

35

40

La prostaglandina sintasa E2 1 microsomial (mPGES-1) es una enzima que cataliza la etapa final de la biosíntesis de PGE2, y pertenece a las proteínas asociadas a membrana en la familia del metabolismo eicosanoide y glutatión (familia MAPEG). El gen mPGES-1 se clonó en 1999, y se indica que está expresado constitutivamente en la placenta, próstata, testículos y glándulas mamarias (documento no de patente 1). En otros órganos, la expresión del gen mPGES-1 humano está inducida por varias estimulaciones proinflamatorias, conjugadas con COX-2. Por ejemplo, la citoquina inflamatoria IL-1 β y el factor- α de necrosis tumoral (TNF α) inducen la expresión de mPGES-1 en células sinoviales, osteoblastos, células endoteliales, fibroblastos orbitales, células gingivales, condrocito, células endoteliales, células miocárdicas y similares. Por ejemplo, El lipopolisacárido (LPS), que es una endotoxina bacteriana, induce la expresión de mPGES-1 en macrófagos, músculo liso, y similares.

45

50

Se considera que el inhibidor de mPGES-1 suprime selectivamente la producción de PGE2 solamente en el sitio tóxico de la inflamación o en tejidos donde se expresa mPGES-1, y no suprime la producción de los prostanoideos (PGI2, PGD2, PGF2 α , TXA2 etc.) distintas de PGE2 (documentos no de patente 2, 3). Por lo tanto, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un medicamento que tiene una eficacia equivalente a la de un AINE pero sin los efectos secundarios de los AINE derivados de una disminución en la producción de prostanoideos diferentes a PGE2.

55

También se sabe que cuando una de las rutas del metabolismo posteriores a PGH2 se aísla de la cascada de ácido araquidónico, PGH2 se convierte en prostanoideos diferentes a los que aíslan la ruta, o se produce la derivación. Es decir, se sabe que aunque la cantidad de PGE2 producida en macrófagos derivados de ratones con mPGES-1 inactivado genéticamente estimulados con LPS es inferior a la cantidad de PGE2 producida en macrófagos derivados de ratones naturales (WT) estimulados con LPS, las cantidades producidas de TXB2, PGI2, PGD2 y PGF2 α en un macrófago derivado de ratones con mPGES-1 inactivado genéticamente estimulados con LPS aumenta más allá de las cantidades producidas del mismo en macrófagos derivados de ratones WT estimulados con LPS (documento no de patente 4). Como el inhibidor de mPGES-1 aumenta la producción de otros prostanoideos a la vez que suprime la producción de PGE2, se considera que es eficaz incluso par enfermedades diferentes a las tratadas con AINE.

60

65

Se describe a continuación el uso de un inhibidor de mPGES-1.

(1) dolor

5 En ratones con mPGES-1 inactivado genéticamente, la cantidad producida de PGE2 intraperitoneal y la respuesta nociceptiva por unidad de tiempo disminuye significativamente en comparación con los ratones WT, en la evaluación de la respuesta nociceptiva mediante la estimulación con LPS, que es un modelo del dolor inflamatorio agudo. Por lo tanto, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un analgésico del dolor inflamatorio agudo (documentos no de patente 3, 6).

10 (2) reumatismo

10 El gen mPGES-1 de mujeres suecas contiene algunos polimorfismos de nucleótidos únicos que aumentan el riesgo de inicio y la gravedad del reumatismo. Un aumento en la expresión de mPGES-1 se ha confirmado inmunohistológicamente en el sinovio de pacientes con reumatismo que muestran polimorfismos de nucleótidos únicos (Referencia SNP número ID: rs23202821) que aumentan la gravedad, en comparación con los pacientes que no tienen la mutación (documento no de patente 5). En ratones con mPGES-1 inactivado genéticamente, la infiltración intraarticular de las células inflamatorias, la destrucción articular y la tumefacción de las cuatro extremidades se suprime de forma noble en un modelo de artritis inducida por colágeno, que es un modelo animal del reumatismo, en comparación con los ratones WT (documento no de patente 6). Por lo tanto, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un fármaco terapéutico para el reumatismo.

20 (3) artrosis

25 La expresión del ARNm de mPGES-1 aumenta en las células del menisco en pacientes de artrosis (documento no de patente 7). El inhibidor de mPGES-1 reduce las respuestas nociceptivas en el modelo de artrosis usando ácido monoyodoacético, en comparación con los ratones WT (documento de patente 1). Por lo tanto, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un fármaco terapéutico para la artrosis.

(4) fiebre

30 En ratones con mPGES-1 inactivado genéticamente, la elevación de la temperatura corporal debido a la estimulación de LPS se suprime en comparación con los ratones WT (documento no de patente 8). Por lo tanto, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un fármaco antipirético.

35 (5) enfermedad de Alzheimer

35 El uso de AINE a largo plazo mitiga el inicio y la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Con el tratamiento del péptido β amiloide, se suprime la producción de PGE2 en el cultivo primario de neuronas cerebrales de ratones con mPGES-1 suprimido genéticamente, en comparación con las neuronas de ratones WT, y la muerte de las células nerviosas no se produce (documento no de patente 9). Por lo tanto, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un fármaco terapéutico para la enfermedad de Alzheimer.

(6) esclerosis múltiple

45 El gen EP4 de la esclerosis múltiple contiene algunos polimorfismos de nucleótidos únicos que aumentan el riesgo de inicio (número de referencia SNP ID: rs9292777, rs4613763, rs1044063, rs6896969). En los macrófagos presentes en la lesión desmielinante periventricular de los pacientes con esclerosis múltiple, se ha confirmado la expresión de mPGES-1. En ratones con mPGES-1 inactivado genéticamente, la producción de PGE2 en la médula espinal de ratones en un modelo experimental de encefalomielitis autoinmunitaria, que es un modelo animal de la esclerosis múltiple, queda suprimida, y queda suprimida la evolución de la parálisis, en comparación con los ratones WT, (documento no de patente 10). Por lo tanto, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un fármaco terapéutico para la esclerosis múltiple.

(7) arteriosclerosis

55 En ratones con mPGES-1 inactivado genéticamente, la producción de PGE2 en células endoteliales vasculares de ratones deficientes en el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) alimentados con una dieta de alto contenido de grasa, que es un modelo de la aterosclerosis, disminuye, y la formación de aretomas está retardada en comparación con los ratones WT. En las células endoteliales vasculares, la producción de PGI2, conocida por tener una acción supresora de la función plaquetaria, aumenta (documento de patente 11). Por lo tanto, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un fármaco profiláctico o terapéutico para la arteriosclerosis.

(8) glaucoma, hipertensión ocular

65 El glaucoma es una enfermedad que muestra un cambio característico en el nervio óptico y en el campo visual. El trastorno del nervio óptico se puede mejorar o suprimir generalmente disminuyendo suficientemente la presión intraocular. Glaucoma se puede clasificar en glaucoma de ángulo abierto o glaucoma de ángulo cerrado.

El gen mPGES-1 se expresa constitutivamente muy intensamente en la conjuntiva humana (n.º de registro GEO: GSE2513 (Gene Expression Omnibus:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)). En la retina de pacientes con glaucoma, la expresión de mPGES-1 está aumentada en comparación con los individuos sanos. En la retina de perros con presión intraocular elevada, y en ratones con presión intraocular elevada, que son modelos del glaucoma, la expresión de mPGES-1 está aumentada en comparación con los animales sanos (n.º de registro GEO: GSE2378 humano, GSE21879 de perro, GSE3554 de ratón).

Cuando se instila PGE2 en los ojos de individuos sanos, la presión intraocular aumenta, junto con la expansión de los vasos sanguíneos, durante 2 horas después de la instilación (documento no de patente 12). Cuando se administra PGE2 a conejos por vía subconjuntival, la presión intraocular aumenta debido a la dilatación del cuerpo ciliar y el aumento en la producción de humor acuoso (documento no de patente 13). PGF2 α y PGD2, que son prostaglandinas que pueden aumentar cuando se inhibe mPGES-1, disminuyen la presión intraocular en conejos (documento no de patente 14). Las formulaciones de PGF2 α aumentan la salida de humor acuoso, y se utilizan como fármacos terapéuticos para el glaucoma que disminuyen la presión intraocular. PGI2 no muestra una acción evidente sobre la presión intraocular de conejos. Es decir, se considera que la presión intraocular disminuye por que la disminución de PGE2 suprime la producción del humor acuoso por inhibición de mPGES-1, y/o puesto que un aumento en PGD2 y PGF2 α estimulan la salida del humor acuoso debido a la derivación. También, PGE2 estimula la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) desde la retina (documento no de patente 15). Como el VEGF producido en la retina se transfiere al segmento ocular anterior para producir glaucoma por angiogénesis, que es un aumento de la presión intraocular que está producida por la obstrucción del cantus debido a la angiogénesis en el iris, se considera que el inhibidor de mPGES-1 muestra una mejora o un efecto profiláctico sobre el glaucoma por angiogénesis, también. Adicionalmente, teniendo en cuenta una acción antiinflamatoria por la inhibición de la producción de PGE2, el inhibidor de mPGES-1 es aplicable a pacientes que tienen inflamación intraocular, que necesitan la administración cuidadosa de las formulaciones de prostaglandina existentes (latanoprost etc.). Por lo tanto, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un fármaco terapéutico también eficaz para el glaucoma con diferentes patologías subyacentes.

(9) enfermedad retinal isquémica

La secreción excesiva de VEGF tiene un papel fundamental en las enfermedades retinales isquémicas tales como la retinopatía diabética, edema macular diabético, oclusión de la vena retinal, y similares. Como PGE2 estimula la expresión de VEGF (documento no de patente 15), se considera que el inhibidor de mPGES-1 mejora estas enfermedades.

(10) escleroderma sistémico

La expresión de mPGES-1 aumenta en la piel de pacientes con escleroderma sistémico, en compara con los individuos sanos. De manera similar, la expresión de mPGES-1 aumenta en la piel del modelo de escleroderma inducido por bleomicina en ratones, que es un modelo del escleroderma sistémico, en comparación con la piel de ratones normales. En comparación con los ratones WT, los ratones con mPGES-1 inactivado genéticamente muestran una disminución en la acumulación de macrófagos en las lesiones dérmicas del modelo de escleroderma inducido por bleomicina en ratones, y la mitigación del engrosamiento cutáneo, depósito de matriz extracelular y aumento en el contenido de colágeno (documento no de patente 16). Por lo tanto, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un fármaco terapéutico para el escleroderma sistémico.

(11) cáncer

En ratones con mPGES-1 inactivado genéticamente, el número y el tamaño de pólipos quedó notablemente suprimido en un modelo de cáncer colorrectal inducido por azoximetano en ratones, que es un modelo animal del cáncer colorrectal, en comparación con los ratones WT. En ratones con mPGES-1 inactivado genéticamente, la producción de PGE2 en tejido tumoral del intestino grueso disminuye, y la cantidad producida de PGI2 que inhibe la adhesión de las células cancerosas y de PGD2 que induce la muerte celular mediante el receptor activado por el proliferador del peroxisoma y (PPAR γ) está aumentada, en comparación con los ratones WT. Cuando las células de cáncer colorrectal o las células de cáncer de pulmón se trasplantaron al bazo de ratones con mPGES-1 inactivado genéticamente, el peso posterior al trasplante del tumor del bazo y la tasa de metástasis hacia el hígado disminuyó, en comparación con los ratones WT. El crecimiento de las células de cáncer de pulmón disminuyó cuando se cultivaron simultáneamente *in vitro* con macrófagos de la médula ósea derivada de ratones con mPGES-1 inactivado genéticamente, en comparación con cuando se cultivaron simultáneamente con macrófagos de la médula ósea derivada de ratones WT, lo que indica que el PGE2 derivado de macrófagos del hospedador está implicado en el crecimiento de las células cancerosas (documento no de patente 17). Por lo tanto, se considera que un inhibidor de mPGES-1 es un fármaco antineoplásico que suprime el crecimiento y la metástasis del cáncer, incluido el cáncer colorrectal.

(12) enfermedad para la que es eficaz la supresión de la producción de PGE2.

Como síntomas inflamatorios y/o dolor relacionado con las dolencias anteriores, para las que los AINE son eficaces, por ejemplo, se pueden mencionar artritis, gota, nefrolitiasis, urolitiasis, cefalea, dolor menstrual, dolor de muelas, lumbago, mialgia, periartrosis escapulohumeral, síndrome cervical, trastorno temporomandibular, e inflamación y dolor

postquirúrgico o postraumático, e inflamación y dolor después de una extracción dental. Además de estas, se puede mencionar la inflamación crónica no bacteriana del ojo y, por ejemplo, se pueden mencionar la uveítis, la conjuntivitis alérgica, y la inflamación postquirúrgica y la oftalmalgia en operación intraocular.

- 5 Se considera que el mecanismo principal de la eficacia de los AINE es la supresión de la producción de PGE2, que es una sustancia que estimula la inflamación. Como el inhibidor de mPGES-1 también tiene una acción supresora de la producción de PGE2, se considera que es un fármaco terapéutico para estas enfermedades. El documento WO 2011/037610 divulga derivados de triazina como inhibidores de transportador de prostaglandina.
- 10 Se considera que el inhibidor de mPGES-1 es beneficioso para la profilaxia o el tratamiento del dolor, reumatismo, artrosis, fiebre, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, escleroderma sistémico, cáncer incluido el cáncer colorrectal y enfermedades para las que es eficaz la supresión de la producción de PGE2.

15 [Lista de documentos]

documentos de patente

documento de patente 1: documento WO 2012/161965

20

documentos no de patente

25 documento no de patente 1: JAKOBSSON, PJ et al. Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. Proc Natl Acad Sci USA. 22 de junio de 1999, Vol.96, N.º 13, páginas 7220-7225.

documento no de patente 2: SAMUELSSON, B et al. Membrane prostaglandin E synthase-1: a novel therapeutic target. Pharmacol Rev. Sep 2007, Vol.59, No.3, páginas 207-224.

documento no de patente 3: KAMEI, D et al. Reduced pain hypersensitivity and inflammation in mice lacking microsomal prostaglandin e synthase-1. *J Biol Chem*. 6 de agosto de 2004, Vol.279, No.32, páginas 33684-33695.

30 documento no de patente 4: TREBINO, CE et al. Redirection of eicosanoid metabolism in mPGES-1-deficient macrophages. *J Biol Chem*. 29 de abril de 2005, Vol.280, No.17, páginas 16579-16585.

documento no de patente 5: KOROTKOVA, M et al. Variants of gene for microsomal prostaglandin E2 synthase show association with disease and severe inflammation in rheumatoid arthritis. Eur J Hum Genet. agosto de 2011, Vol.19, No.8, páginas 908-914.

35 documento no de patente 6: TREBINO, CE et al. Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible prostaglandin E synthase. Proc Natl Acad Sci USA. 22 de julio de 2003, Vol.100, No.15, páginas 9044-9049.

documento no de patente 7: SUN, Y et al. Analysis of meniscal degeneration and meniscal gene expression. BMC Musculoskelet Disord. 2010, Vol.11, páginas 19.

40 documento no de patente 8: ENGBLOM, D et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is the central switch during immune-induced pyresis. *Nat Neurosci*. nov 2003, Vol.6, No.11, páginas 1137-1138.

documento no de patente 9: KUROKI, Y et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 protects neuronal cells from cytotoxic effects of beta-amyloid peptide fragment 31-35. Biochem Biophys Res Commun. 3 de agosto de 2012, Vol.424, No.3, páginas 409-413.

45 documento no de patente 10: KIHARA, Y et al. Targeted lipidomics reveals mPGES-1-PGE2 as a therapeutic target for multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA. 22 de diciembre de 2009, Vol.106, No.51, páginas 21807-21812.

documento no de patente 11: WANG, M et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 augments prostacyclin and retards atherogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. 26 de septiembre de 2006, Vol.103, No.39, páginas 14507-14512.

50 documento no de patente 12: FLACH, AJ et al. Topical prostaglandin E2 effects on normal human intraocular pressure. J Ocul Pharmacol. Primavera 1988, Vol.4, No.1, páginas 13-18.

documento no de patente 13: NAKAJIMA, T et al. [Effects of prostaglandin E2 on intraocular pressure, anterior chamber depth and blood flow volume of the iris and the ciliary body in rabbit eyes]. Nihon Ganka Gakkai Zasshi. Abril de 1992, Vol.96, No.4, páginas 455-461.

55 documento no de patente 14: GOH, Y et al. Prostaglandin D2 reduces intraocular pressure. Br J Ophthalmol. Jun 1988, Vol.72, No.6, páginas 461-464.

documento no de patente 15: YANNI, SE et al. The role of PGE2 receptor EP4 in pathologic ocular angiogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. Nov 2009, Vol.50, No.11, páginas 5479-5486.

60 documento no de patente 16: MCCANN, MR et al. mPGES-1 null mice are resistant to bleomycin-induced skin fibrosis. Arthritis Res Ther. 2011, Vol.13, No.1, páginas R6.

documento no de patente 17: SASAKI, Y et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is involved in multiple steps of colon carcinogenesis. Oncogene. 14 de junio de 2012, Vol.31, No.24, páginas 2943-2952.

Sumario de la invención

65

La presente invención está destinada a proporcionar un compuesto de triazina que tiene una actividad inhibidora de

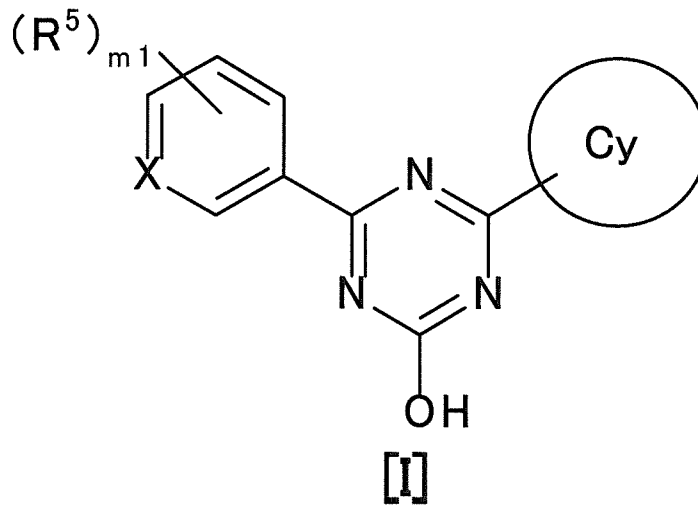
mPGES-1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una composición farmacéutica que contiene el mismo, y un uso farmacéutico del mismo.

Como enfermedad diana, por ejemplo, se puede mencionar dolor, reumatismo, artrosis, fiebre, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, escleroderma sistémico, cáncer incluido el cáncer colorrectal y enfermedades para las que es eficaz la supresión de la producción de PGE2.

Los presentes inventores han encontrado un compuesto de triazina que tiene una actividad inhibidora de mPGES-1, que está representado por la fórmula [I] siguiente y completado la presente invención.

En consecuencia, la presente invención es como sigue.

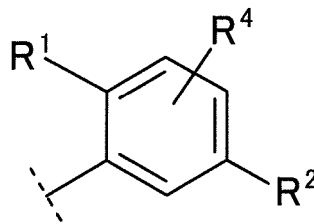
[01] Un compuesto representado por la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



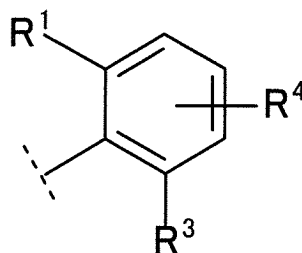
donde

X es CH o N,
el anillo Cy es

la fórmula:



o
la fórmula:



{donde R¹ es

- (1) halógeno,
- (2) alquilo C₁₋₆,
- (3) ciano o
- (4) haloalquilo C₁₋₄,

5

R² es

- (1) halógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) carboxi,
- (4) alquilo C₁₋₆,
- (5) alcoxi C₁₋₆,
- (6) haloalcoxi C₁₋₄,
- (7) haloalquilo C₁₋₄,
- (8) alquil C₁₋₆-carbonilo,
- (9) -C(O)NR^{a1}R^{a2} (cada uno de R^{a1} y R^{a2} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆) o
- (10) -(C_nH_{2n})-R^b

10

15

(n es 1, 2, 3 o 4, - (C_nH_{2n}) - puede ser una cadena lineal o ramificada y

20

R^b es

- (a) hidroxilo,
- (b) carboxi,
- (c) alcoxi C₁₋₆,
- (d) alquil C₁₋₆-carbonilo,
- (e) -C(O)NR^{b1}R^{b2} (cada uno de R^{b1} y R^{b2} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆),
- (f) -OC(O)NR^{b3}R^{b4} (cada uno de R^{b3} y R^{b4} es independientemente hidrógeno o C₁₋₆ alquilo),
- (g) -NR^{b5}C(O)NR^{b6}R^{b7} (cada uno de R^{b5}, R^{b6} y R^{b7} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆),
- (h) -NR^{b8}R^{b9} (cada uno de R^{b8} y R^{b9} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₄),
- (i) -NR^{b10}S(O)₂R^{b11} (cada uno de R^{b10} y R^{b11} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇),
- (j) -NR^{b12}C(O)OR^{b13} (R^{b12} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R^{b13} es alquilo C₁₋₆),
- (k) -NR^{b14}C(O)R^{b15} (R^{b14} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y

25

30

35

R^{b15} es

- (i) arilo C₆₋₁₀,
- (ii) alquilo C₁₋₈ (dicho alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀),
- (iii) adamantilo o
- (iv) cicloalquilo C₃₋₇ (dicho cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₄ y/u opcionalmente forma un anillo condensado con un anillo de benceno) o

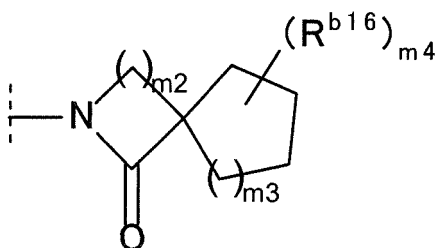
40

45

R^{b14} y R^{b15} opcionalmente forman una lactama de 4, 5 o 6 miembros junto con el átomo de nitrógeno al que está unido R^{b14} y el átomo de carbono al que está unido R^{b15} (dicha lactama está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 alquilos C₁₋₆ y/u opcionalmente forman un anillo condensado con un anillo de benceno),

(1) la fórmula:

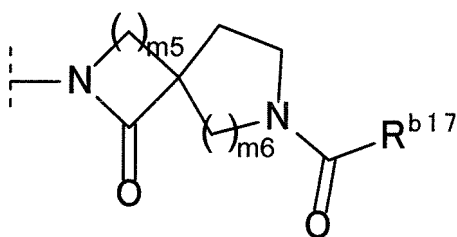
50



donde cada uno de m₂ y m₃ es independientemente 1, 2 o 3, m₄ es 0, 1, 2, 3 o 4, R^{b16} es alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y cuando m₄ es 2, 3 o 4, cada R^{b16} se selecciona independientemente o

55

(m) la fórmula:



donde cada uno de m_5 y m_6 es independientemente 1, 2 o 3 y R^{b17} es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}),

5 R^3 es

- (1) halógeno,
 (2) hidroxilo,
 (3) alquilo C_{1-6} o
 10 (4) $-OR^c$ (R^c es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes (a) hasta (f);

- (a) halógeno,
 (b) hidroxilo,
 15 (c) alcoxi C_{1-6} ,
 (d) $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ (cada uno de R^{c1} y R^{c2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}),
 (e) arilo C_{6-10} (dicho arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- (i) halógeno,
 (ii) hidroxilo,
 20 (iii) alquilo C_{1-6} ,
 (iv) alcoxi C_{1-6} y
 (v) haloalquilo C_{1-4}) y

- (f) heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre (dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- (i) halógeno,
 (ii) hidroxilo,
 30 (iii) alquilo C_{1-6} ,
 (iv) alcoxi C_{1-6} y
 (v) haloalquilo C_{1-4}) y

35 R^4 es

- (1) hidrógeno,
 (2) halógeno,
 40 (3) alquilo C_{1-6} o
 (4) alcoxi C_{1-6} ,

R^5 es

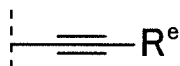
- (1) halógeno,
 (2) hidroxilo,
 45 (3) alquilsulfanilo C_{1-6} ,
 (4) alquilo C_{1-6} (dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo C_{6-10} y alcoxi C_{1-6}),
 50 (5) cicloalquilo C_{3-7} ,
 (6) $-OR^d$ (R^d es

- (a) alquilo C_{2-6} ,
 (b) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilos C_{1-6} o
 55 (c) alquilo C_{1-8} (dicho alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes (i) a (v);

- (i) halógeno,

- (ii) arilo C₆₋₁₀,
- (iii) alcoxi C₁₋₆,
- (iv) cicloalquilo C₃₋₇ (dicho cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₄) y
- (v) heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre (dicho heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₄)) o

(7) la fórmula:



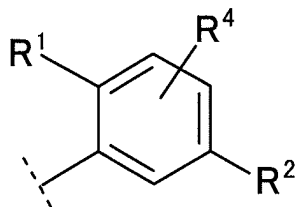
donde R^e es

- (a) alquilo C₁₋₆,
- (b) cicloalquilo C₃₋₇,
- (c) heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre o
- (d) arilo C₆₋₁₀ (dicho arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- (i) halógeno,
- (ii) alquilo C₁₋₆,
- (iii) haloalquilo C₁₋₄,
- (iv) alcoxi C₁₋₆ y
- (v) haloalcoxi C₁₋₄) y

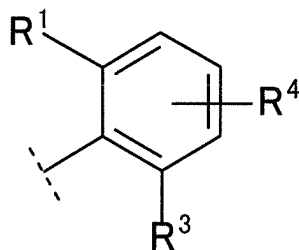
m1 es 0, 1, 2 o 3 y, cuando m1 es 2 o 3, cada R⁵ se selecciona independientemente, excluyendo 4,6-bis-(2,5-dimetil-fenil)-1,3,5-triazin-2-ol.

[02] El compuesto de [01] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el anillo Cy es la fórmula:



en la que R¹, R² y R⁴ son como se definen en [01].

[03] El compuesto de [01] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el anillo Cy es la fórmula:



en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen en [01].

[04] El compuesto de cualquiera de [01] a [03] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es CH.

[05] El compuesto de cualquiera de [01] a [03] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es N.

[06] El compuesto de cualquiera de [01] a [05] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ es

- (1) cloro,
- (2) metilo,
- (3) ciano o

(4) trifluorometilo.

[07] El compuesto de cualquiera de [01] a [06] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R⁴ es hidrógeno.

5 [08] El compuesto de cualquiera de [01], [02] y [04] a [07] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R² es -(C_nH_{2n})-R^b (n es 1 o 2, -(C_nH_{2n})- puede ser una cadena lineal o ramificada y R^b es

- 10 (a) -C(O)NR^{b1}R^{b2},
 (b) -NR^{b5}C(O)NR^{b6}R^{b7},
 (c) -NR^{b10}S(O)₂R^{b11} o
 (d) -NR^{b14}C(O)R^{b15}

(R^{b1}, R^{b2}, R^{b5}, R^{b6}, R^{b7}, R^{b10}, R^{b11}, R^{b14}, y R^{b15} son como se definen en [01]).

15 [09] El compuesto de [08] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R² es -CH₂-R^b (R^b es como se define en [08]).

[10] El compuesto de cualquiera de [01] y [03] a [09] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R³ es

- 20 (1) halógeno,
 (2) hidroxilo,
 (3) alquilo C₁₋₆ o
 (4) -OR^c (R^c es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes (a) hasta (f)

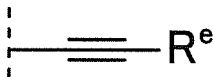
- 25 (a) halógeno,
 (b) hidroxilo,
 (c) alcoxi C₁₋₆,
 (d) -C(O)NR^{c1}R^{c2} (cada uno de R^{c1} y R^{c2} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆),
 (e) fenilo (dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- 30 (i) halógeno,
 (ii) hidroxilo,
 (iii) alquilo C₁₋₆,
 (iv) alcoxi C₁₋₆ y
 (v) haloalquilo C₁₋₄) y

- 40 (f) piridilo (dicho piridilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

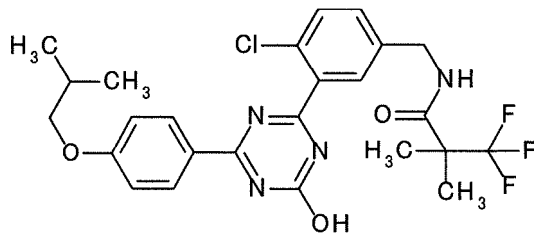
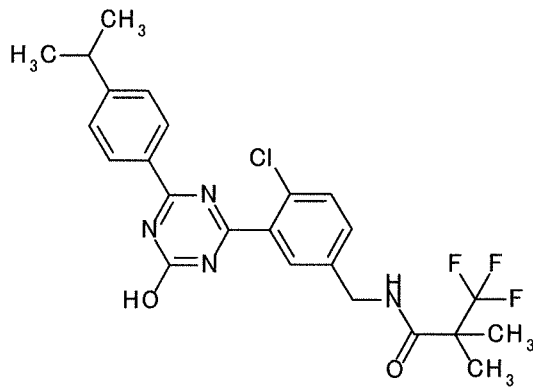
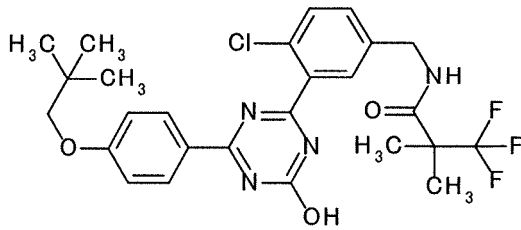
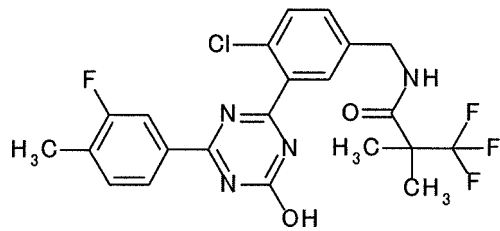
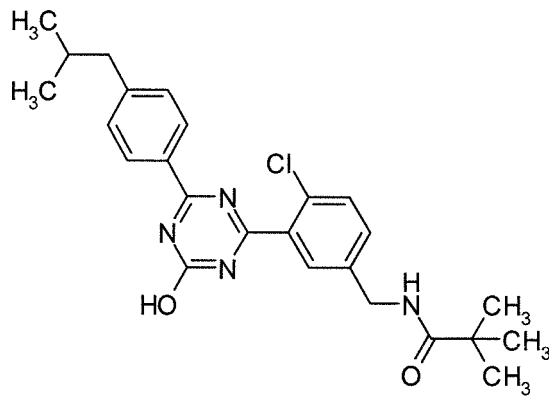
- 45 (i) halógeno,
 (ii) hidroxilo,
 (iii) alquilo C₁₋₆,
 (iv) alcoxi C₁₋₆ y
 (v) haloalquilo C₁₋₄).

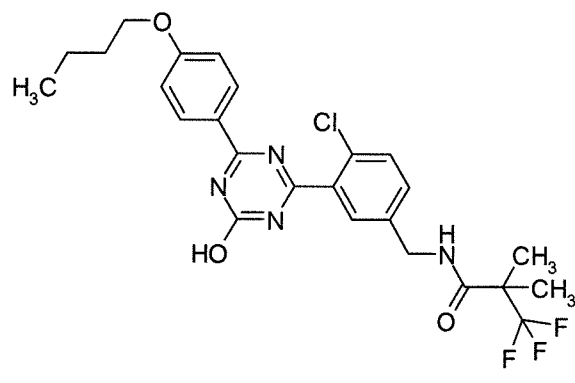
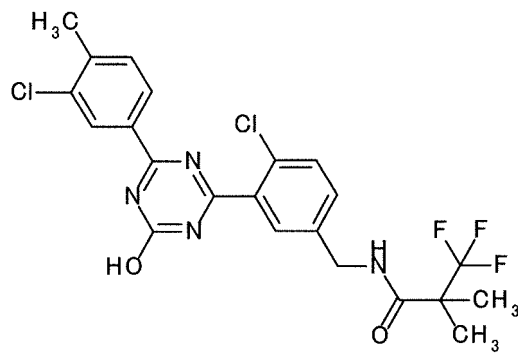
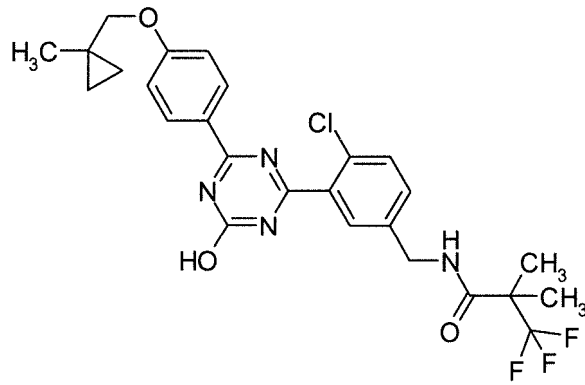
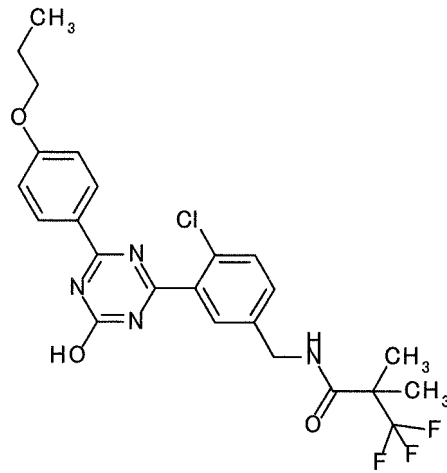
[11] El compuesto de cualquiera de [01] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde m1 es 1 y R⁵ es la fórmula:

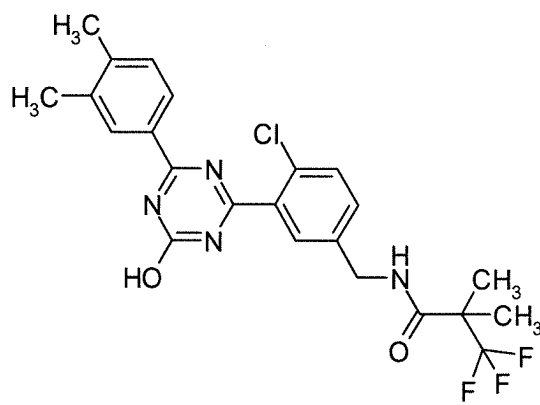
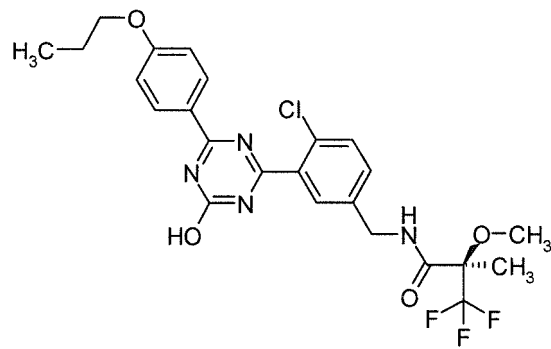
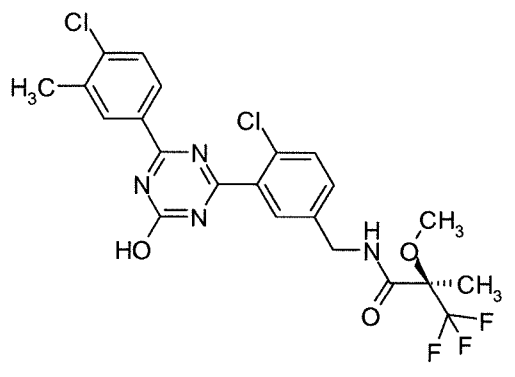
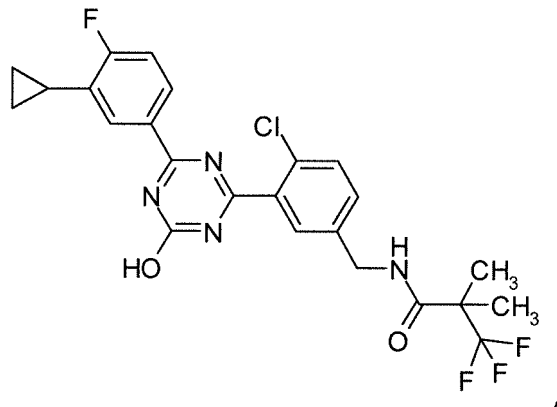


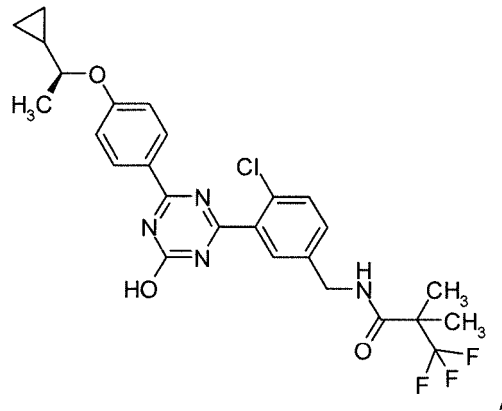
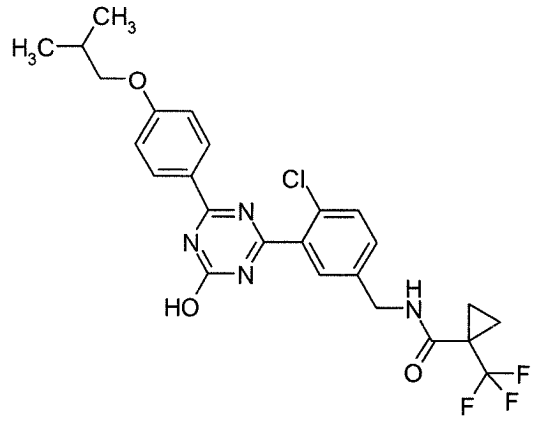
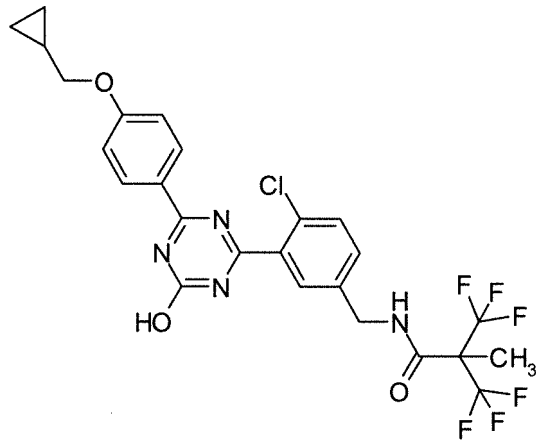
donde R^e es como se define en [01].

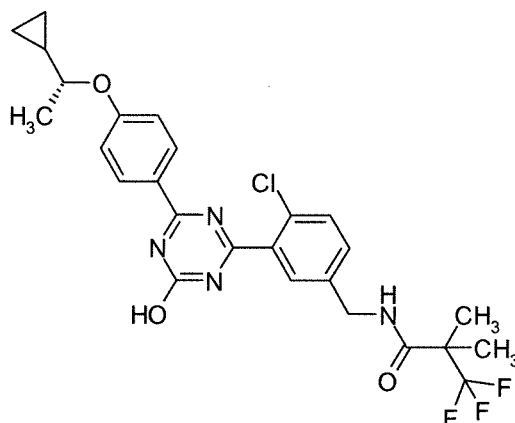
[12] Un compuesto seleccionado entre las fórmulas siguientes:



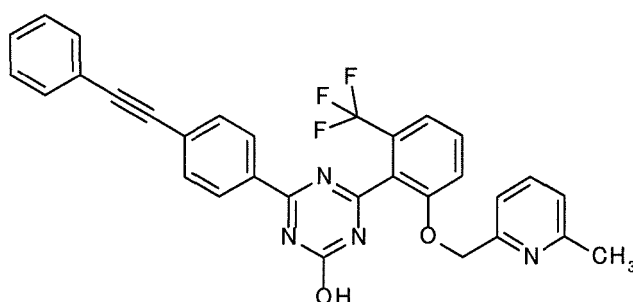








y



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[13] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de [01] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 [14] Un inhibidor de mPGES-1 que comprende el compuesto de cualquiera de [01] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[15] Un agente terapéutico o profiláctico para el dolor, reumatismo, fiebre, artrosis, arteriosclerosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, escleroderma sistémico, cáncer o una enfermedad para la que es eficaz la supresión de la producción de PGE₂, que comprende el compuesto de cualquiera de los puntos [01] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 [16] Un agente terapéutico o profiláctico para el glaucoma o la hipertensión ocular, que comprende el compuesto de cualquiera de los puntos [01] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más tipos de otros agentes terapéuticos para el glaucoma en combinación.

20 [17] Un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para inhibir mPGES-1, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de los puntos [01] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un ser humano.

[18] Un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para el tratamiento o la prevención del dolor, reumatismo, fiebre, artrosis, arteriosclerosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, escleroderma sistémico, cáncer o una enfermedad para la que es eficaz la supresión de la producción de PGE₂, método que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de los puntos [01] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un ser humano.

25 [19] Un compuesto de fórmula (I) para su uso en el método del punto [18] para el tratamiento o la prevención del glaucoma o la hipertensión ocular, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más tipos de otros agentes terapéuticos para el glaucoma en el ser humano.

30 [20] Uso de un compuesto de cualquiera de los puntos [01] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un inhibidor de mPGES-1.

35 [21] Uso de un compuesto de cualquiera de los puntos [01] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un agente terapéutico o profiláctico para el dolor, reumatismo, fiebre, artrosis, arteriosclerosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, escleroderma sistémico, cáncer o una enfermedad para la que es eficaz la supresión de la producción de PGE₂.

Efecto de la invención

El compuesto de la presente invención es eficaz como agente terapéutico o profiláctico para el dolor, reumatismo, fiebre, artrosis, arteriosclerosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, escleroderma sistémico, cáncer incluido el cáncer colorrectal, una enfermedad para la que es eficaz la supresión de la producción de PGE2 y similares.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el efecto de un artículo de ensayo (compuestos del ejemplo 2-98), un artículo de referencia (Xalatan (marca registrada)) o un vehículo (metilcelulosa, MC) en la presión intraocular inmediatamente antes y después de la administración en *Macaca fascicularis*.

Descripción de las realizaciones

Las definiciones de los términos usados en la presente invención son las siguientes.

El "halógeno" es flúor, cloro, bromo o yodo.

El "alquilo C₁₋₆" significa un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo y similares.

El "alquilo C₁₋₈" significa un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-metil-1-etil-propilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 1-metil-1-propil-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo y similares.

El "alcoxi C₁₋₆" significa alcoxi donde el resto alquilo es el "alquilo C₁₋₆" definido anteriormente. Ejemplos del mismo incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, 1,2-dimetilpropiloxi, 1-etilpropiloxi, hexiloxi, isohexiloxi, 1,2,2-trimetilpropiloxi, 1,1-dimetilbutiloxi, 2,2-dimetilbutiloxi, 3,3-dimetilbutiloxi, 2-etilbutiloxi y similares.

El "haloalquilo C₁₋₄" significa alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con de 1 a 9 de los "halógenos" definidos anteriormente. Cuando este está sustituido con varios halógenos, los halógenos respectivos pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos del mismo incluyen 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluoro-2-metilpropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etilo y similares.

El "haloalcoxi C₁₋₄" significa alcoxi donde el resto alquilo es el "haloalquilo C₁₋₄" definido anteriormente. Ejemplos del mismo incluyen fluorometoxi, clorometoxi, bromometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 3-fluoropropoxi, 3-cloropropoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 1,1-difluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 3,3-difluoropropoxi, 1,1-difluoro-2-metilpropoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, pentafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoxi y similares.

El "hidroxialquilo C₁₋₆" significa el "alquilo C₁₋₆" definido anteriormente sustituido por 1 o 2 hidroxilo. Ejemplos del mismo incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxil-1-metiletilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxil-2,2-dimetilpropilo, 4-hidroxibutilo, 1-hidroxil-2,2-dimetilbutilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo y similares.

El "alquil C₁₋₆-carbonilo" significa carbonilo unido al "alquilo C₁₋₆" definido anteriormente. Ejemplos del mismo incluyen acetilo, propionilo, 2,2-dimetilpropionilo, butirilo, 3-metilbutirilo, 2,2-dimetilbutirilo, pentanoílo, 4-metilpentanoílo, hexanoílo y similares.

El "alquil C₁₋₆-carboniloxi" significa carboniloxi unido al "alquilo C₁₋₆" definido anteriormente. Ejemplos del mismo incluyen metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, butilcarboniloxi, isobutilcarboniloxi, *sec*-butilcarboniloxi, *terc*-butilcarboniloxi, pentilcarboniloxi, isopentilcarboniloxi, 2-metilbutilcarboniloxi, 1,1-dimetilpropilcarboniloxi, neopentilcarboniloxi, 3,3-dimetilbutilcarboniloxi, 1-etilpropilcarboniloxi, hexilcarboniloxi y similares.

El "cicloalquilo C₃₋₇" significa cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros. Ejemplos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El "arilo C₆₋₁₀" significa arilo de 6 a 10 miembros. Ejemplos del mismo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares. De estos, se prefiere fenilo.

El "heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre"

significa heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene, además de los átomos de carbono, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Ejemplos del mismo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo(1,2,5-oxadiazolilo,1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo), tiadiazolilo(1,2,5-tiadiazolilo,1,3,4-tiadiazolilo,1,2,4-tiadiazolilo), triazolilo(1,2,3-triazolilo,1,2,4-triazolilo), piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo y similares. De estos, se prefiere piridilo.

El "heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre" significa heterociclilo saturado monocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene, además de los átomos de carbono, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. El átomo de carbono del heterociclo está opcionalmente sustituido por oxo. Cuando un átomo de azufre está contenido como un heteroátomo, el átomo de azufre está opcionalmente monooxidado o dioxidado. Ejemplos del mismo incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolidinilo, piperidilo (incluyendo piperidino), morfolinilo (incluyendo morfolino), tiomorfolinilo (incluyendo tiomorfolino), piperazinilo, 1,1-dioxidoisotiazolidinilo, 1,1-dioxidotetrahidrotienilo, 1,1-dioxidotetrahidropirano, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (incluyendo 1,1-dioxidotiomorfolino) y similares. Además, el heterociclilo saturado puede estar parcialmente saturado. Ejemplos del mismo incluyen imidazolinilo, oxazolinilo, pirazolinilo, tiazolinilo y similares. De estos, se prefiere oxetanilo.

El "alquilsulfanilo C₁₋₆" significa sulfanilo unido al "alquilo C₁₋₆" definido anteriormente. Ejemplos del mismo incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, n-butilsulfanilo, isobutilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, terc-butilsulfanilo, pentilsulfanilo, 1,1-dimetilpropilsulfanilo, 2,2-dimetilpropilsulfanilo, hexilsulfanilo y similares.

El "alquino C₂₋₆" significa hidrocarburo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Ejemplos del mismo incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 3,3-dimetilbutinilo (es decir, 3,3-dimetilbut-1-ino) y similares.

El "-(C_nH_{2n})-" significa alqueno de cadena lineal o cadena ramificada que tiene n átomos de carbono y 2n átomos de hidrógeno. Ejemplos del mismo incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)CH₂- y similares.

Cuando R² es (10) -(C_nH_{2n})-R^b y R^b es (k) -NR^{b14}C(O)R^{b15}, "(ii) alquilo C₁₋₈ (dicho alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀)" para R^{b15} significa que el "alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, definido anteriormente, puede ser el mismo o diferentes, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, el "haloalquilo C₁₋₄" definido anteriormente, el "alcoxi C₁₋₆" definido anteriormente y el "arilo C₆₋₁₀" definido anteriormente, en la posición o posiciones sustituibles del mismo. Ejemplos de R^b incluyen 2-etoxi-3-metoxipropilcarbonilamino, 1-metil-1-metoxi-2,2,2-trifluoroetilcarbonilamino y similares.

Cuando R² es (10) -(C_nH_{2n})-R^b y R^b es (k) -NR^{b14}C(O)R^{b15}, "(iv) cicloalquilo C₃₋₇ (dicho cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₄ y/u opcionalmente forma un anillo condensado con un anillo de benceno)" para R^{b15} significa (1) el "cicloalquilo C₃₋₇" definido anteriormente sustituido por el mismo o diferentes, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en el "alquilo C₁₋₆" definido anteriormente, el "halógeno" definido anteriormente, el "hidroxialquilo C₁₋₆" definido anteriormente y el "haloalquilo C₁₋₄" definido anteriormente, en la posición o posiciones sustituibles del mismo, (2) cicloalquilo C₃₋₇ sin sustituir o (3) cicloalquilo C₃₋₇ de(1) o (2), condensado con un anillo de benceno en una posición condensable.

Ejemplos de R^b incluyen 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilcarbonilamino, 2-metil-indan-2-ilcarbonil amino y similares.

Cuando R² es (10) -(C_nH_{2n})-R^b y R^b es (k) -NR^{b14}C(O)R^{b15}, "R^{b14} y R^{b15} opcionalmente forman una lactama de 4, 5 o 6 miembros junto con el átomo de nitrógeno a que está unido R^{b14} y el átomo de carbono al que está unido R^{b15}" significa que R^b es 2-oxoazetidino-1-ilo, 2-oxo-pirrolidino-1-ilo, 2-oxo-piperidino-1-ilo o similares.

Además, en este caso, "dicha lactama está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 alquilos C₁₋₆ y/u opcionalmente forman un anillo condensado con un anillo de benceno" significa que, además de la "lactama" mencionada anteriormente, (1) el mismo o diferentes 1, 2 o 3 alquilos C₁₋₆ definidos anteriormente están presentes en la posición o posiciones sustituibles de la lactama, (2) un anillo de benceno está condensado en la posición condensable de la lactama y (3) un anillo de benceno está condensado en la posición condensable de la lactama sustituida por el o los alquilo C₁₋₆. Ejemplos de R^b incluyen 3,4-dimetil-2-oxopirrolidino-1-ilo, 1-oxo-1,3-dihidro-indol-2-ilo, 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-ilo y similares.

En el compuesto representado por la fórmula [I], las realizaciones preferentes de los grupos respectivos son como se describen a continuación.

R¹ es preferentemente cloro, metilo, ciano o trifluorometilo, más preferentemente cloro o trifluorometilo y aún más

preferentemente cloro.
R² es preferentemente

- 5 (1) halógeno,
(2) hidroxilo,
(3) carboxi,
(5) alcoxi C₁₋₆,
(6) haloalcoxi C₁₋₄,
(7) haloalquilo C₁₋₄,
10 (8) alquil C₁₋₆-carbonilo,
(9) -C(O)NR^{a1}R^{a2} (R^{a1} y R^{a2} son como se han definido anteriormente) o
(10) -(C_nH_{2n})-R^b (R^b es como se ha definido anteriormente), más preferentemente
(10) -(C_nH_{2n})-R^b (R^b es como se ha definido anteriormente).

15 R^b es preferentemente

- (g) -NR^{b5}C(O)NR^{b6}R^{b7} (R^{b5}, R^{b6} y R^{b7} son como se han definido anteriormente),
(h) -NR^{b8}R^{b9} (R^{b8} y R^{b9} son como se han definido anteriormente),
20 (i) -NR^{b10}S(O)₂R^{b11} (R^{b10} y R^{b11} son como se han definido anteriormente),
(j) -NR^{b12}C(O)OR^{b13} (R^{b12} y R^{b13} son como se han definido anteriormente) o
(k) -NR^{b14}C(O)R^{b15} (R^{b14} y R^{b15} son como se han definido anteriormente, más preferentemente
(k) -NR^{b14}C(O)R^{b15} (R^{b14} y R^{b15} son como se han definido anteriormente),
n es preferentemente 1 o 2, más preferentemente 1.

25 R^{b14} es preferentemente hidrógeno o metilo, más preferentemente hidrógeno.

R^{b15} es preferentemente

- 30 (ii) alquilo C₁₋₄ (dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₄ y fenilo) o
(iv) cicloalquilo C₃₋₇ (dicho cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente

sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₄ y trifluorometilo),

35 más preferentemente alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 o 2 trifluorometilos y alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con un trifluorometilo, aún más preferentemente *tert*-butilo, 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropilo, 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropilo, 3,3,3-trifluoro-2-metil-2-trifluorometilpropilo o 1-trifluorometilciclopropilo.

R³ es preferentemente

- 40 (3) alquilo C₁₋₆ o
(4) -OR^c{R^c es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes (a) hasta (f);

- 45 (a) halógeno,
(b) hidroxilo,
(c) alcoxi C₁₋₆,
(d) -C(O)NR^{c1}R^{c2} (R^{c1} y R^{c2} son como se han definido anteriormente),
50 (e) arilo C₆₋₁₀ (dicho arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- (i) halógeno,
(ii) hidroxilo,
55 (iii) alquilo C₁₋₆,
(iv) alcoxi C₁₋₆ y
(v) haloalquilo C₁₋₄) y

60 (f) heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre (dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- (i) halógeno,
(ii) hidroxilo,
65 (iii) alquilo C₁₋₆,
(iv) alcoxi C₁₋₆ y
(v) haloalquilo C₁₋₄).

R^c es preferentemente metilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre los siguientes (e) a (f);

5 (e) arilo C₆₋₁₀ (dicho arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- 10 (i) halógeno,
 (ii) hidroxilo,
 (iii) alquilo C₁₋₆,
 (iv) alcoxi C₁₋₆ y
 (v) haloalquilo C₁₋₄) y

15 (f) heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre (dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- 20 (i) halógeno,
 (ii) hidroxilo,
 (iii) alquilo C₁₋₆,
 (iv) alcoxi C₁₋₆ y
 (v) haloalquilo C₁₋₄),

25 más preferentemente metilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre los siguientes (e1) y (f1);

(e1) fenilo (dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- 30 (i) halógeno,
 (ii) hidroxilo,
 (iii) alquilo C₁₋₆,
 (iv) alcoxi C₁₋₆ y
 (v) haloalquilo C₁₋₄) y

35 (f1) piridilo (dicho piridilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- 40 (i) halógeno,
 (ii) hidroxilo,
 (iii) alquilo C₁₋₆,
 (iv) alcoxi C₁₋₆ y
 (v) haloalquilo C₁₋₄).

45 R⁴ es preferentemente hidrógeno, flúor, cloro o metilo, más preferentemente hidrógeno.

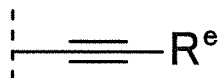
R⁵ es preferentemente

- 50 (1) halógeno,
 (4) alquilo C₁₋₆ (dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo C₆₋₁₀ y alcoxi C₁₋₆),
 (5) cicloalquilo C₃₋₇,
 (6) -OR^d {R^d es

- 55 (a) alquilo C₂₋₆,
 (b) cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilos C₁₋₆ o
 (c) alquilo C₁₋₈ (dicho alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los siguiente (i) a (v);

- 60 (i) halógeno,
 (ii) arilo C₆₋₁₀,
 (iii) alcoxi C₁₋₆,
 (iv) cicloalquilo C₃₋₇ (dicho cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₄) y
 (v) heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno (dicho heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₄)) o
- 65

(7) la fórmula:



5

donde R^e es

- 10 (a) alquilo C₁₋₆,
 (b) cicloalquilo C₃₋₇,
 (c) heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre o
 (d) arilo C₆₋₁₀ (dicho arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- 15 (i) halógeno,
 (ii) alquilo C₁₋₆,
 (iii) haloalquilo C₁₋₄,
 (iv) alcoxi C₁₋₆ y
 (v) haloalcoxi C₁₋₄).

20

R^d es preferentemente alquilo C₁₋₈ (dicho alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes (i) a (v);

- 25 (i) halógeno,
 (ii) arilo C₆₋₁₀,
 (iii) alcoxi C₁₋₆,
 (iv) cicloalquilo C₃₋₇ (dicho cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₄) y
 (v) heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno (dicho heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₄)).

30

R^e es preferentemente

- 35 (b) cicloalquilo C₃₋₇,
 (c) heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre o
 (d) arilo C₆₋₁₀ (dicho arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

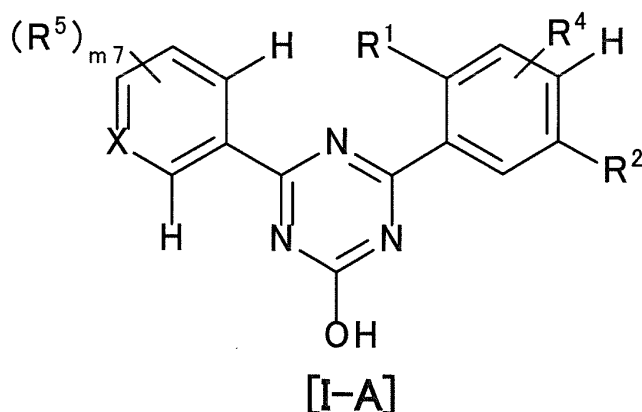
40

- (i) halógeno,
 (ii) alquilo C₁₋₆,
 (iii) haloalquilo C₁₋₄,
 (iv) alcoxi C₁₋₆ y
 (v) haloalcoxi C₁₋₄).

45

m₁ es preferentemente 0, 1 o 2, más preferentemente 1 o 2.

50 En el compuesto representado por la fórmula [I], una de las realizaciones preferentes es un compuesto representado por la fórmula [I-A] siguiente:



donde

5 un átomo de carbono con un átomo de hidrógeno no está sustituido por R⁴ y R⁵, X, R¹, R² y R⁴ son como se definen en la fórmula [I] mencionada anteriormente, R⁵ es

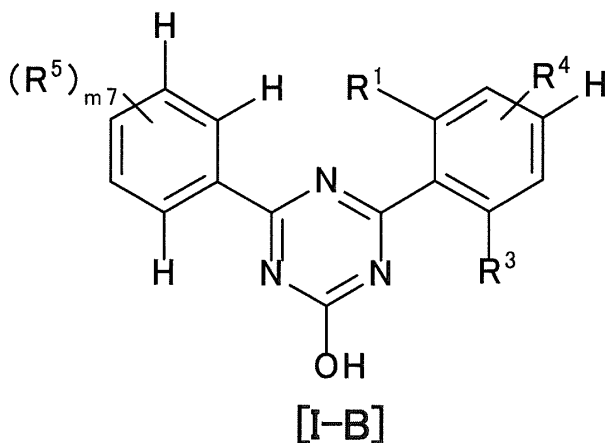
10 (1) halógeno,
 (4) alquilo C₁₋₆ (dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo C₆₋₁₀ y alcoxi C₁₋₆),
 (5) cicloalquilo C₃₋₇ o
 (6) -OR^d {R^d es

15 (a) alquínilo C₂₋₆ o
 (c) alquilo C₁₋₈ (dicho alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los siguiente (i) a (v);

20 (i) halógeno,
 (ii) arilo C₆₋₁₀,
 (iii) alcoxi C₁₋₆,
 (iv) cicloalquilo C₃₋₇ (dicho cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₄) y
 25 (v) heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre (dicho heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₄)) y

m₇ es 0, 1 o 2 y, cuando m₇ es 2, cada R⁵ se selecciona independientemente.

30 En un compuesto representado por la fórmula [I], una de las otras realizaciones preferentes es un compuesto representado por la fórmula [I-B] siguiente:



35 donde

un átomo de carbono con un átomo de hidrógeno no está sustituido por R⁴ y R⁵,
 X, R³ y R⁴ son como se definen en la fórmula [I] mencionada anteriormente, R¹ es cloro o trifluorometilo,
 R⁵ es

(4) alquilo C₁₋₆ (dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo C₆₋₁₀ y alcoxi C₁₋₆),

(6) -OR^d {R^d es alquilo C₁₋₈ (dicho alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv);

(i) halógeno,

(ii) arilo C₆₋₁₀,

(iii) alcoxi C₁₋₆ y

(iv) cicloalquilo C₃₋₇ (dicho cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₄)) o

(7) la fórmula:



donde R^e es

(b) cicloalquilo C₃₋₇ o

(d) arilo C₆₋₁₀ (dicho arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

(i) halógeno,

(ii) alquilo C₁₋₆,

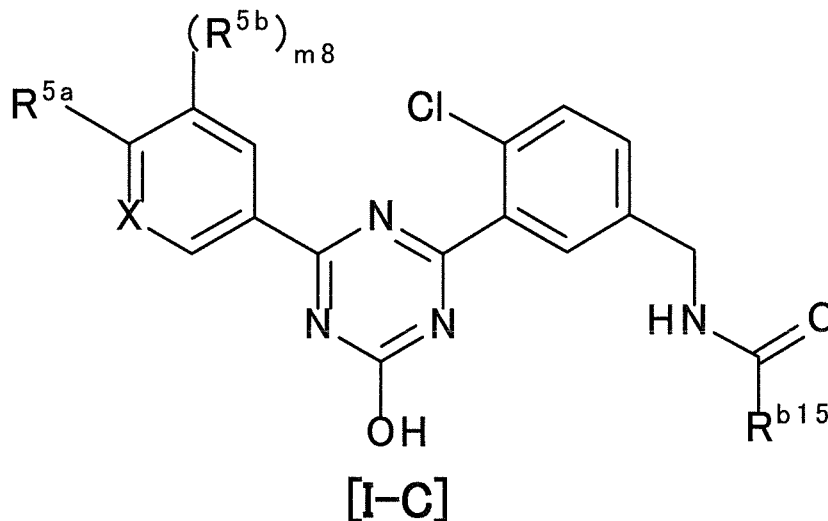
(iii) haloalquilo C₁₋₄,

(iv) alcoxi C₁₋₆ y

(v) haloalcoxi C₁₋₄) y

m₇ es 0, 1 o 2 y, cuando m₇ es 2, cada R⁵ se selecciona independientemente.

En un compuesto representado por la fórmula [I], una de las otras realizaciones preferentes es un compuesto representado por la fórmula [I-C] siguiente:



donde

X es CH o N,

R^{b15} es

(ii) alquilo C₁₋₄ (dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre

trifluorometilo y metoxi) o
(iv) cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con trifluorometilo,

R^{5a} es

5

(1) flúor,
(4) metilo (dicho metilo está opcionalmente sustituido con 3 fluoros) o
(6) -OR^d {R^d es

10

(a) alquino C₂₋₄ o
(c) alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C₃₋₇ (dicho cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con trifluorometilo)},

R^{5b} es

15

(1) halógeno,
(4) alquilo C₁₋₄ o
(5) ciclopropilo y

20

m₈ es 0 o 1.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto representado por la fórmula [I] (en lo sucesivo en el presente documento denominado también el compuesto de la presente invención) puede ser cualquier sal siempre que forme una sal no tóxica con el compuesto de la presente invención y ejemplos de la misma incluyen sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, sales con base inorgánica, sales con base orgánica, sales con aminoácido y similares.

25

En este campo se conocen bien distintas formas de sales farmacéuticamente aceptables y se definen, por ejemplo, en los documentos siguientes.

30

(a) Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66, págs. 1-19 (1977),
(b) Stahl *et al.*, "Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use" (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002),
(c) Paulekuhn *et al.*, J. Med. Chem., 50, págs. 6665-6672 (2007)

35

Ejemplos de las sales con ácido inorgánico incluye sales con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y similares.

40

Ejemplos de las sales con ácido orgánico incluyen sales con ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, p-toluenosulfónico y similares.

45

Ejemplos de las sales con ácido orgánico incluyen sales con ácido adípico, ácido algínico, ácido 4-aminosalicílico, ácido anhidrometilenocítrico, ácido benzoico, edetato de calcio, ácido alcanfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido carbónico, ácido edético, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etanosulfónico, ácido glucoheptónico, ácido glucurónico, ácido glucoheptónico, ácido glicoliarsanílico, ácido hexilresorcínico, ácido fluorhídrico, ácido yodhídrico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxi-1-etanosulfónico, ácido lactobiónico, ácido mandélico, ácido metilsulfúrico, ácido metilnítrico, metilenbis(ácido salicílico), ácido galactárico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 2-naftoico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido pectínico, ácido pícnico, ácido propiónico, ácido poligalacturónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido tánico, ácido teóclico, ácido tiocianico, ácido undecanoico y similares.

50

Ejemplos de las sales con base inorgánica incluyen sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de amonio y similares.

55

Además, ejemplos de las sales con base inorgánica incluyen sales con aluminio, bario, bismuto, litio o cinc.

60

Ejemplos de las sales con base orgánica incluyen sales con metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil) metilamina, dicitclohexil amina, N,N'-dibenciletildiamina, guanidina, piridina, picolina, colina, cinchonina, meglumina y similares.

Además, ejemplos de las sales con base orgánica incluyen sales con arecolina, betaína, clemizol, N-metilglucamina, N-bencilfenetilamina o tris(hidroximetil)metilamina.

65

Ejemplos de las sales con aminoácido incluyen sales con lisina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Entre las sales mencionadas anteriormente, se prefieren sales con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico.

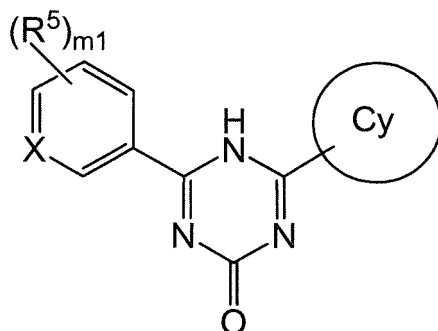
5 Pueden obtenerse distintas sales haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula [I] con una base inorgánica, una base orgánica, un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un aminoácido de acuerdo con un método conocido.

10 Un compuesto representado por la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede presentarse en forma de un solvato. El "solvato" es un compuesto representado por la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual se coordina con una molécula de disolvente y también incluye hidratos. El solvato es preferentemente un solvato farmacéuticamente aceptable, ejemplos del mismo incluyen un hidrato, etanolato, sulfoxidato de dimetilo y similar de un compuesto representado por la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos específicos incluyen semihidrato, monohidrato, dihidrato o monoetanolato de un compuesto representado por la fórmula [I], monohidrato de sal de sodio o 2/3 etanolato de diclorhidrato de un compuesto representado por la fórmula [I] y similares.

15 Los solvatos pueden obtenerse por un método conocido.

20 Además, puede marcarse un compuesto representado por la fórmula [I] con un isótopo (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{14}C , ^{35}S , etc.).

25 El compuesto de la presente invención puede existir en forma de un tautómero. En este caso, el compuesto de la presente invención puede ser un único tautómero o una mezcla de tautómeros individuales. Por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula [I] puede contener un tautómero mostrado a continuación



Dicho tautómero está también incluido en el compuesto representado por la fórmula [I].

30 El compuesto de la presente invención puede tener un doble enlace de carbono. En este caso, el compuesto de la presente invención puede estar presente como forma E, forma Z o una mezcla de forma E y forma Z.

35 El compuesto de la presente invención puede contener un estereoisómero que debe reconocerse como un isómero cis/trans. En este caso, el compuesto de la presente invención puede estar presente como una forma cis, una forma trans o mezcla de una forma cis y una forma trans.

40 El compuesto de la presente invención puede contener uno o más carbonos asimétricos. En este caso, el compuesto de la presente invención puede estar presente como un único enantiómero, un único diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros.

El compuesto de la presente invención puede estar presente como un atropisómero. En este caso, el compuesto de la presente invención puede estar presente como un único atropisómero o una mezcla de atropisómeros.

45 El compuesto de la presente invención puede contener de forma simultánea múltiples características estructurales que producen los isómeros mencionados anteriormente. Además, el compuesto de la presente invención puede contener los isómeros anteriormente mencionados en cualquier proporción.

50 En ausencia de otra referencia tal como anotación y similares, las fórmulas, estructuras químicas y nombres de compuestos indicados en la presente memoria descriptiva sin especificar la estereoquímica de los mismos, abarcan todos los isómeros mencionados anteriormente que puedan existir.

Una mezcla diastereomérica puede separarse en cada diastereómero mediante métodos convencionales tales como cromatografía, cristalización y similares. Además, también puede formarse cada diastereómero usando un material de partida estereoquímicamente único o mediante un método de síntesis usando una reacción estereoselectiva.

Puede separarse una mezcla enantiomérica en cada enantiómero individual mediante un método bien conocido en el campo pertinente.

5 Por ejemplo, puede prepararse una mezcla enantiomérica haciendo reaccionar la mezcla enantiomérica con un enantiómero sustancialmente puro que es conocido como un auxiliar quiral. La mezcla diastereomérica puede separarse en cada diastereómero mencionado anteriormente. La mezcla de diastereómeros puede separarse en cada diastereómero como se ha mencionado anteriormente. El diastereómero separado puede convertirse en un enantiómero deseado eliminando el auxiliar quiral añadido mediante escisión.

10 Además, también puede separarse directamente una mezcla de enantiómeros de un compuesto mediante un método de cromatografía usando una fase sólida quiral bien conocida en el campo pertinente.

15 Como alternativa, también puede obtenerse uno de los enantiómeros de un compuesto usando un material de partida activo ópticamente sustancialmente puro o síntesis estereoselectiva (inducción asimétrica) de un intermedio proquiral usando un auxiliar quiral y un catalizador asimétrico.

20 La configuración estérica absoluta puede determinarse basándose en análisis de cristales por rayos X del producto o intermedio cristalino resultante. En este caso, puede usarse un producto o intermedio cristalino resultante derivado con un reactivo que tiene un centro asimétrico con una configuración estérica conocida cuando sea necesario.

25 Como compuesto representado por la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prefiere un compuesto sustancialmente purificado representado por la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Es más preferible un compuesto representado por la fórmula [I] o una sal del mismo o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, que se purifica para tener una pureza de más del 80 %.

Los ejemplos de la "composición farmacéutica" incluyen preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvo, trocisco, jarabe, emulsión, suspensión y similares, y agentes parenterales tales como preparación externa, supositorio, inyección, colirio, preparaciones nasales, preparación pulmonar y similares.

30 La composición farmacéutica de la presente invención se produce de acuerdo con un método conocido per se en la técnica de las preparaciones farmacéuticas, por mezclado etc. de un compuesto representado mediante la fórmula [I] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato del mismo con una cantidad adecuada de al menos un tipo de transportador farmacéuticamente aceptable y similares, según sea adecuado. Aunque el contenido del compuesto representado mediante la fórmula [I] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato del mismo en la composición farmacéutica varía dependiendo de la forma farmacéutica, dosis y similares, es, por ejemplo, 35 de 0,00001 al 100 % en peso para la composición completa.

40 Los ejemplos del "transportador farmacéuticamente aceptable" incluyen varias sustancias transportadoras orgánicas e inorgánicas habitualmente utilizadas como materiales de preparación, por ejemplo, excipiente, disgregante, aglutinante, agente deslizante, lubricante y similares para preparaciones sólidas, y disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, agente tamponante, agente calmante, tensioactivo, regulador del pH, agente espesante, y similares, para preparaciones líquidas. Si es necesario, además, se utilizan aditivos tales como conservante, antioxidante, colorante, agente edulcorante, y similares.

45 Los ejemplos de "excipiente" incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón de maíz, dextrina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa cálcica, carboximetilalmidón sódico, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, goma arábica y similares.

50 Los ejemplos de "disgregante" incluyen almidón, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina y similares.

55 Los ejemplos de "aglutinante" incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, sacarosa, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa sódica, goma arábica y similares.

Los ejemplos de "agente deslizante" incluyen ácido silícico anhidro ligero, estearato de magnesio y similares.

Los ejemplos de "lubricante" incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y similares.

60 Los ejemplos de "disolvente" incluyen agua purificada, etanol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y similares.

65 Los ejemplos de "agente solubilizante" incluyen polietilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares.

Los ejemplos del "agente de suspensión" incluyen carragenato, carmelosa, hidroxipropilcelulosa, propilenglicol,

povidona, metilcelulosa, monoestearato de glicerol y similares.

Los ejemplos de "agente de isotonicidad" incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, D-manitol y similares.

- 5 Los ejemplos de "agente tamponante" incluyen cloruro de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares.

Los ejemplos de "agente calmante" incluyen alcohol bencílico y similares.

- 10 Los ejemplos del "tensioactivo" incluyen aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, monoestearato de polietilenglicol, éster de ácido graso de polioxietilensorbitano, alquildiaminoetilglicina, alquilbencenosulfonato, cloruro de bencetonio y similares.

- 15 Los ejemplos de "regulador del pH" incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido potásico, hidróxido sódico, monoetanolamina, trietanolamina y similares.

- 20 Los ejemplos de "agente espesante" incluyen poli(alcohol vinílico), polímero de carboxivinilo, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polietilenglicol, dextrano y similares.

Los ejemplos de "conservante" incluyen parahidroxibenzoato de etilo, clorobutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato sódico, ácido sórbico y similares.

- 25 Los ejemplos del "antioxidante" incluyen sulfito de sodio, ácido ascórbico y similares.

Los ejemplos del "colorante" incluyen colorantes alimentarios (por ejemplo, Food Color Red n.º 2 o 3, Food Color Yellow n.º 4 o 5 etc.), β -caroteno y similares.

- 30 Los ejemplos de "agente edulcorante" incluyen sacarina sódica, glicirrinato dipotásico, aspartame y similares.

- 35 La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, administración tópica, rectal, intravenosa etc.) a seres humanos, así como a mamíferos que no sean humanos (por ejemplo, hámster, cobaya, gato, perro, cerdos, bovino, caballo, oveja, mono etc.). La dosis varía según el sujeto de administración, enfermedad, síntoma, forma farmacéutica, vía de administración y similares. Por ejemplo, la dosis diaria para administración oral a un paciente adulto (peso corporal: aproximadamente 60 kg) está generalmente comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,1 μ g a 10 g, basado en el compuesto de la presente invención como el principio activo. Esta cantidad se puede administrar en una o más porciones.

- 40 El compuesto anteriormente mencionado representado mediante la fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo se puede usar junto con uno o una pluralidad de otros medicamentos (que también se va a denominar en el presente documento como fármaco concomitante) de acuerdo con un método generalmente utilizado en el campo médico (denominado a partir de ahora en el presente documento como uso combinado).

- 45 El periodo de administración del compuesto anteriormente mencionado representado mediante la fórmula [I] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un fármaco concomitante no está limitado, y se pueden administrar a un sujeto de administración en forma de una preparación combinada, o bien ambas preparaciones se puede administrar simultáneamente o en intervalos dados como preparaciones individuales. Además, la composición farmacéutica de la presente invención y un fármaco concomitante se pueden utilizar en la forma de un kit. La dosis del fármaco concomitante es similar a la dosis clínicamente utilizada, y se puede seleccionar adecuadamente de acuerdo con el sujeto de administración, enfermedad, síntoma, forma farmacéutica, la vía de administración, el momento de administración, combinación y similares. La forma farmacéutica del fármaco concomitante no está especialmente limitada, y esto solo requiere que el compuesto representado mediante la fórmula [1] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato del mismo se combine con un fármaco concomitante.

- 55 Los ejemplos del fármaco concomitante incluyen agentes terapéuticos para el glaucoma tal como una preparación de prostaglandinas, β bloqueante, agonista del receptor α , agente de estimulación del nervio simpático, α bloqueante, inhibidor de la anhidrasa carbónica, agente anticolinesterásico, inhibidor de la quinasa rho, y similares.

- 60 Los ejemplos de la preparación de prostaglandinas incluyen isopropil unoprostone, latanoprost, travoprost, tafluprost, bimatoprost y similares.

Los ejemplos del β bloqueante incluyen maleato de timolol, clorhidrato de befunolol, clorhidrato de carteolol, clorhidrato de betaxolol, nipradilol, clorhidrato de levobunolol y similares.

- 65 Los ejemplos del agonista del receptor α incluyen tartrato de brimonidina y similares.

Los ejemplos del agente de estimulación del nervio simpático incluyen clorhidrato de pivefrina, clorhidrato de pilocarpina y similares.

Los ejemplos del α bloqueante incluyen clorhidrato de bunazosina y similares.

5

Los ejemplos del inhibidor de la anhidrasa carbónica incluyen clorhidrato de dorzolamida, brinzolamida y similares.

Los ejemplos de agente anticolinesterásico incluyen bromuro de distigmina y similares.

10

Los ejemplos de inhibidor de la quinasa rho incluyen clorhidrato de ripasudilo hidratado y similares.

Un ejemplo de la combinación específica de medicamentos es una combinación de un medicamento seleccionado entre latanoprost, travoprost, tafluprost, maleato de timolol, clorhidrato de dorzolamida y brinzolamida, y el compuesto anteriormente mencionado representado mediante la fórmula [1] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato del mismo.

15

A continuación, más adelante se explica un ejemplo de los métodos de producción del compuesto para llevar a cabo la presente invención. Sin embargo, el método de producción del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo no se limita a los mismos.

20

Incluso cuando no se encuentre ninguna divulgación directamente correspondiente en los siguientes métodos de producción, las etapas pueden modificarse para una producción eficaz del compuesto, tal como la introducción de un grupo protector en un grupo funcional con desprotección en una etapa posterior, cambiando el orden de métodos de producción y etapas, uso apropiado de reactivos distintos a los reactivos de los ejemplos para favorecer el progreso de las reacciones y similares.

25

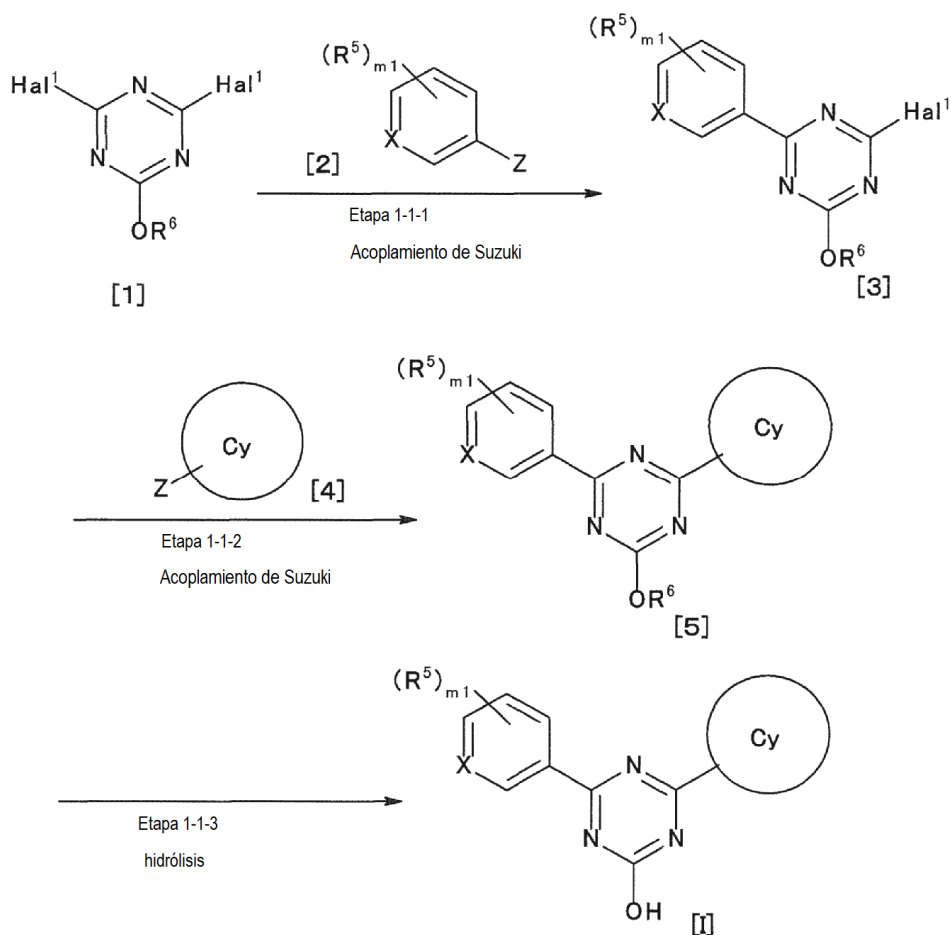
El tratamiento tras la reacción en cada etapa puede ser uno convencional, donde aislamiento y purificación pueden realizarse como sea necesario de acuerdo con un método seleccionado de forma apropiada a partir de métodos convencionales tales como cristalización, recristalización, destilación, separación, cromatografía sobre gel de sílice, HPLC preparativa y similares o una combinación de esos métodos. En algunos casos, la etapa siguiente puede llevarse a cabo sin aislamiento y purificación.

30

Un intermedio capaz de formar una sal también puede obtenerse como una sal o usarse como una sal para las reacciones. Ejemplos de dichas sales incluyen clorhidrato o un intermedio que tiene un grupo amino.

35

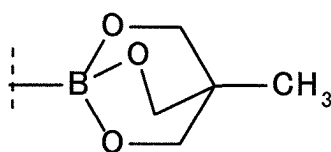
[Método de producción 1-1]



donde Hal¹ es cloro o bromo;

R⁶ es C₁₋₆ alquilo tal como metilo, etilo y similares o bencilo;

- 5 Z es un sustituyente de boro usado para la reacción de acoplamiento de Suzuki tal como -B(OH)₂, -B(OR⁷)₂ (donde R⁷ es alquilo C₁₋₄ o un R⁷ puede unirse con otro R⁷ para formar un anillo), -BF₃, la fórmula



- 10 y similares; y
X, Cy, R⁵ y m₁ son como se definen en la fórmula [I] mencionada anteriormente.

(Etapa 1-1-1)

- 15 El compuesto [3] puede obtenerse por reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto [1] y el compuesto [2]. Por ejemplo, el compuesto [3] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [1] con el compuesto [2] con calentamiento en un disolvente en presencia de una base y un catalizador de paladio. Si es necesario, puede añadirse un ligando. Preferentemente se usan no más de 1,5 equivalentes del compuesto [1] con respecto al compuesto [2] para evitar que la reacción de acoplamiento de Suzuki progrese dos veces.

- 20 Los ejemplos del catalizador de paladio a usar en la reacción incluyen acetato de paladio, tetraquitrifenilfosfinapaladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, (bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio, complejo de cloruro de metileno y dicloruro y similares.

- 25 Los ejemplos de la base a usar en la reacción incluyen bases inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, fosfato de potasio, carbonato sódico, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de potasio, acetato de sodio, fluoruro de cesio, etc.) y similares, y bases orgánicas tales como trietilamina y similares.

Los ejemplos del ligando a usar en la reacción incluyen ligandos fosfina orgánicos (por ejemplo, trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, 2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'- binaftaleno, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo etc.) y similares.

5 Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen disolventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter y similares; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y similares; disolventes de hidrocarburo tales como tolueno, xileno, hexano y similares; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y similares; un disolvente mezclado de los mismos y un disolvente mezclado de los mismos con agua.

10 El compuesto [1] puede ser un producto disponible comercialmente tal como 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina o puede obtenerse convirtiendo un producto comercialmente disponible según sea apropiado por un método bien conocido por los expertos habituales en la técnica.

15 Con respecto a la reacción de acoplamiento de Suzuki, por ejemplo, se conoce el siguiente artículo de revisión (SUZUKI, A I. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. Chem Rev. 1995, Vol. 95, páginas 2457-2483).

(Etapa 1-1-2)

20 El compuesto [5] puede obtenerse por reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto [3] y el compuesto [4], Por ejemplo, puede obtenerse el compuesto (5) haciendo reaccionar el compuesto [3] con el compuesto [4] con calentamiento en un disolvente en presencia de una base y un catalizador de paladio. Si es necesario, puede añadirse un ligando.

25 Los ejemplos del catalizador de paladio a usar en la reacción incluyen acetato de paladio, tetraquitrifenilfosfinapaladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, (bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio, complejo de cloruro de metileno y dicloruro y similares.

30 Los ejemplos de la base a usar en la reacción incluyen bases inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, fosfato de potasio, carbonato sódico, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de potasio, acetato de sodio, fluoruro de cesio, etc.) y similares, y bases orgánicas tales como trietilamina y similares.

35 Los ejemplos del ligando a usar en la reacción incluyen ligandos fosfina orgánicos tales como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y similares.

40 Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen disolventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter y similares; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y similares; disolventes de hidrocarburo tales como tolueno, xileno, hexano y similares; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y similares; un disolvente mezclado de los mismos y un disolvente mezclado de los mismos con agua.

(Etapa 1-1-3)

45 Puede obtenerse el compuesto [I] convirtiendo el alcoxi del compuesto [5] a hidroxilo por hidrólisis. Por ejemplo, cuando R⁶ es alquilo C₁₋₆, puede obtenerse el compuesto [I] haciendo reaccionar el compuesto [5] en un disolvente en presencia de una base a temperatura ambiente con calentamiento y neutralizar la solución obtenida.

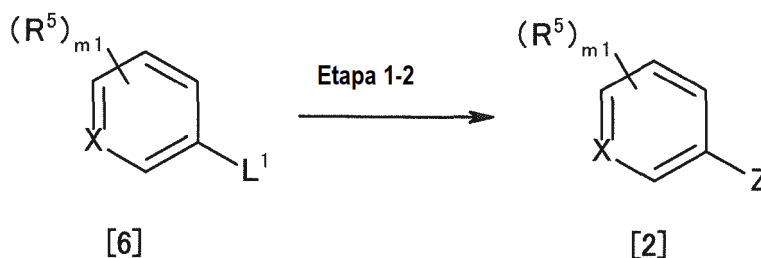
50 Los ejemplos de la base a usar en la reacción incluyen hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico y similares.

Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen un disolvente mezclado de agua y disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y similares y un disolvente mezclado de los mismos con disolventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter y similares.

55 [Método de producción 1-2]

Puede obtenerse el compuesto [2] mediante, por ejemplo, el método de producción 1-2.

60 [Método de producción 1-2]



donde L¹ es un grupo saliente tal como bromo, yodo, trifluorometanosulfoniloxi y similares, X, R⁵ y m₁ son como se definen en la fórmula [1] mencionada anteriormente y Z es como se define en el método de producción 1-1 mencionado anteriormente.

(Etapa 1-2)

Puede obtenerse el compuesto [2] borando el compuesto [6]. Por ejemplo, puede obtenerse el compuesto [2] haciendo reaccionar el compuesto [6] con un reactivo de boro con calentamiento en presencia de una base y un catalizador de paladio. Si es necesario, puede añadirse un ligando.

Los ejemplos del reactivo de boro a usar en la reacción incluyen 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano, tetrahidroxidiboro, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y similares.

Los ejemplos del catalizador de paladio a usar en la reacción incluyen acetato de paladio, tetraquitrifenilfosfinapaladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, (bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio, complejo de cloruro de metileno y dicloruro y similares.

Los ejemplos de la base a usar en la reacción incluyen bases inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, fosfato de potasio, carbonato sódico, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de potasio, acetato de sodio, fluoruro de cesio, etc.) y similares, y bases orgánicas tales como trietilamina y similares.

Los ejemplos del ligando a usar en la reacción incluyen ligandos orgánicos de fósforo (por ejemplo, trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, etc.) y similares.

Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen disolventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter y similares; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y similares; disolventes de hidrocarburo tales como tolueno, xileno, hexano y similares; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y similares; un disolvente mezclado de los mismos y un disolvente mezclado de los mismos con agua.

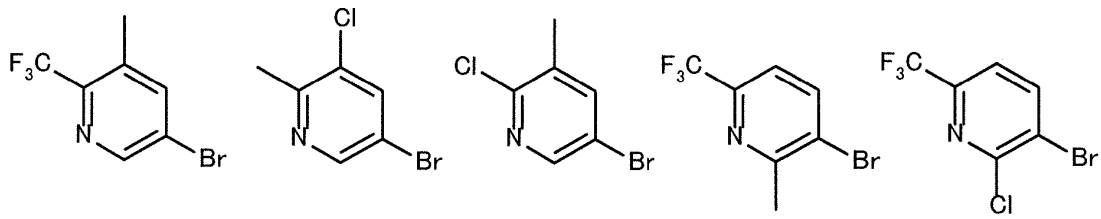
También puede obtenerse el compuesto [2] añadiendo un reactivo de metal orgánico al compuesto [6] en un disolvente a -78 °C hasta temperatura ambiente y haciendo reaccionar el producto con un compuesto de boro a -78 °C hasta temperatura ambiente.

Los ejemplos del reactivo de metal orgánico a usar en la reacción incluyen n-butillitio, *terc*-butillitio, cloruro de isopropilmagnesio y similares.

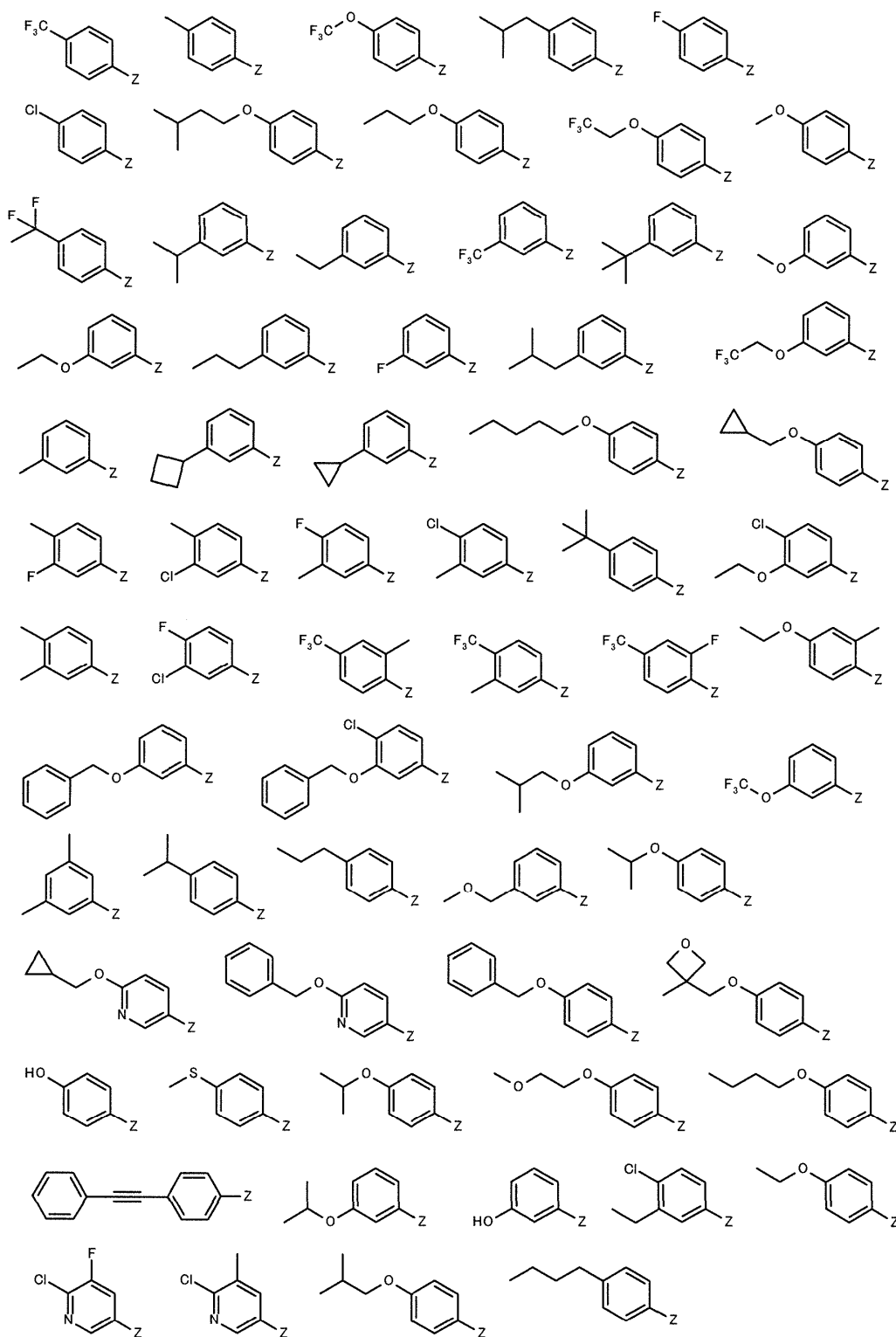
Los ejemplos del reactivo de boro a usar en la reacción incluyen trimetil borato, triisopropil borato, 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y similares.

Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen disolventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter y similares; disolventes de hidrocarburo tales como tolueno, xileno, hexano y similares y un disolvente mezclado de los mismos.

En una realización, el compuesto [6] puede ser un producto comercialmente disponible tal como los mostrados a continuación o puede obtenerse convirtiendo un producto comercialmente disponible según sea apropiado por un método bien conocido por los expertos habituales en la técnica.



En una realización, el compuesto [2] puede ser un producto comercialmente disponible tal como los mostrados a continuación o puede obtenerse convirtiendo un producto comercialmente disponible según sea apropiado por un método bien conocido por los expertos habituales en la técnica.



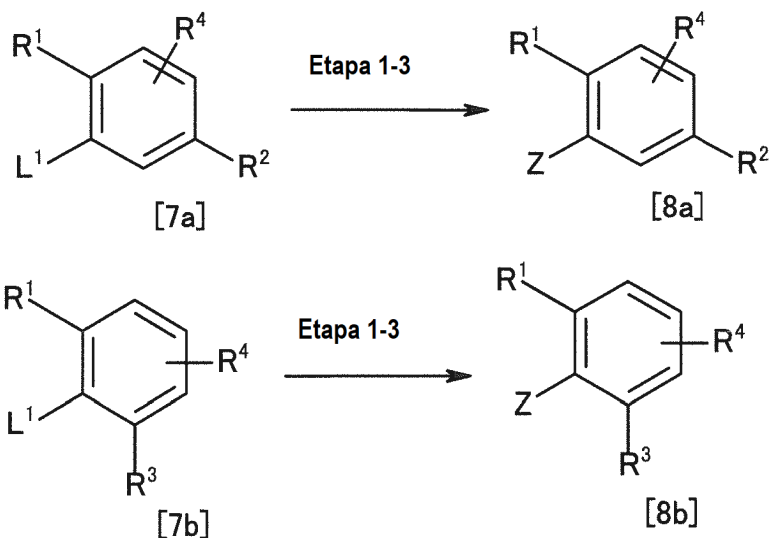
donde Z es como se define en el método de producción 1-1 anteriormente mencionado.

5 [Método de producción 1-3]

Puede obtenerse el compuesto [4] mediante, por ejemplo, el método de producción 1-3.

[Método de producción 1-3]

10



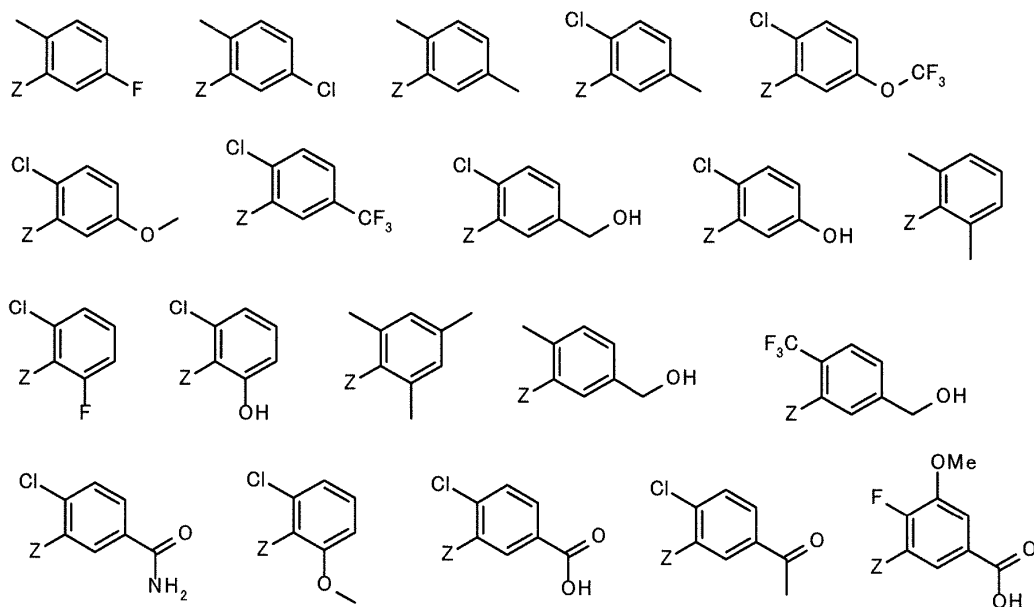
5 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en la fórmula [I] mencionada anteriormente, L¹ es como se define en el método de producción 1-2 mencionado anteriormente y Z es como se define en el método de producción 1-1 anteriormente mencionado.

(Etapa 1-3)

10 El compuesto [4] es el compuesto [8a] u [8b]. El compuesto [8a] u [8b], es decir, el compuesto [4], puede obtenerse borando el compuesto [7a] o [7b] del mismo modo que en el método de producción 1-2, Etapa 1-2.

15 Los compuestos [7a] y [7b] pueden ser productos comercialmente disponibles tales como 2-bromo-4-metilbenzocitrilo y 2-bromo-3-metilfenol o pueden obtenerse convirtiendo un producto comercialmente disponible según sea apropiado por un método bien conocido por los expertos habituales en la técnica.

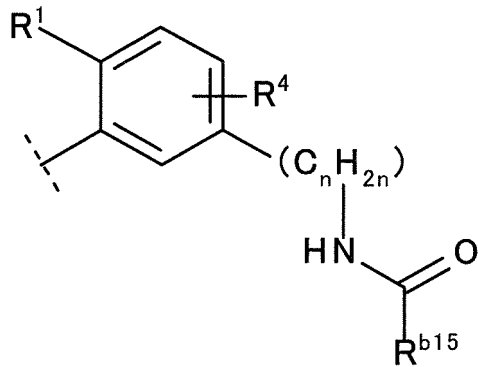
20 En una realización, el compuesto [4] puede ser un producto comercialmente disponible tal como los mostrados a continuación o puede obtenerse convirtiendo un producto comercialmente disponible según sea apropiado por un método bien conocido por los expertos habituales en la técnica.



donde Z es como se define en el método de producción 1-1 mencionado anteriormente.

25 [Método de producción 2-1] o [método de producción 2-3]

Por ejemplo, el compuesto [I-a1], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula

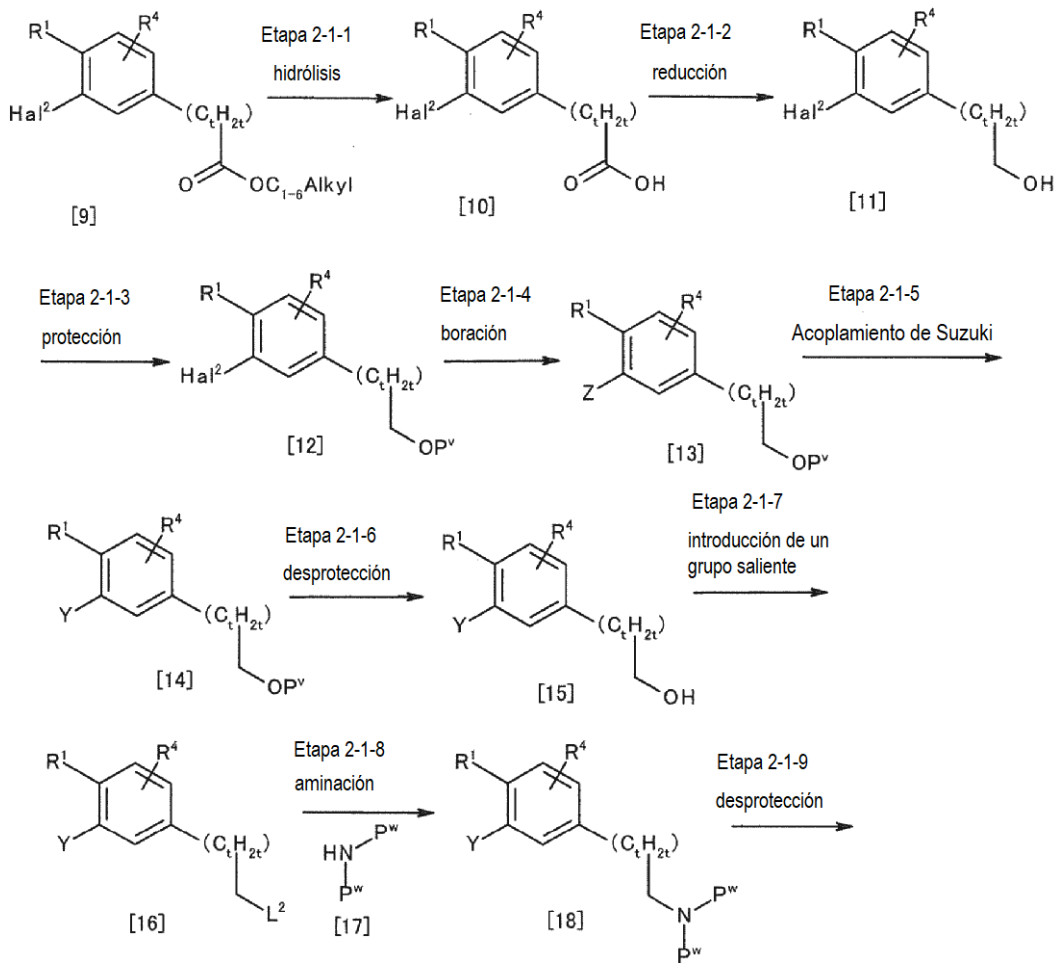


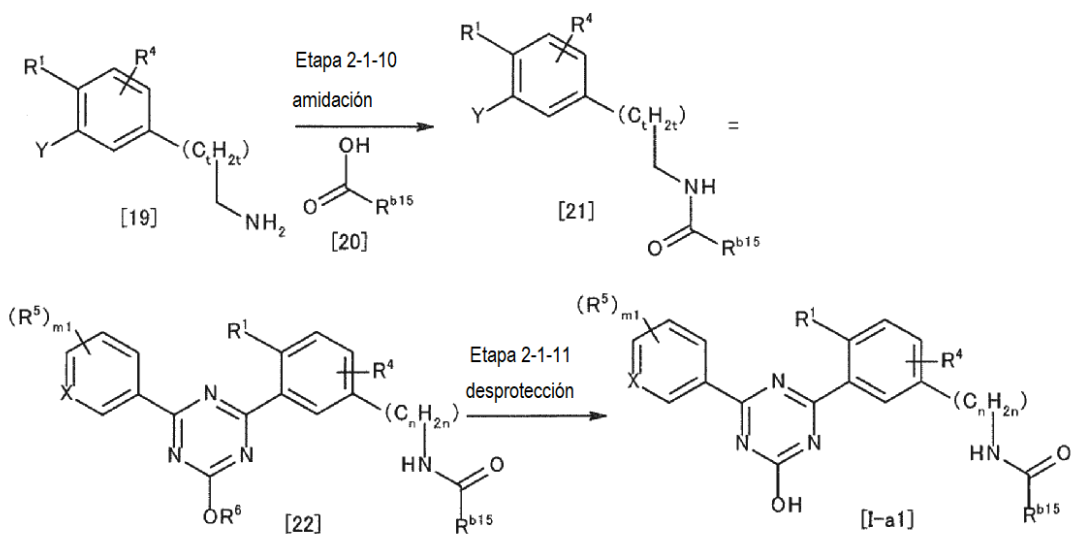
5 en la que R^1 , R^4 , $\text{R}^{\text{b}15}$ y n son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente, pueden obtenerse convirtiendo de forma apropiada el sustituyente del anillo Cy.

Cuando C_nH_{2n} es una cadena lineal, se prefiere el método de producción 2-1 y cuando C_nH_{2n} es una cadena ramificada, se prefiere el método de producción 2-3.

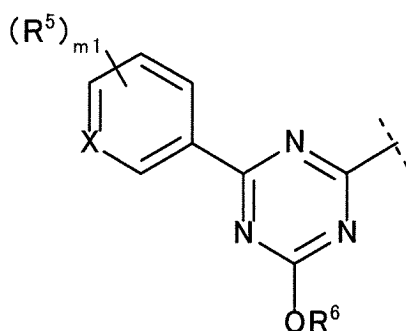
10

[Método de producción 2-1]





donde Y es la fórmula



5

en la que R⁵, R⁶ y m₁ es como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente;

Alquilo C₁₋₆ es alquilo C₁₋₆;

t es 0, 1, 2 o 3, -(C_tH_{2t})- puede ser una cadena lineal o ramificada;

10 Hal² es bromo o yodo;

P^v es un grupo protector de hidroxilo tal como metoximetilo y similares;

P^w es un grupo protector de amino tal como *tert*-butoxicarbonilo y similares;

L² es un grupo saliente tal como halógeno (por ejemplo, cloro, bromo y similares), metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares;

15 R¹, R⁴, R⁶, R^{b15} y n son como se definen en la fórmula [I] mencionada anteriormente y Z es como se define en el método de producción 1-1 mencionado anteriormente.

(Etapa 2-1-1)

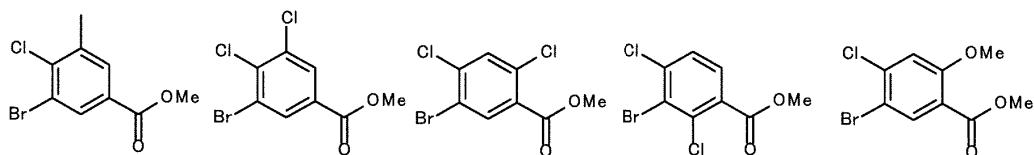
20 Puede obtenerse el compuesto [10] convirtiendo el éster del compuesto [9] a carboxi mediante hidrólisis. Por ejemplo, puede obtenerse el compuesto [10] haciendo reaccionar el compuesto [9] en un disolvente en presencia de una base a temperatura ambiente con calentamiento y neutralizando la solución obtenida.

25 Los ejemplos de la base a usar en la reacción incluyen hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico y similares.

Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen un disolvente mezclado de agua y disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y similares y un disolvente mezclado de los mismos con disolventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter y similares.

30

El compuesto [9] puede ser un producto comercialmente disponible tal como los mostrados a continuación o puede obtenerse convirtiendo un producto comercialmente disponible según sea apropiado por un método bien conocido para los expertos habituales en la técnica.



(Etapa 2-1-2)

- 5 Puede obtenerse el compuesto [11] convirtiendo el carboxi del compuesto [10] a hidroxí mediante reducción. Por ejemplo, puede obtenerse el compuesto [11] haciendo reaccionar el compuesto [10] con un agente reductor en un disolvente enfriado en hielo hasta temperatura ambiente.

10 Los ejemplos de agente reductor a usar en la reacción incluyen hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, complejo de boranotetrahidrofurano y similares.

Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, metil éter de ciclopentilo, tolueno, xileno, hexano y similares y un disolvente mezclado de los mismos.

15 (Etapa 2-1-3)

Puede obtenerse el compuesto [12] protegiendo el grupo hidroxí del compuesto [11]. La reacción de protección puede realizarse por un método conocido de acuerdo con el grupo protector a emplear.

- 20 Por ejemplo, cuando P^v es metoximetilo, puede obtenerse el compuesto [12] haciendo reaccionar el compuesto [11] con metil éter de clorometilo en un disolvente tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metil éter de ciclopentilo, N,N-dimetilformamida y similares en presencia de una base tal como hidruro sódico y similares de enfriamiento en hielo a temperatura ambiente.

25 (Etapa 2-1-4)

Puede obtenerse el compuesto [13] borando el compuesto [12] del mismo modo que en el método de producción 1-2, Etapa 1-2.

30 (Etapa 2-1-5)

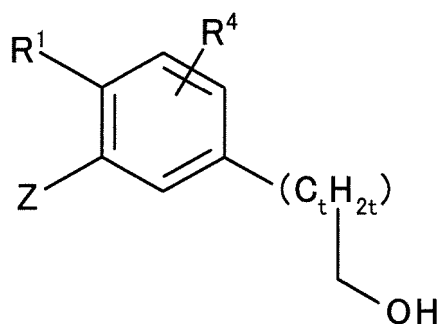
Puede obtenerse el compuesto [14] por reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto [3] y el compuesto [13] del mismo modo que en el método de producción 1-1, etapa 1-1-2.

35 (Etapa 2-1-6)

Puede obtenerse el compuesto [15] eliminando P^v del compuesto [14] por desprotección de hidroxí por un método habitual. La reacción de desprotección puede realizarse por un método conocido de acuerdo con el grupo protector a emplear.

- 40 Por ejemplo, cuando P^v es metoximetilo, un tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y similares solamente necesita realizarse en un disolvente individual o mezclado de cloroformo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, metil éter de ciclopentilo, acetato de etilo, etanol, metanol, agua y similares.

- 45 También puede obtenerse el compuesto [15] por reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto [3] y el compuesto [23] representado por la fórmula



50

donde R¹ y R⁴ son como se definen en la fórmula [I] mencionada anteriormente, Z es como se define en el método de producción 1-1 anteriormente mencionado y t es como se define en el método de producción 2-1 mencionado anteriormente, del mismo modo que en el método de producción 1-1, etapa 1-1-2.

5 (Etapa 2-1-7)

Puede obtenerse el compuesto [16] convirtiendo el hidroxilo del compuesto [15] en el grupo saliente L². Por ejemplo, cuando L² es metanosulfonilo, puede obtenerse el compuesto [16] haciendo reaccionar el compuesto [15] con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente en presencia de una base a temperatura ambiente. Cuando L² es bromo, puede obtenerse el compuesto [16] haciendo reaccionar el compuesto [15] con tetrabromuro de carbono en un disolvente en presencia de trifenilfosfina desde enfriamiento en hielo hasta temperatura ambiente.

Los ejemplos de la base a usar en la reacción incluyen trietilamina, piridina y similares.

15 Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen disolventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter y similares; disolventes de hidrocarburo tales como tolueno, hexano, xileno y similares; disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo y similares y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y similares.

20 Es posible usar sulfuro de dimetilo en lugar de la trifenilfosfina mencionada anteriormente y puede usarse N-bromosuccinimida en lugar del tetrabromuro de carbono mencionado anteriormente.

Pueden usarse cloruro de p-toluenosulfonilo y cloruro de bencenosulfonilo en lugar del cloruro de metanosulfonilo mencionado anteriormente.

25 (Etapa 2-1-8)

Puede obtenerse el compuesto [18] haciendo reaccionar el compuesto [16] en un disolvente en presencia de una base a temperatura ambiente hasta con calentamiento del compuesto [17]. Los ejemplos del grupo protector P^w incluyen *tert*-butoxicarbonilo.

Los ejemplos de la base a usar en la reacción incluyen bases inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de cesio, fosfato de potasio, carbonato sódico, carbonato potásico, etc.) y similares.

35 Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y similares.

(Etapa 2-1-9)

40 Puede obtenerse el compuesto [19] eliminando P^w del compuesto [18] por desprotección de la amina por un método habitual. La reacción de desprotección puede realizarse por un método conocido de acuerdo con el grupo protector a emplear.

45 Por ejemplo, cuando P^w es *tert*-butoxicarbonilo, un tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y similares solamente necesita realizarse en un disolvente.

50 Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen disolventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter y similares; disolventes de hidrocarburo tales como tolueno, hexano, xileno y similares; disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo y similares; disolventes de éster tales como acetato de etilo y similares y disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y similares.

(Etapa 2-1-10)

55 Puede obtenerse el compuesto [21] por una reacción de formación de enlace amida habitual, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto [19] con el compuesto [20] en un disolvente en presencia de un agente de condensación y un aditivo. Puede añadirse una base si fuera necesario.

60 Los ejemplos de los agentes de condensación a usar en la reacción incluyen dicitohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC·HCl), diisopropilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), difenilfosforil azida y similares.

65 Los ejemplos del aditivo a usar en la reacción incluyen 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxil-7-azabenzotriazol (HOAt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), 4-dimetilaminopiridina y similares.

Los ejemplos de la base a usar en la reacción incluyen bases orgánicas tales como piridina, trietilamina y similares.

Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen disolventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter y similares; disolventes de hidrocarburo tales como tolueno, hexano, xileno y similares; disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo y similares y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, piridina y similares. Estos pueden usarse individualmente o como una mezcla de dos o más tipos de los mismos.

El compuesto [20] puede ser un producto comercialmente disponible tal como ácido ciclopentanocarboxílico y ácido 1-(trifluorometil)ciclopropan-1-carboxílico o puede obtenerse convirtiendo un producto comercialmente disponible según sea apropiado por un método bien conocido por los expertos habituales en la técnica.

(Etapa 2-1-11)

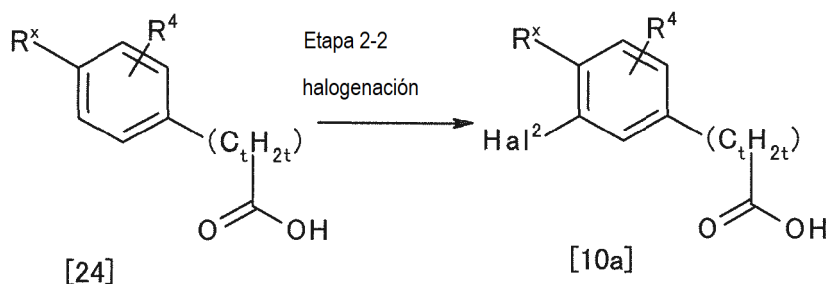
El compuesto [21] se puede indicar como compuesto [22].

Puede obtenerse el compuesto [1-a1] convirtiendo el alcoxi del compuesto [22] a hidroxilo por hidrólisis del mismo modo que en el método de producción 1-1, etapa 1-1-3.

[Método de producción 2-2]

Puede obtenerse el compuesto [10a] que es el compuesto [10] donde R¹ es alquilo C₁₋₆ o cloro por el [método de producción 2-2].

[Método de producción 2-2]



donde R^x es alquilo C₁₋₆ o cloro;

R⁴ es como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente y Hal² y t son como se define en el método de producción 2-1 mencionado anteriormente.

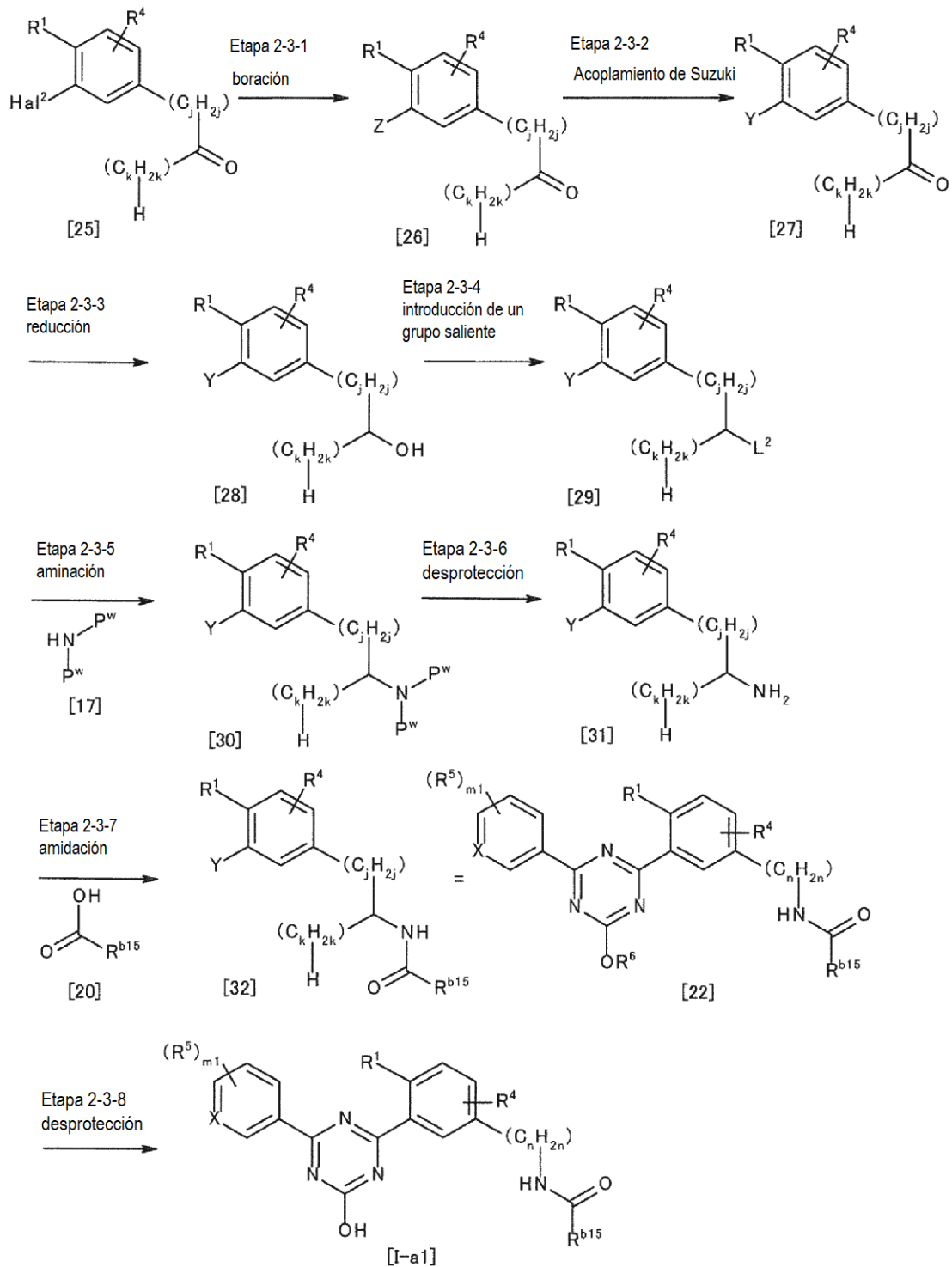
(Etapa 2-2)

Puede obtenerse el compuesto [10a] por halogenación del compuesto [24]. Por ejemplo, cuando Hal² es yodo, puede obtenerse el compuesto [10a] haciendo reaccionar el compuesto [24] con N-yodosuccinimida en un ácido a temperatura ambiente.

Los ejemplos del ácido a usar en la reacción incluyen ácido sulfúrico concentrado y similares.

El compuesto [24] puede ser un producto comercialmente disponible tal como ácido 4-clorofenilacético, ácido 3-(4-clorofenil)propiónico, ácido 4-(4-clorofenil)butanoico, ácido 4-metilfenilacético y ácido 2-(4-metilfenil)propiónico o puede obtenerse convirtiendo un producto comercialmente disponible según sea apropiado por un método bien conocido por los expertos habituales en la técnica.

[Método de producción 2-3]



donde cada uno de j y k es 0, 1, 2 o 3, $j+k=n-1$;

R^1 , R^4 , R^5 , R^{b15} y n son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente,

5 Z es como se define en el método de producción 1-1 mencionado anteriormente y Hal^2 , Y , P^w y L^2 son como se definen en el método de producción 2-1 mencionado anteriormente.

(Etapa 2-3-1)

10 Puede obtenerse el compuesto [26] borando el compuesto [25] del mismo modo que en el método de producción 1-2, Etapa 1-2.

El compuesto [25] puede ser un producto comercialmente disponible tal como 1-(3-bromo-4-clorofenil)propan-1-ona y 1-(3-bromo-4-clorofenil)butan-1-ona o puede obtenerse convirtiendo un producto comercialmente disponible según sea apropiado por un método bien conocido por los expertos habituales en la técnica.

5 (Etapa 2-3-2)

Puede obtenerse el compuesto [27] por reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto [3] y el compuesto [26] del mismo modo que en el método de producción 1-1, etapa 1-1-2.

10 (Etapa 2-3-3)

Puede obtenerse el compuesto [28] convirtiendo el carboxi del compuesto [27] a hidroxil mediante reducción. Por ejemplo, puede obtenerse el compuesto [28] haciendo reaccionar el compuesto [27] con un agente reductor en un disolvente enfriado en hielo hasta temperatura ambiente.

15

Los ejemplos del agente reductor a usar en la reacción incluyen borohidruro sódico y similares.

Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen metanol, etanol, 2-propanol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter y similares.

20

(Etapa 2-3-4)

Puede obtenerse el compuesto [29] convirtiendo el hidroxil del compuesto [28] al grupo saliente L² del mismo modo que en el método de producción 2-1, etapa 2-1-7.

25

(Etapa 2-3-5)

Puede obtenerse el compuesto [30] haciendo reaccionar el compuesto [29] con el compuesto [17] del mismo modo que en el método de producción 2-1, etapa 2-1-8.

30

(Etapa 2-3-6)

Puede obtenerse el compuesto [31] eliminando P^w del compuesto [30] del mismo modo que en el método de producción 2-1, etapa 2-1-9.

35

(Etapa 2-3-7)

Puede obtenerse el compuesto [32] haciendo reaccionar el compuesto [31] con el compuesto [20] del mismo modo que en el método de producción 2-1, etapa 2-1-10.

40

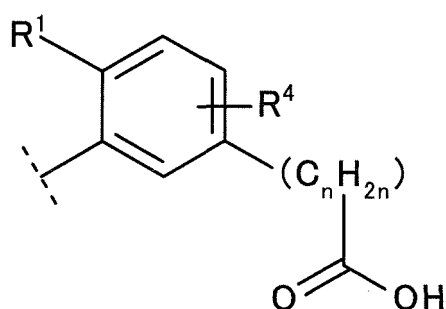
(Etapa 2-3-8)

El compuesto [32] se puede indicar como compuesto [22].

45 Puede obtenerse el compuesto [I-a1] convirtiendo el alcoxi del compuesto [22] a hidroxil por hidrólisis del mismo modo que en el método de producción 1-1, etapa 1-1-3.

En el método de producción 2-1, el compuesto [I-a2], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula

50

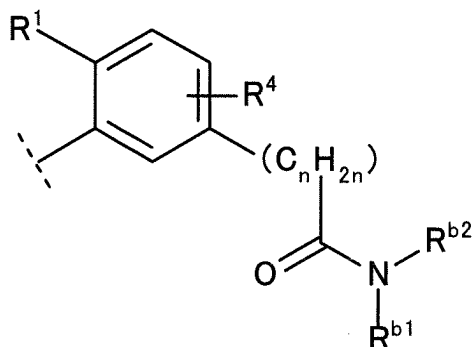


en la que R¹, R⁴ y n son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente, puede obtenerse sometiendo el compuesto [9] a las reacciones de la etapa 2-1-4, etapa 2-1-5 y etapa 2-1-11.

55

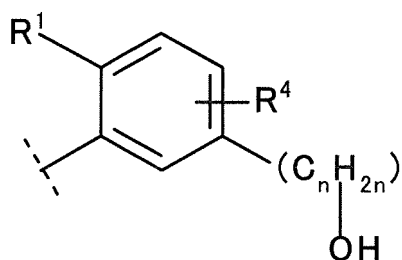
En el método de producción 2-1, la reacción de formación de enlace amida se realiza usando el compuesto [10] y $\text{HNR}^{\text{b1}}\text{R}^{\text{b2}}$ tal como dimetilamina, *tert*-butilamina y similares y del mismo modo que en la etapa 2-1-10. Posteriormente, el producto resultante se somete a las reacciones de la etapa 2-1-4, etapa 2-1-5 y etapa 2-1-11, por lo que el compuesto [I-a3], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula

5



en la que R^1 , R^4 , R^{b1} , R^{b2} y n son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente, puede obtenerse.

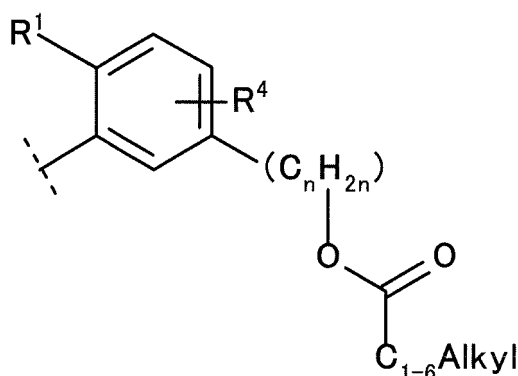
10 En el método de producción 2-1, el compuesto [I-a4], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula



15 en la que R^1 , R^4 y n son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente, puede obtenerse sometiendo el compuesto [15] a la reacción de la etapa 2-1-11.

En el método de producción 2-1, la reacción de la etapa 2-1-11 se realiza usando el compuesto [15]. Posteriormente, el producto resultante se hace reaccionar con un anhídrido alquil C_{1-6} -carboxílico tal como anhídrido acético, anhídrido propiónico y similares, por lo que el compuesto [I-a5], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula

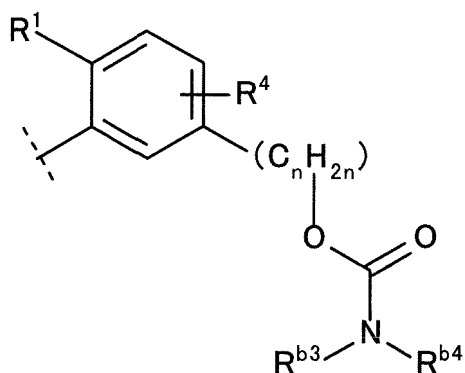
20



25 en la que R^1 , R^4 y n son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente y alquilo C_{1-6} es como se define en el método de producción 2-1 mencionado anteriormente, puede obtenerse.

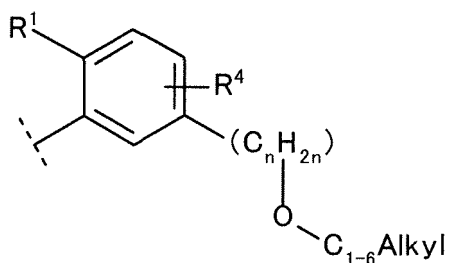
En el método de producción 2-1, el compuesto [15] se hace reaccionar con $\text{ClC}(\text{O})\text{NR}^{\text{b3}}\text{R}^{\text{b4}}$ tal como cloruro de dimetilcarbamoilo, cloruro de dietilcarbamoilo y similares en presencia de una base. Posteriormente, el producto resultante se somete a la reacción de la etapa 2-1-11, por lo que el compuesto [I-a6], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula

30



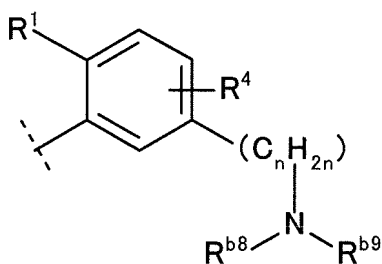
en la que R^1 , R^4 , R^{b3} , R^{b4} y n son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente, puede obtenerse.

- 5 En el método de producción 2-1, el compuesto [15] se somete a una reacción de alquilación usando hidruro sódico y un haluro de alquilo C_{1-6} . Posteriormente, el producto resultante se somete a la reacción de la etapa 2-1-11, por lo que el compuesto [I-a7], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula



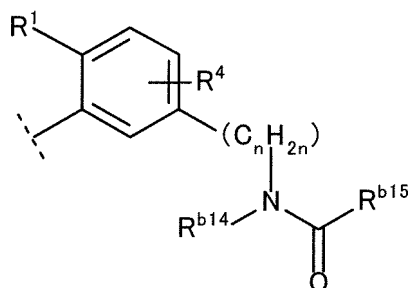
- 10 en la que R^1 , R^4 y n son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente y alquilo C_{1-6} es como se define en el método de producción 2-1 mencionado anteriormente, puede obtenerse.

- 15 En el método de producción 2-1, el compuesto [16] se somete a una reacción de aminación usando $HNR^{b8}R^{b9}$ tal como dimetilamina, dietilamina y similares. Posteriormente, el producto resultante se somete a la reacción de la etapa 2-1-11, por lo que el compuesto [I-a8], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula



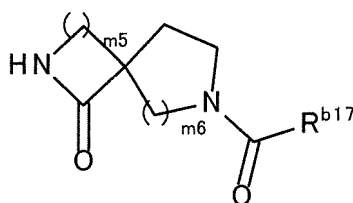
- 20 en la que R^1 , R^4 , R^{b8} , R^{b9} y n son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente, puede obtenerse.

- 25 En el método de producción 2-1, el compuesto [16] se hace reaccionar usando hidruro sódico y $HNR^{b14}C(O)R^{b15}$ tal como N-metilacetamida, 2-pirrolidinona y similares. Posteriormente, el producto resultante se somete a la reacción de la etapa 2-1-11, por lo que el compuesto [I-a9], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula

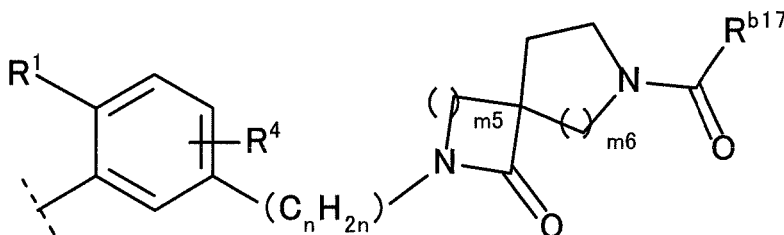


en la que R^1 , R^4 , R^{b14} , R^{b15} y n son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente, puede obtenerse.

- 5 En el método de producción 2-1, el compuesto [16] se hace reaccionar usando hidruro sódico y el compuesto [33] representado por la fórmula



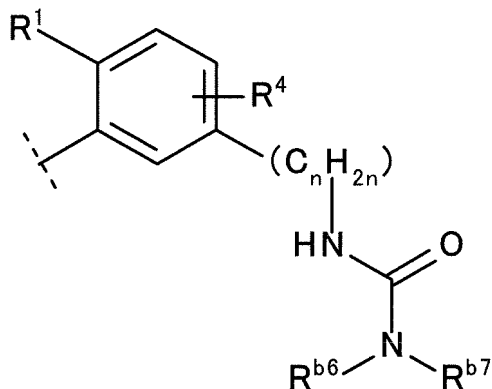
- 10 en la que R^{b17} , m_5 y m_6 son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente. Posteriormente, el producto resultante se somete a la reacción de la etapa 2-1-11, por lo que el compuesto [I-a10], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula



- 15 en la que R^1 , R^4 , R^{b17} , n , m_5 y m_6 son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente, puede obtenerse.

En el método de producción 2-1, el compuesto [19] se hace reaccionar con $\text{ClC(O)NR}^{b6}\text{R}^{b7}$ tal como cloruro de dimetil carbamoilo, cloruro de dietilcarbamoilo y similares en presencia de una base. Posteriormente, el producto resultante se somete a la reacción de la etapa 2-1-11, por lo que el compuesto [I-a11], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula

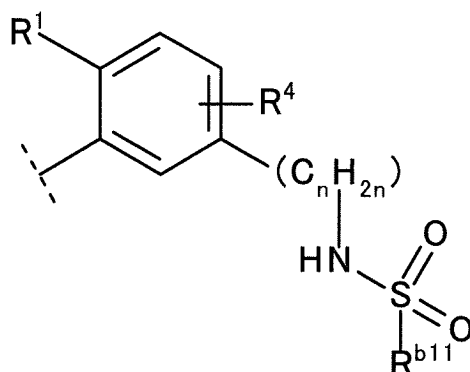
- 20



- 25 en la que R^1 , R^4 , R^{b6} , R^{b7} y n son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente, puede obtenerse.

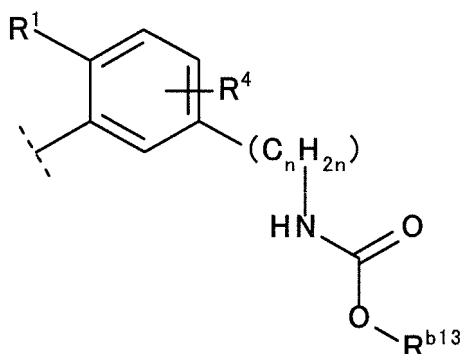
En el método de producción 2-1, el compuesto [19] se hace reaccionar con $\text{R}^{b11}\text{S(O)}_2\text{Cl}$ tal como cloruro de metanosulfonilo y similares en presencia de una base. Posteriormente, el producto resultante se somete a la reacción

de la etapa 2-1-11, por lo que el compuesto [I-a12], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula



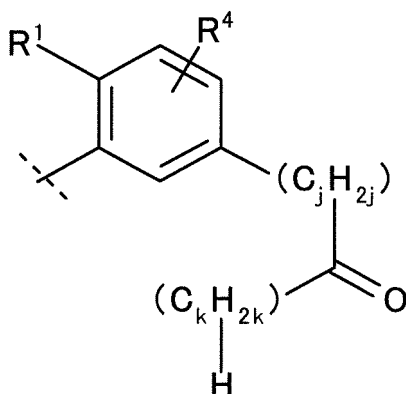
5 en la que R^1 , R^4 , R^{b11} y n son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente, puede obtenerse.

En el método de producción 2-1, el compuesto [19] se hace reaccionar con $R^{b13}OC(O)Cl$ tal como cloroformiato de etilo y similares en presencia de una base. Posteriormente, el producto resultante se somete a la reacción de la etapa 2-1-11, por lo que el compuesto [I-a13], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula



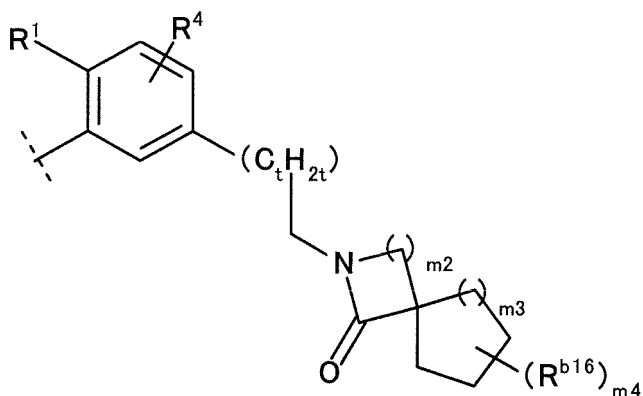
15 en la que R^1 , R^4 , R^{b13} y n son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente, puede obtenerse.

En el método de producción 2-3, el compuesto [I-a14], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula



20 donde R^1 y R^4 son como se definen en la fórmula [I] mencionada anteriormente, j y k son como se definen en el método de producción 2-2 mencionado anteriormente, puede obtenerse sometiendo el compuesto [27] a la reacción de la etapa 2-3-8.

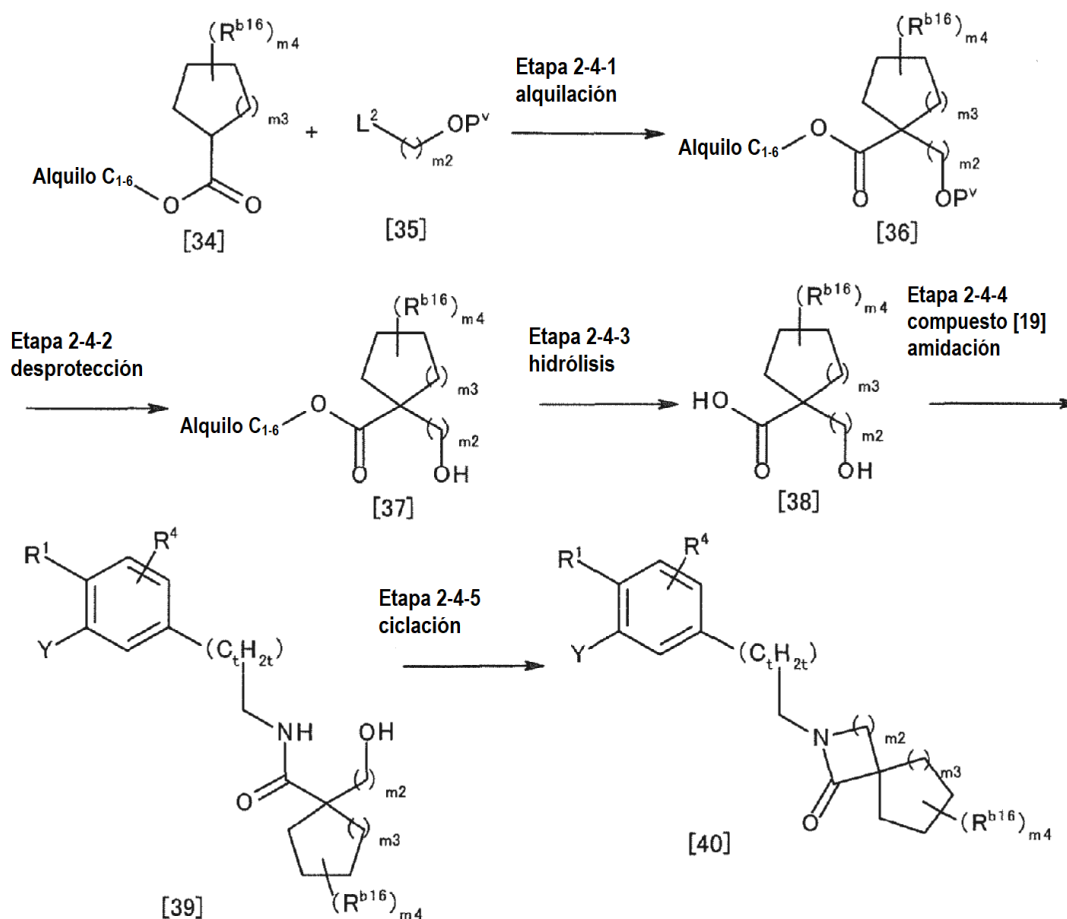
25 Por el método de producción 2-4, el compuesto [I-a15], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula



en la que R^1 , R^4 , R^{b16} , m_2 , m_3 y m_4 son como se define en el método de producción 2-1 mencionado anteriormente, puede obtenerse.

5

[Método de producción 2-4]



10 en la que R^1 , R^4 , R^{b16} , m_2 , m_3 y m_4 son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente y alquilo C_{1-6} , L^2 , P^v , t e Y son como se definen en el método de producción 2-1 mencionado anteriormente.

(Etapa 2-4-1)

15 Puede obtenerse el compuesto [36] haciendo reaccionar el compuesto [34] con el compuesto [35] en un disolvente en presencia de una base.

Los ejemplos de la base a usar en la reacción incluyen, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio y bases similares.

Los ejemplos de los disolventes a usar en la reacción incluyen disolventes de éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter y similares; disolventes de hidrocarburo tales como tolueno, hexano, xileno y similares y disolventes mezclados de los mismos.

5 El compuesto [35] puede ser un producto comercialmente disponible tal como bencil clorometil éter o puede obtenerse convirtiendo un producto comercialmente disponible según sea apropiado por un método bien conocido por los expertos habituales en la técnica.

(Etapa 2-4-2)

10 Puede obtenerse el compuesto [37] eliminando P^v del compuesto [36] del mismo modo que en el método de producción 2-1, etapa 2-1-6.

(Etapa 2-4-3)

15 Puede obtenerse el compuesto [38] convirtiendo el éster del compuesto [37] a carboxi por hidrólisis del mismo modo que en el método de producción 2-1, etapa 2-1-1.

(Etapa 2-4-4)

20 Puede obtenerse el compuesto [39] haciendo reaccionar el compuesto [38] con el compuesto [19] en un disolvente en presencia de un agente de condensación y un aditivo del mismo modo que en el método de producción 2-1, etapa 2-1-10.

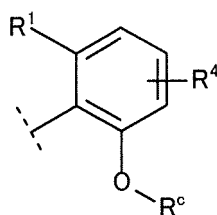
25 (Etapa 2-4-5)

Puede obtenerse el compuesto [40] por ciclación del compuesto [39] por reacción de Mitsunobu intramolecular. Por ejemplo, puede obtenerse el compuesto [40] haciendo reaccionar el compuesto [39] con un diéster de ácido azodicarboxílico (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo), etc.) en un disolvente en presencia de una fosfina tal como trifenilfosfina, tributilfosfina y similares.

Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, metil éter de ciclopentilo, tolueno, N,N-dimetilformamida y similares. Estos pueden usarse individualmente o como una mezcla de dos o más tipos de los mismos.

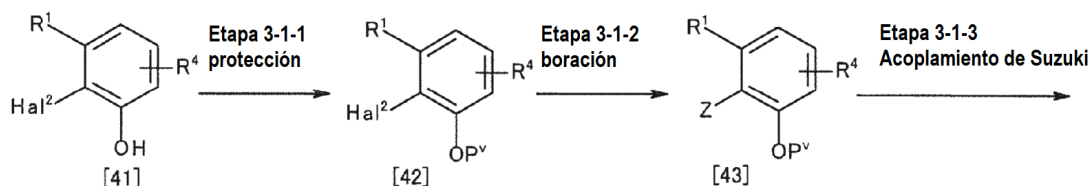
35 [Método de producción 3-1]

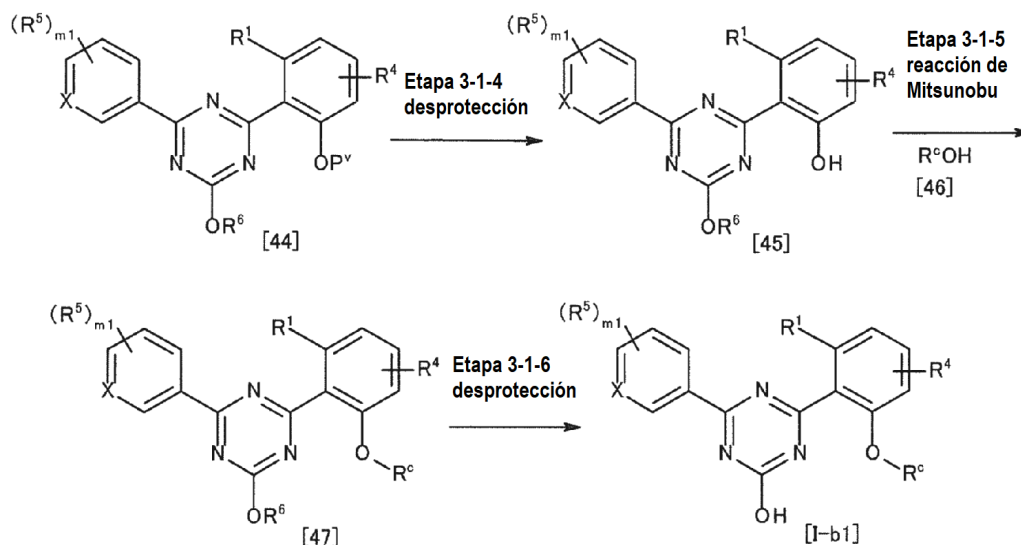
Otro método para convertir de forma apropiada el sustituyente del anillo Cy es, por ejemplo, el método de producción 3-1 para obtener el compuesto [I-b1], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula



45 en la que R¹, R⁴ y R^c son como se definen en la fórmula [I] mencionada anteriormente.

[Método de producción 3-1]





en la que R^1 , R^4 , R^5 , R^c , $m1$ y X son como se definen en la fórmula [I] mencionada anteriormente, Z es como se define en el método de producción 1-1 mencionado anteriormente y Hal^2 y P^V son como se definen en el método de producción

5

(Etapa 3-1-1)

Puede obtenerse el compuesto [42] protegiendo el grupo hidroxilo del compuesto [41] del mismo modo que en el método de producción 2-1, etapa 2-1-3.

10

El compuesto [41] puede ser un producto comercialmente disponible tal como 2-bromo-3-metilfenol o puede obtenerse convirtiendo un producto comercialmente disponible según sea apropiado por un método bien conocido por los expertos habituales en la técnica.

15

(Etapa 3-1-2)

Puede obtenerse el compuesto [43] borando el compuesto [42] del mismo modo que en el método de producción 1-3, Etapa 1-3.

20

(Etapa 3-1-3)

Puede obtenerse el compuesto [44] por reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto [3] y el compuesto [43] del mismo modo que en el método de producción 1-1, etapa 1-1-2.

25

(Etapa 3-1-4)

Puede obtenerse el compuesto [45] eliminando P^V del compuesto [44] del mismo modo que en el método de producción 2-1, etapa 2-1-6.

30

(Etapa 3-1-5)

Puede obtenerse el compuesto [47] por la reacción de Mitsunobu del compuesto [45] y el compuesto [46]. Por ejemplo, puede obtenerse el compuesto [47] haciendo reaccionar el compuesto [45] con el compuesto [46] en un disolvente en presencia de un diéster de ácido azodicarboxílico (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo), etc.) y una fosfina tal como trifenilfosfina, tributilfosfina y similares.

35

Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, metil éter de ciclopentilo, tolueno, N,N-dimetilformamida y similares. Estos pueden usarse individualmente o como una mezcla de dos o más tipos de los mismos.

40

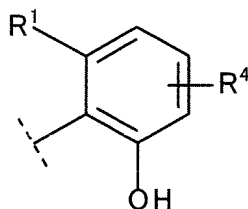
El compuesto [46] puede ser un producto comercialmente disponible tal como alcohol bencílico, 2-piridinametanol y similares o puede obtenerse convirtiendo un producto comercialmente disponible según sea apropiado por un método bien conocido por los expertos habituales en la técnica.

45

(Etapa 3-1-6)

Puede obtenerse el compuesto [I-b1] convirtiendo el alcoxi del compuesto [47] a hidroxilo por hidrólisis del mismo modo que en el método de producción 1-1, etapa 1-1-3.

- 5 En el método de producción 3-1, por ejemplo, el compuesto [I-b2], que es un compuesto representado por la fórmula [I] donde el anillo Cy es la fórmula

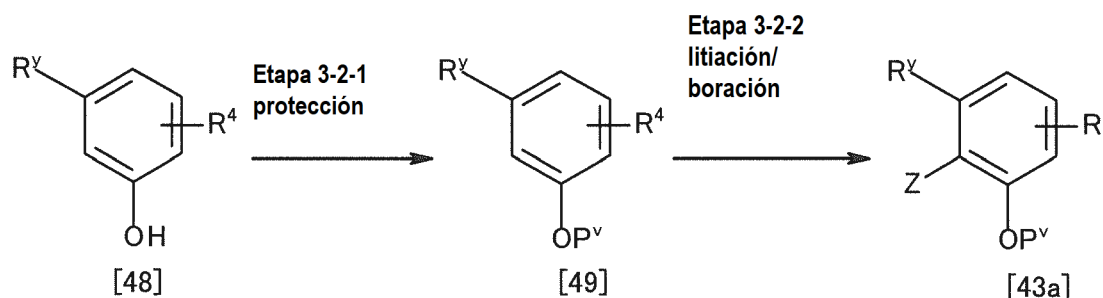


- 10 donde R¹ y R⁴ son como se definen en la fórmula [I] mencionada anteriormente, puede obtenerse sometiendo el compuesto [45] a la reacción de la etapa 3-1-6.

[Método de producción 3-2]

- 15 El compuesto [43a], que es el compuesto [43] en el que R¹ es cloro o trifluorometilo, también puede obtenerse por el [método de producción 3-2].

[Método de producción 3-2]

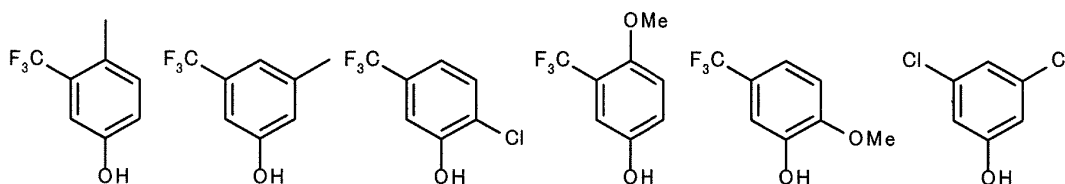


- 20 donde R^y es cloro o trifluorometilo;
 25 R⁴ es como se ha mencionado en la fórmula [I] mencionada anteriormente, Z es como se define en el método de producción 1-1 mencionado anteriormente y P^v es como se define en el método de producción 2-1 mencionado anteriormente.

(Etapa 3-2-1)

- 30 Puede obtenerse el compuesto [49] protegiendo el grupo hidroxilo del compuesto [48] del mismo modo que en el método de producción 2-1, etapa 2-1-3.

- 35 En una realización, el compuesto [48] puede ser un producto comercialmente disponible tal como los mostrados a continuación o puede obtenerse convirtiendo un producto comercialmente disponible según sea apropiado por un método bien conocido por los expertos habituales en la técnica.



(Etapa 3-2-2)

- 40 Puede obtenerse el compuesto [43a] haciendo reaccionar el compuesto [49] con un compuesto de boro en un disolvente en presencia de una base. Por ejemplo, puede obtenerse el compuesto [43a] añadiendo una base al compuesto [49] en un disolvente a -78 °C hasta temperatura ambiente y haciendo reaccionar el producto resultante

con un reactivo de boro a -78 °C hasta temperatura ambiente.

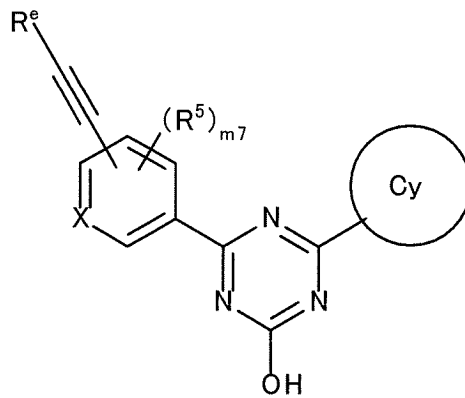
Los ejemplos de la base a usar en la reacción incluyen n-butillitio, sec-butillitio y similares.

- 5 Los ejemplos del reactivo de boro a usar en la reacción incluyen 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, borato de trimetilo y similares.

Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter y similares.

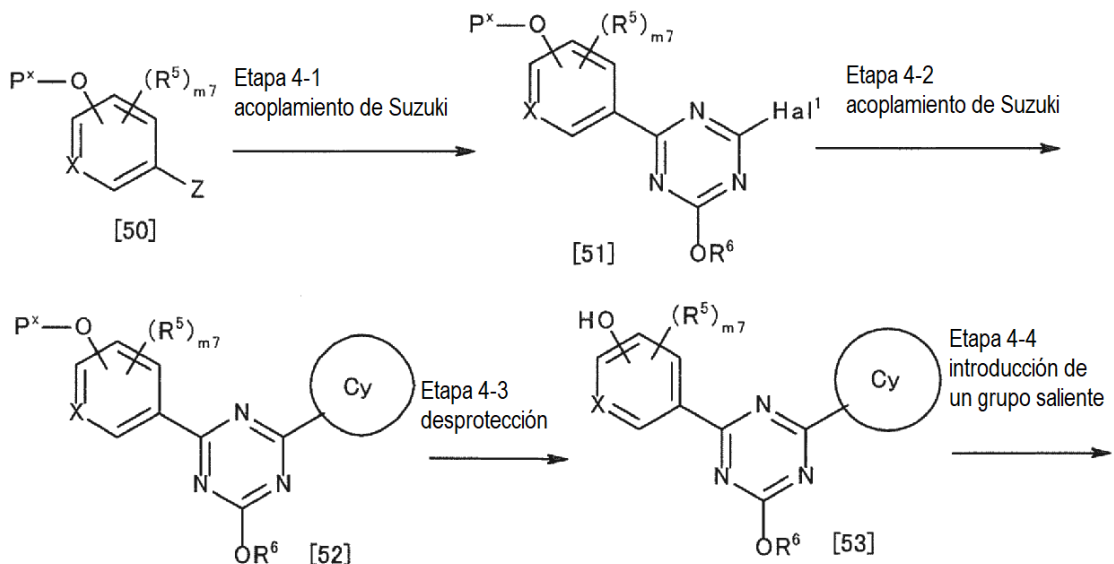
10 [Método de producción 4]

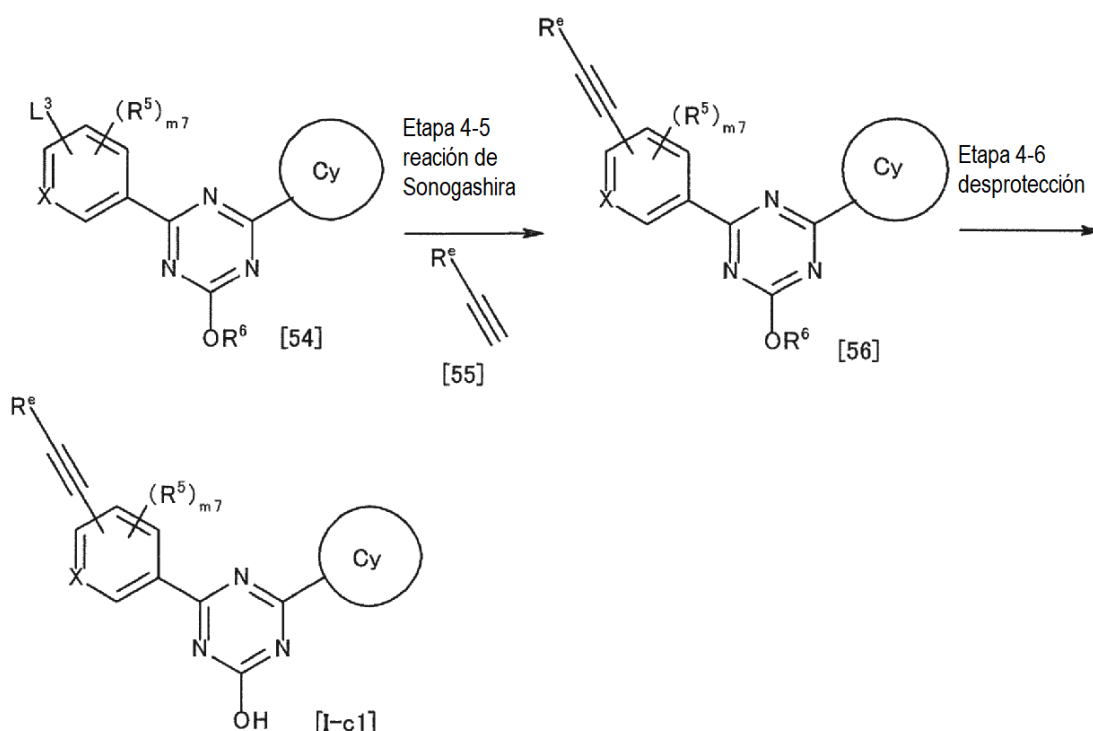
Por ejemplo, el compuesto [I-c1] de la fórmula



15 en la que R^5 , R^e , X y Cy son como se definen en la fórmula [I] mencionada anteriormente, $m7$ es 0, 1 o 2 y cuando $m7$ es 2, cada R^5 se selecciona independientemente, puede obtenerse convirtiendo de forma apropiada el sustituyente de compuesto [2].

20 [Método de producción 4]





donde L^3 es un grupo saliente tal como trifluorometanosulfoniloxy y similares;

P^x es un grupo protector de hidroxilo tal como bencilo y similares;

5 R^5 , R^6 , R^e , X y Cy son como se definen en la fórmula [I] mencionada anteriormente, Hal^1 y Z son como se definen en el método de producción 1-1 mencionado anteriormente y $m7$ es como se define en la fórmula [I-A] mencionada anteriormente.

(Etapa 4-1)

10 Puede obtenerse el compuesto [51] por reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto [1] y el compuesto [50] del mismo modo que en el método de producción 1-1, etapa 1-1-1.

15 El compuesto [50] puede ser un producto comercialmente disponible tal como ácido 4-(benciloxi)fenilborónico o puede obtenerse convirtiendo un producto comercialmente disponible según sea apropiado por un método bien conocido por los expertos habituales en la técnica.

(Etapa 4-2)

20 Puede obtenerse el compuesto [52] por reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto [4] y el compuesto [51] del mismo modo que en el método de producción 1-1, etapa 1-1-2.

(Etapa 4-3)

25 Puede obtenerse el compuesto [53] eliminando el grupo protector de fenol P^x del compuesto [52]. La desprotección puede llevarse a cabo por un método conocido de acuerdo con el grupo protector a emplear.

30 Por ejemplo, cuando P^x es bencilo, el compuesto [52] solo necesita someterse a una reacción de hidrogenación en un disolvente individual o mezclado de tetrahidrofurano, acetato de etilo, etanol, metanol, agua y similares en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono, platino sobre carbono y similares.

(Etapa 4-4)

35 Puede obtenerse el compuesto [54] convirtiendo el hidroxilo a un grupo saliente L^3 . Por ejemplo, cuando el grupo saliente es trifluorometanosulfoniloxy, puede obtenerse el compuesto [54] haciendo reaccionar el compuesto [53] con anhídrido trifluorometanosulfónico, N-fenil bis(trifluorometanosulfonimida) y similares en un disolvente en presencia de una base desde enfriamiento en hielo hasta temperatura ambiente.

40 Los ejemplos de la base a usar en la reacción incluyen bases orgánicas tales como piridina, 2,6-lutidina, trietilamina y similares; bases inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de cesio, hidruro de sodio,

etc.) y similares.

Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen disolventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter y similares; disolventes de hidrocarburo tales como tolueno, hexano, xileno y similares; disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo y similares; disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, piridina y similares, y similares. Estos pueden usarse individualmente o como una mezcla de dos o más tipos de los mismos.

(Etapa 4-5)

Puede obtenerse el compuesto [56] por la reacción de Sonogashira del compuesto [54] y el compuesto [55]. Por ejemplo, puede obtenerse el compuesto [56] haciendo reaccionar el compuesto [54] con el compuesto [55] en un disolvente preferentemente con calentamiento en presencia de una base, un catalizador de paladio y un catalizador de cobre.

Los ejemplos del catalizador de paladio a usar en la reacción incluyen acetato de paladio, tetraquis trifenilfosfinapaladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, (bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio, complejo de cloruro de metileno y dicloruro y similares.

Los ejemplos del catalizador de cobre a usar en la reacción incluyen yoduro de cobre, bromuro de cobre y similares.

Los ejemplos de la base a usar en la reacción incluyen dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, N-etildisopropilamina y similares.

Los ejemplos del disolvente a usar en la reacción incluyen disolventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter y similares; disolventes de hidrocarburo tales como tolueno, hexano, xileno y similares y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, piridina y similares. Estos pueden usarse individualmente o como una mezcla de dos o más tipos de los mismos.

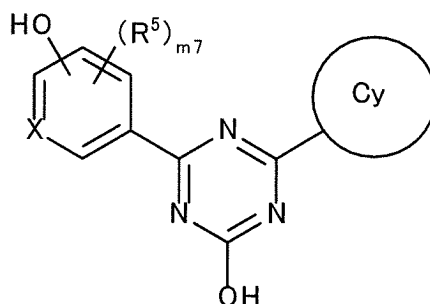
El compuesto [55] puede ser un producto comercialmente disponible tal como ciclohexilacetileno, 2-etinilpiridina y similares o puede obtenerse convirtiendo un producto comercialmente disponible según sea apropiado por un método bien conocido por los expertos habituales en la técnica.

Con respecto a la reacción de acoplamiento de Sonogashira, por ejemplo, se conoce el siguiente artículo de revisión (NAJERA, C *et al.* The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. Chem Rev. 2007, Vol. 107, páginas 874-922.).

(Etapa 4-6)

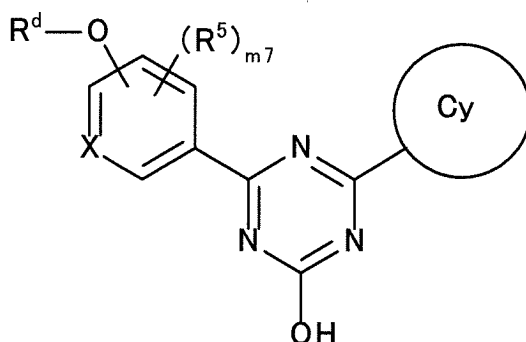
Puede obtenerse el compuesto [I-c1] convirtiendo el alcoxi del compuesto [56] a hidroxil por hidrólisis del mismo modo que en el método de producción 1-1, etapa 1-1-3.

En el método de producción 4, el compuesto [I-c2] de la fórmula



en la que R⁵, X y Cy son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente y m7 es como se define en la fórmula [I-A] mencionada anteriormente, puede obtenerse sometiendo el compuesto [53] a la reacción de la Etapa 4-6.

En el método de producción 4, el compuesto [I-c3] de la fórmula

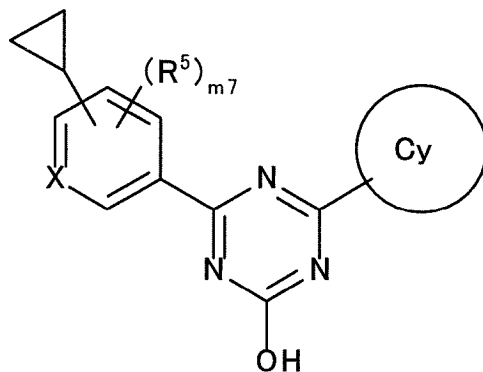


5 en la que R^5 , R^d , X y Cy son como se define en la fórmula [I] mencionada anteriormente y $m7$ es como se define en la fórmula [I-A] mencionada anteriormente, puede obtenerse por la reacción de Mitsunobu del compuesto [53] y R^dOH tal como ciclohexilmetanol y similares del mismo modo que en el método de producción 3-1, etapa 3-1-5 y sometiendo el producto resultante a la reacción de la etapa 4-6.

10 En el método de producción 4, la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto [54] y el compuesto [57] de la fórmula

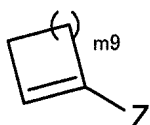


15 donde Z es como se define en el método de producción 1-1 mencionado anteriormente, se realiza del mismo modo que en el método de producción 1-1, etapa 1-1-2. El producto resultante se somete a la reacción de la etapa 4-6, por lo que el compuesto [I-c4] de la fórmula



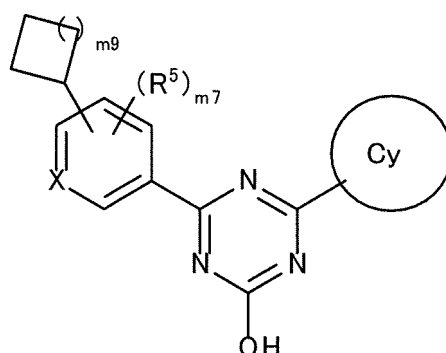
20 en la que R^5 , X y Cy son como se definen en la fórmula [I] mencionada anteriormente y $m7$ es como se define en la fórmula [I-A] mencionada anteriormente, puede obtenerse.

En el método de producción 4, la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto [54] y el compuesto [58] de la fórmula



25 donde $m9$ es 1, 2, 3 o 4 y Z es como se define en el método de producción 1-1 mencionado anteriormente, se realiza del mismo modo que en el método de producción 1-1, etapa 1-1-2. Después de la reducción de la olefina del producto resultante, el producto obtenido se somete a la reacción de la etapa 4-6, por lo que el compuesto [I-c5] de la fórmula

30



5 donde m_9 es como se ha definido anteriormente, m_7 es como se ha definido en la fórmula [I-A] mencionada anteriormente y R^5 , X y Cy son como se definen en la fórmula [I] mencionada anteriormente, puede obtenerse. Para la reacción de reducción de la olefina, por ejemplo, una reacción de hidrogenación, solo necesita realizarse en un disolvente individual o mezclado de tetrahidrofurano, acetato de etilo, etanol, metanol, agua y similares en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o platino sobre carbono y similares.

Ejemplos

10 La presente invención se explica con más detalle a continuación con referencia a los ejemplos y ejemplos experimentales, que no deben interpretarse como limitativos.

15 Las abreviaturas de los ejemplos son como siguen.

WSC·HCl: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida clorhidrato

HOBT·H₂O: 1-hidroxi-1H-benzotriazol monohidrato

DMSO: dimetilsulfóxido

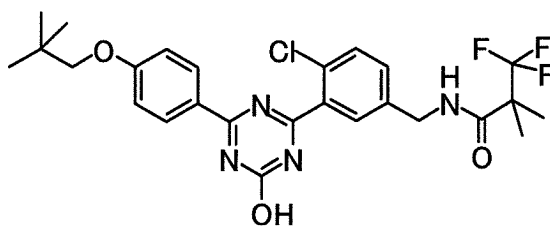
M: mol/l

20

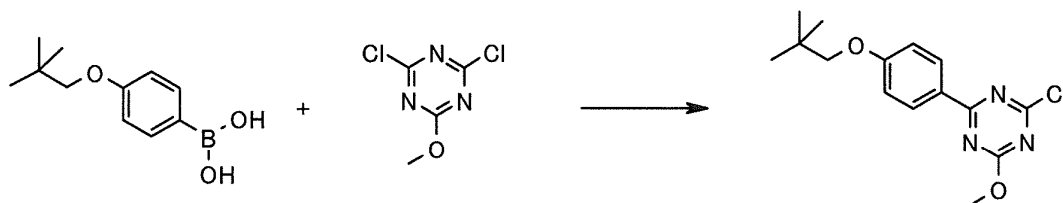
[Ejemplo de producción 1]

25 Síntesis de N-(4-cloro-3-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n. 1-86)

25



(1) 2-cloro-4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-6-metoxi-1,3,5-triazina

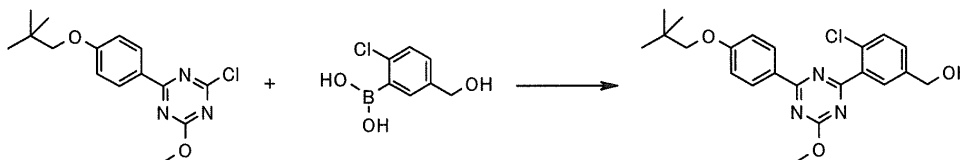


30

35 En atmósfera de argón, se agitó a 100 °C durante 3,5 h una suspensión de ácido 4-(2,2-dimetilpropoxi)fenilborónico (2,0 g, 9,6 mmol), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (3,5 g, 19 mmol), aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (1,1 g, 0,96 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato sódico (14 ml, 29 mmol) en tolueno (20 ml). A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se dividió. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=19/1 - 4/1) para dar el compuesto del título (2,3 g, rendimiento del 77 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,06 (9H, s), 3,68 (2H, s), 4,14 (3H, s), 6,94-7,02 (2H, m), 8,42-8,46 (2H, m).

(2) (4-cloro-3-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il}fenil)metanol



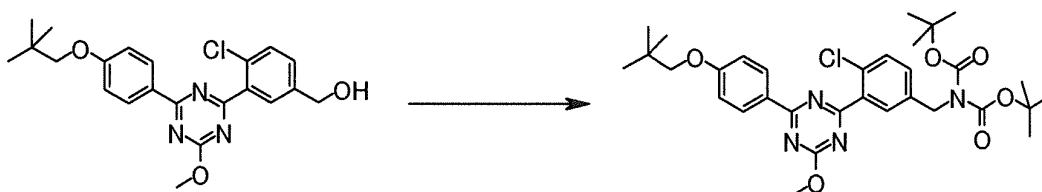
5

En atmósfera de argón, una suspensión de 2-cloro-4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-6-metoxi-1,3,5-triazina (2,3 g, 7,4 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (1,7 g, 8,9 mmol), aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,61 g, 0,74 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato sódico (15 ml, 30 mmol) en 1,4-dioxano (23 ml) se agitó a 100°C durante 1,5 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se dividió. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=4/1 - 1/1) para dar el compuesto del título (1,3 g, rendimiento del 43 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,06 (9H, s), 1,75 (1H, t, J = 5,9 Hz), 3,69 (2H, s), 4,19 (3H, s), 4,77 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,52-8,58 (2H, m).

(3) N-(4-cloro-3-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-N-(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo

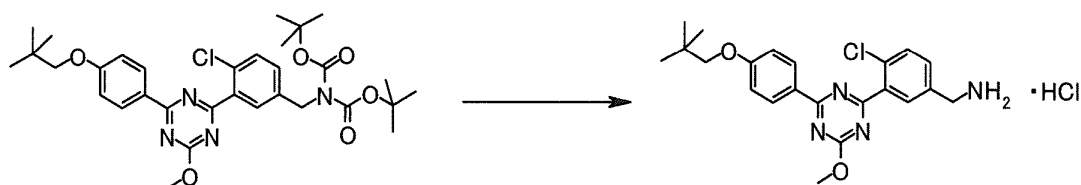
20



En atmósfera de argón, a una solución de (4-cloro-3-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il}fenil)metanol (1,3 g, 3,2 mmol), obtenido en el punto (2) mencionado anteriormente, y trietilamina (0,58 ml, 4,2 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,29 ml, 3,8 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 0,5 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en N,N-dimetilformamida (13 ml) se le añadió carbonato de cesio (3,1 g, 9,5 mmol) y di-*tert*-butiliminodicarboxilato (0,83 g, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=9/1 - 7/3) para dar el compuesto del título (1,6 g, rendimiento del 82 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,06 (9H, s), 1,48 (18H, s), 3,69 (2H, s), 4,18 (3H, s), 4,83 (2H, s), 6,96-7,01 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,51-8,57 (2H, m).

(4) Clorhidrato de 4-cloro-3-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il}bencilamina

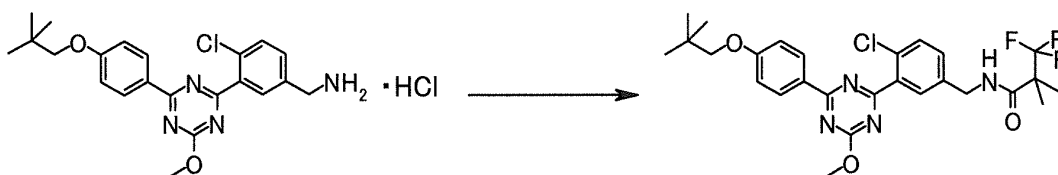


40

En atmósfera de argón, a una solución de N-(4-cloro-3-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-N-(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo (1,3 g, 2,2 mmol), obtenido en el punto (3) mencionado anteriormente, en 1,4-dioxano (2,8 ml) se le añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (11 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h. El sólido se recogió por filtración a partir de la suspensión y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,97 g, rendimiento del 99 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,03 (9H, s), 3,76 (2H, s), 4,10-4,18 (2H, m), 4,14 (3H, s), 7,11-7,17 (2H, m), 7,72 (2H, d, J = 0,9 Hz), 8,13 (1H, s a), 8,40-8,58 (5H, m).

(5) N-(4-cloro-3-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida

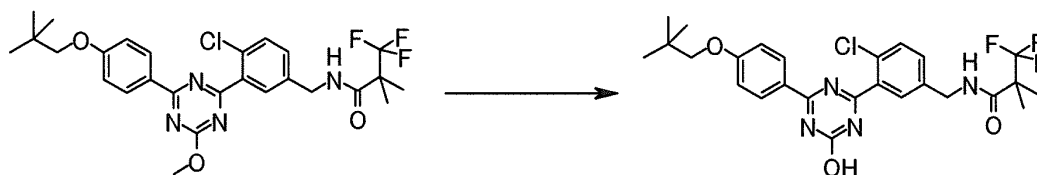


5

En atmósfera de argón, a una solución de clorhidrato de 4-cloro-3-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il}bencilamina (0,97 g, 2,2 mmol), obtenida en el punto (4) mencionado anteriormente, y ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (0,41 g, 2,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió HOBt·H₂O (0,43 g, 2,8 mmol), WSC·HCl (2,8 g, 2,8 mmol) y trietilamina (0,91 ml, 6,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3,5 h. Se añadieron ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (0,067 g, 0,43 mmol), HOBt·H₂O (0,066 g, 0,43 mmol) y WSC·HCl (0,082 g, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=9/1 - 7/3) para dar el compuesto del título (0,97 g, rendimiento del 81 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,07 (9H, s), 1,44 (6H, s), 3,69 (2H, s), 4,19 (3H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,22 (1H, s), 6,96-7,03 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,50-8,57 (2H, m).

(6) N-(4-cloro-3-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-86)

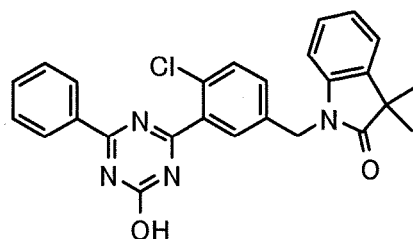


En atmósfera de argón, a una solución de N-(4-cloro-3-{4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,97 g, 1,76 mmol), obtenida en el punto (5) mencionado anteriormente, en metanol (10 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (3,5 ml, 14 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 65 °C durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 M (7,0 ml, 14 mmol) y agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,87 g, rendimiento del 92 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,02 (9H, s), 1,37 (6H, s), 3,73 (2H, s), 4,35 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,08 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,62 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,13 (1H, s).

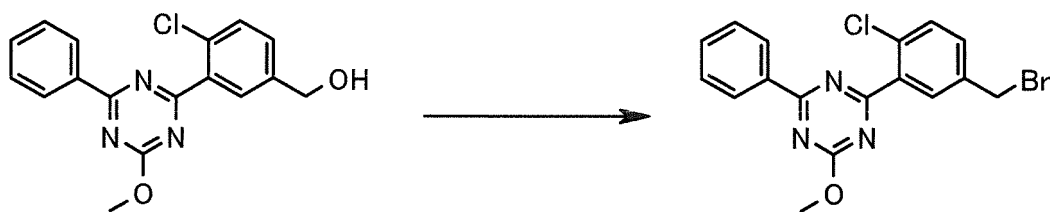
[Ejemplo de producción 2]

Síntesis de 1-[4-cloro-3-(4-hidroxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)-bencil]-3,3-dimetil-1,3-dihidroindol-2-ona (Ejemplo n.º 1-258)



40

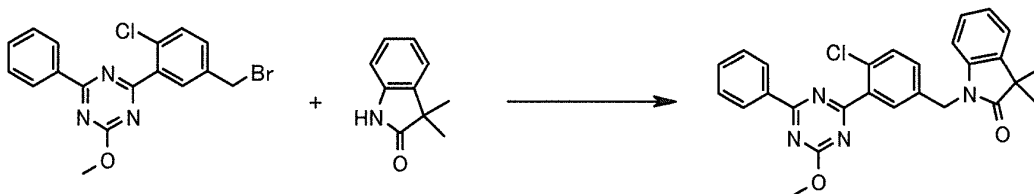
(1) 2-(5-bromometil-2-clorofenil)-4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazina



5 Mediante un método similar al del ejemplo de producción 1 (1) y (2) y usando 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico y ácido fenilborónico en lugar de ácido 4-(2,2-dimetilpropoxi)fenilborónico, se obtuvo [4-cloro-3-(4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]metanol.

En atmósfera de argón, a una solución del [4-cloro-3-(4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)fenil]metanol obtenido (0,47 g, 1,4 mmol) y trifenilfosfina (0,56 g, 2,1 mmol) en cloroformo (4,5 ml) se le añadió tetrabromuro de carbono (0,71 g, 2,1 mmol) con enfriamiento en hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=30/1 - 9/1) para dar el compuesto del título (0,49 g, rendimiento del 87 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,22 (3H, s), 4,53 (2H, s), 7,45-7,64 (5H, m), 8,06 (1H, s a), 8,57-8,63 (2H, m).

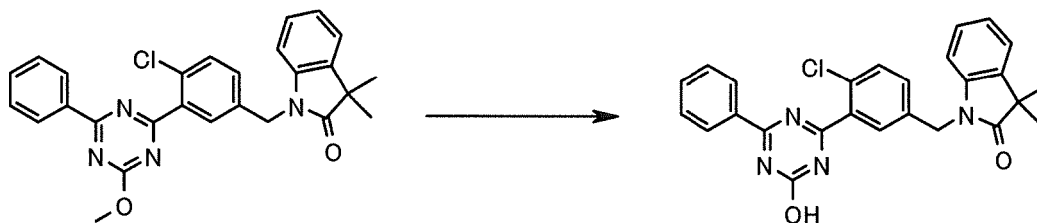
15 (2) 1-[4-cloro-3-(4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)benzil]-3,3-dimetil-1,3-dihidroindol-2-ona



20 En atmósfera de argón, a una solución de 3,3-dimetilindolin-2-ona (0,050 g, 0,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se le añadió hidruro sódico (0,012 g, dispersión oleosa al 60 % en peso) con enfriamiento en hielo. Después de agitar durante 30 min, se añadió 2-(5-bromometil-2-clorofenil)-4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazina (0,10 g, 0,26 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo y la mezcla se separó.

25 La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=7/2) para dar el compuesto del título (0,11 g, rendimiento del 89 %).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (6H, s), 4,18 (3H, s), 4,98 (2H, s), 6,72-6,76 (1H, m), 7,02-7,08 (1H, m), 7,13-7,19 (1H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,31-7,36 (1H, m), 7,46-7,53 (3H, m), 7,55-7,61 (1H, m), 8,00 (1H, s a), 8,51-8,58 (2H, m).

(3) 1-[4-cloro-3-(4-hidroxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)benzil]-3,3-dimetil-1,3-dihidroindol-2-ona (Ejemplo n.º 1-258)



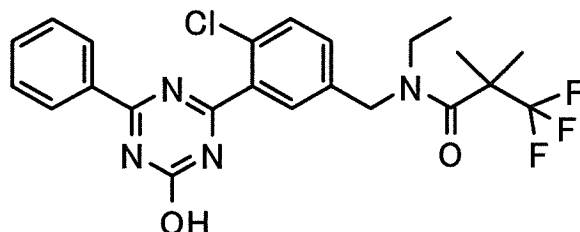
35 En atmósfera de argón, a una solución de 1-[4-cloro-3-(4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)benzil]-3,3-dimetil-1,3-dihidroindol-2-ona (0,11 g, 0,23 mmol), obtenida en el punto (2) mencionado anteriormente, en metanol (10 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,34 ml, 1,4 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa al 10 % en peso de ácido cítrico (1,4 ml) y agua (7,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,10 g, rendimiento del 96 %).
 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,34 (6H, s), 4,99 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,05 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,55 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,59-7,68 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,29 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,32 (1H, s a).

45

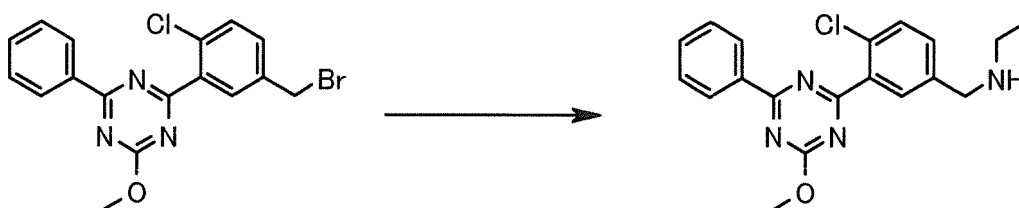
[Ejemplo de producción 3]

Síntesis de N-[4-cloro-3-(4-hidroxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)encil]-N-etil-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-263)

5



(1) [4-cloro-3-(4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)encil]etilamina



10

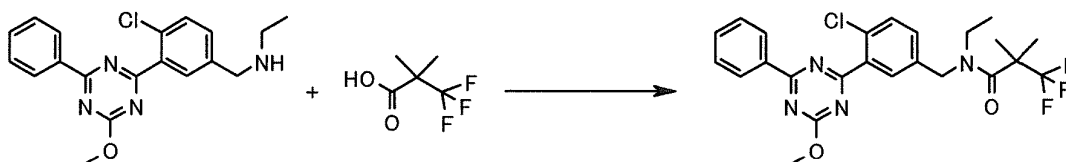
En atmósfera de argón, a 2-(5-bromometil-2-clorofenil)-4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazina (0,20 g, 0,51 mmol) obtenida del mismo modo que el ejemplo de producción 2 (1) se le añadió una solución de tetrahidrofurano de etilamina 2 M (2,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,28 g) en forma de un producto en bruto.

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,14 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,70 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,86 (2H, s), 4,22 (3H, s), 7,44 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,48-7,55 (3H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,58-8,64 (2H, m).

20

(2) N-[4-cloro-3-(4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)encil]-N-etil-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida



25

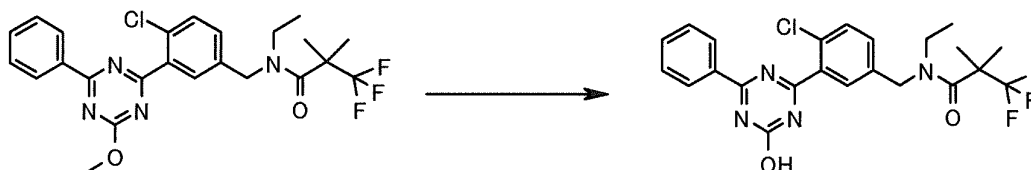
En atmósfera de argón, a una solución de [4-cloro-3-(4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)encil]etilamina (0,18 g, 0,38 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, y ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (0,12 g, 0,76 mmol) en cloroformo (2,0 ml) se le añadió WSC·HCl (0,15 g, 0,76 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,93 mg, 0,76 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=8/3) para dar el compuesto del título (0,086 g, rendimiento del 46 %).

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,20 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,55 (6H, s), 3,47 (2H, c, J = 6,9 Hz), 4,21 (3H, s), 4,71 (2H, s), 7,24-7,30 (1H, m), 7,45-7,63 (4H, m), 7,88 (1H, s a), 8,56-8,64 (2H, m).

35

(3) N-[4-cloro-3-(4-hidroxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)encil]-N-etil-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-263)



40

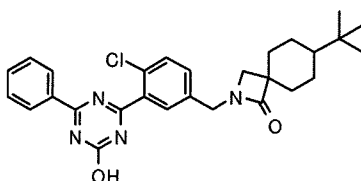
En atmósfera de argón, a una solución de N-[4-cloro-3-(4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)encil]-N-etil-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,086 g, 0,17 mmol), obtenida en el punto (2) mencionado anteriormente, en metanol (1,5 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,26 ml, 1,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se

agitó a 65 °C durante 2 h. A temperatura ambiente, se añadió solución acuosa al 10 % en peso de ácido cítrico (1,2 ml) y agua (6 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar un producto en bruto. A una suspensión del producto en bruto en acetato de etilo (1,5 ml) se le añadió n-hexano (1,5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se

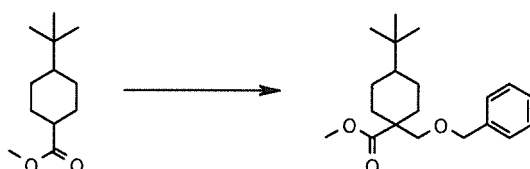
5 secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,067 g, rendimiento del 80 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,13 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,50 (6H, s), 3,42 (2H, s a), 4,66 (2H, s), 7,41 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,61-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,9 Hz), 13,33 (1H, s a).

[Ejemplo de producción 4]

10 Síntesis de 7-*tert*-butil-2-[4-cloro-3-(4-hidroxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)bencil]-2-azaespiro[3,5]nonan-1-ona (Ejemplo n.º 1-266)



15 (1) 1-benciloximetil-4-*tert*-butil-ciclohexanocarboxilato de metilo

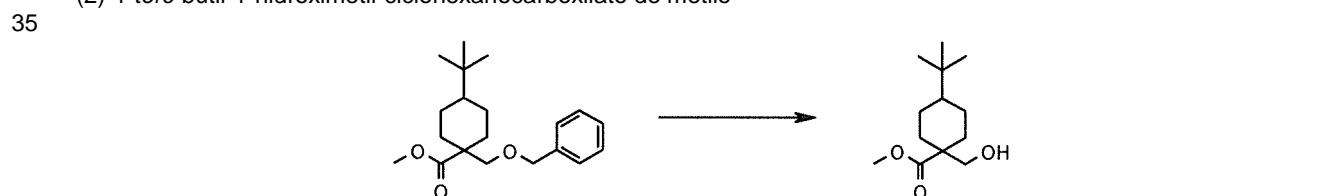


20 En atmósfera de argón, a una solución de 4-*tert*-butil-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,46 g, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se le añadió gota a gota solución 2 M de heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno (1,4 ml, 2,8 mmol) de diisopropilamida de litio a -78 °C durante 5 min. Después de agitar durante 1 h, se añadió gota a gota bencil clorometil éter (0,38 ml, 2,8 mmol) durante 1 min. La mezcla se agitó durante 1 h con enfriamiento en hielo. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa al 10 % en peso de ácido cítrico (3,0 ml) y acetato de etilo y la

25 mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=30/1) para dar el compuesto del título (0,49 g, rendimiento del 66 %). Aunque el compuesto del título se obtuvo como un solo estereoisómero, no se determina la configuración relativa. Específicamente, no se determina si el grupo

30 metoxicarbonilo es *cis/trans* con respecto al grupo *tert*-butilo.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,81 (9H, s), 0,88-0,99 (1H, m), 1,00-1,21 (4H, m), 1,68 (2H, d, J = 12,0 Hz), 2,29 (2H, d, J = 12,0 Hz), 3,36 (2H, s), 3,69 (3H, s), 4,48 (2H, s a), 7,22-7,38 (5H, m).

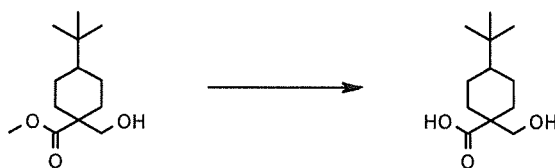
(2) 4-*tert*-butil-1-hidroximetil-ciclohexanocarboxilato de metilo



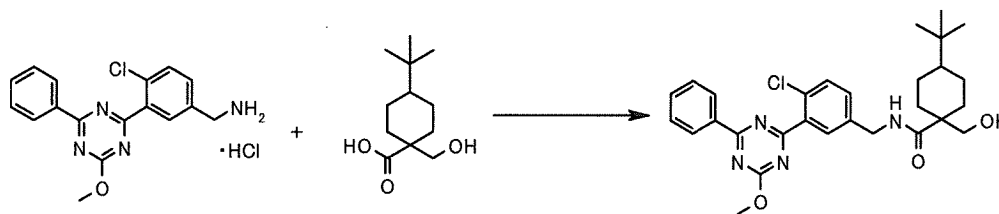
40 En atmósfera de argón, a una solución de 1-benciloximetil-4-*tert*-butil-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,49 g, 1,5 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, en metanol (5,5 ml) se le añadió ASCA-2 (catalizador de paladio al 4,5 % -platino al 0,5 % soportado sobre carbón activado (véase N. E. CHEMCAT, Fine chemical 1 de octubre de 2002, páginas 5-14), 0,20 g) a temperatura ambiente.

45 La mezcla se agitó durante 4 h a 101,32 kPa (1 atm) de hidrógeno. En atmósfera de argón, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se eluyó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,27 g, rendimiento del 75 %). Aunque el compuesto del título es un solo estereoisómero, no se determina la configuración relativa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,83 (9H, s), 0,91-1,17 (5H, m), 1,64-1,78 (3H, m), 2,20-2,31 (2H, m), 3,53 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,73 (3H, s).

(3) Ácido 4-*tert*-butil-1-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico

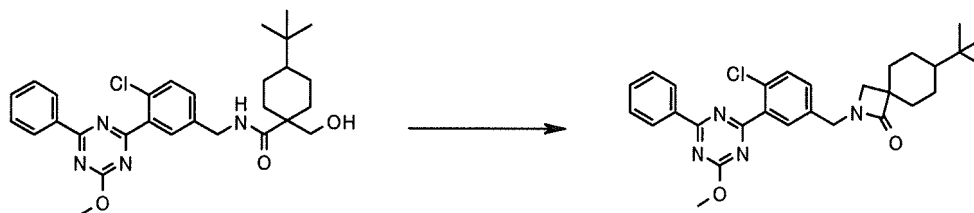
- 5 En atmósfera de argón, a una solución de 4-*tert*-butil-1-hidroximetil-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,27 g, 1,2 mmol), obtenido en el punto (2) mencionado anteriormente, en metanol (1,7 ml) se le añadió tetrahidrofurano (1,7 ml) y solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (1,7 ml, 7,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 65 °C durante 1,5 h. Se añadieron metanol (1,7 ml), tetrahidrofurano (1,7 ml) y solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (1,7 ml, 7,0 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 M
- 10 (7,5 ml, 15 mmol) y agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=12/1) para dar el compuesto del título (0,24 g, rendimiento del 94 %). Aunque el compuesto del título es un solo estereoisómero, no se determina la configuración relativa.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,80 (9H, s), 0,86-1,12 (5H, m), 1,53-1,66 (2H, m), 2,00-2,13 (2H, m), 3,31 (2H, s).

(4) 4-cloro-3-(4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)bencilamida del ácido 4-*tert*-butil-1-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico

- 20 Mediante un método similar al del ejemplo de producción 1 (1)-(4) y usando 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico y ácido fenilborónico en lugar de ácido 4-(2,2-dimetilpropoxi)fenilborónico, se obtuvo clorhidrato de 4-cloro-3-(4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)bencilamina.
- 25 En atmósfera de argón, a una solución del clorhidrato de 4-cloro-3-(4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)bencilamina obtenido (0,90 g, 0,25 mmol) y ácido 4-*tert*-butil-1-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico (0,080 g, 0,37 mmol), obtenido en el punto (3) mencionado anteriormente, en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se le añadió HOBt·H₂O (0,057 g, 0,37 mmol),WSC·HCl (0,071 g, 0,37 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,74 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 13 h. A la mezcla de reacción se le añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=1/2 - 1/3) para dar el compuesto del título (0,11 g, rendimiento del 81 %). Aunque el compuesto del título es un solo estereoisómero, no se determina la configuración relativa.
- 30
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,78 (9H, s), 0,94-1,22 (5H, m), 1,66-1,75 (2H, m), 2,22-2,30 (2H, m), 2,42 (1H, t, J = 5,0 Hz), 3,52 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,21 (3H, s), 4,57 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,46 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,47-7,55 (3H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,57-8,62 (2H, m).

(5) 7-*tert*-butil-2-[4-cloro-3-(4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)bencil]-2-azaespiro[3,5]nonan-1-ona

40

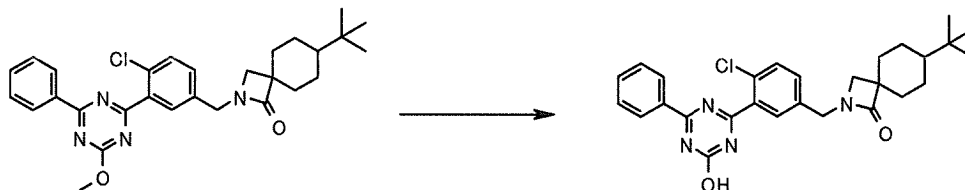


- 45 En atmósfera de argón, a una solución de 4-cloro-3-(4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)bencilamida del ácido 4-*tert*-butil-1-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico (0,11 g, 0,20 mmol), obtenido en el punto (4) mencionado anteriormente, y trifetilfosfina (0,080 g, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) se le añadió azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo)

(0,071 g, 0,30 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=4/1) para dar el compuesto del título (0,068 g, rendimiento del 66 %). Aunque el compuesto del título es un solo estereoisómero, la configuración relativa del grupo *terc*-butilo no se determinó.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,81-1,77 (7H, m), 0,87 (9H, s), 2,03-2,12 (2H, m), 2,87 (2H, s a), 4,21 (3H, s), 4,40 (2H, s a), 7,30-7,37 (1H, m), 7,48-7,64 (4H, m), 7,90 (1H, s a), 8,57-8,63 (2H, m).

10 (6) 7-*terc*-butil-2-[4-cloro-3-(4-hidroxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)encil]-2-azaespiro[3,5]nonan-1-ona (Ejemplo n.º 1-266)

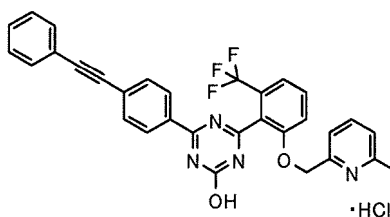


15 En atmósfera de argón, a una solución de 7-*terc*-butil-2-[4-cloro-3-(4-metoxi-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il)encil]-2-azaespiro[3,5]nonan-1-ona (0,068 g, 0,13 mmol), obtenida en el punto (5) mencionado anteriormente, en metanol (1,2 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,20 ml, 0,81 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 65 °C durante 1,5 h.

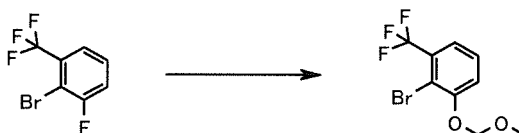
20 A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa al 10 % en peso de ácido cítrico (0,82 ml) y agua (4,0 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,062 g, rendimiento del 94 %). Aunque el compuesto del título es un solo estereoisómero, la configuración relativa del grupo *terc*-butilo no se determinó. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,83 (9H, s), 0,90-0,99 (1H, m), 1,41-1,67 (6H, m), 1,96-2,03 (2H, m), 2,92 (2H, s), 4,38 (2H, s), 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,63-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,34 (1H, s a).

[Ejemplo de producción 5]

30 Síntesis de clorhidrato de 4-[2-(6-metilpiridin-2-ilmetoxi)-6-trifluorometilfenil]-6-(4-feniletinilfenil)-1,3,5-triazin-2-ol (Ejemplo n.º 2-98)



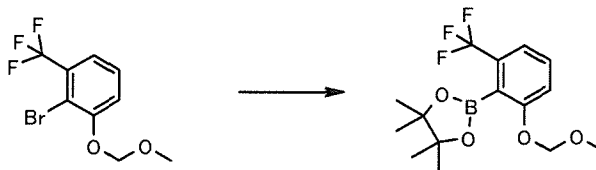
35 (1) 2-bromo-1-metoximetoxi-3-trifluorometil-benceno



40 En atmósfera de argón, a una solución de 2-bromo-3-fluorobenzotrifluoruro (6,0 g, 25 mmol) y 2-(metilsulfonyl)etanol (4,3 g, 35 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hidruro sódico (2,8 g, dispersión oleosa al 60 % en peso) en 3 porciones con enfriamiento en hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió gota a gota clorometil metil éter (5,3 ml, 69 mmol) con enfriamiento en hielo. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. En enfriamiento con hielo, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=12/1) para dar el compuesto del título (5,0 g, rendimiento del 70 %).

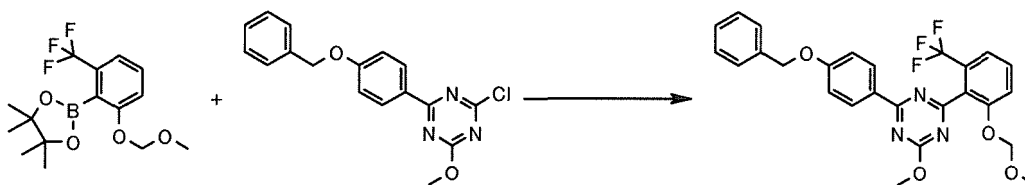
45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,53 (3H, s), 5,29 (2H, s), 7,31-7,38 (3H, m).

(2) 2-(2-metoximetoxi-6-trifluorometilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



- 5 En atmósfera de argón, a una solución de 2-bromo-1-metoximetoxi-3-trifluorometil-benceno (4,9 g, 17 mmol), obtenido en el punto (1) mencionado anteriormente, en tetrahidrofurano (90 ml) se le añadió gota a gota n-butillitio (solución en n-hexano 1,6 M, 11 ml, 17 mmol) a -78 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,5 ml, 17 mmol) durante 15 min y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=9/1) para dar el compuesto del título (2,8 g, rendimiento del 48 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (12H, s), 3,47 (3H, s), 5,18 (2H, s), 7,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,36-7,42 (1H, m).

(3) 2-(4-benciloxifenil)-4-metoxi-6-(2-metoximetoxi-6-trifluorometilfenil)-1,3,5-triazina



- 20 Mediante un método similar al del ejemplo de producción 1 (1) y usando 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina y ácido 4-(benciloxi)fenilborónico en lugar de ácido 4-(2,2 -dimetilproxi)fenilborónico, se obtuvo 2-(4-benciloxifenil)-4-cloro-6-metoxi-1,3,5-triazina.
- 25 En atmósfera de argón, a una solución de la 2-(4-benciloxifenil)-4-cloro-6-metoxi-1,3,5-triazina obtenida (3,0 g, 9,2 mmol) y 2-(2-metoximetoxi-6-trifluorometilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,8 g, 8,4 mmol), obtenido en el punto (2) mencionado anteriormente, en N,N-dimetilformamida (25 ml) se le añadió aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) (1,4 g, 1,7 mmol), yoduro de cobre (I) (0,48 g, 2,5 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato sódico (13 ml, 25 mmol) y la mezcla se agitó a 115 °C durante 45 min. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo. Después de agitar, el material no soluble se eliminó por filtración a través de celite y el filtrado se eluyó con acetato de etilo.
- 30 El filtrado se separó, y la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=7/2) para dar el compuesto del título (2,0 g, rendimiento del 47 %).
- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,39 (3H, s), 4,14 (3H, s), 5,13 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,02-7,08 (2H, m), 7,30-7,46 (7H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 8,47-8,52 (2H, m).

40 (4) 4-[4-metoxi-6-(2-metoximetoxi-6-trifluorometilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]fenol



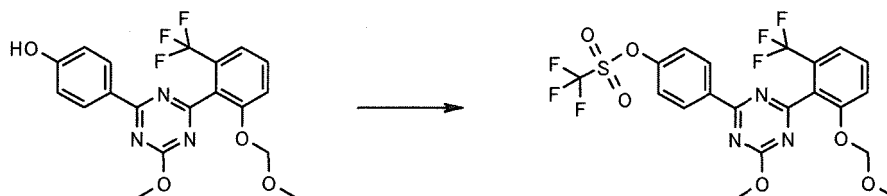
- 45 En atmósfera de argón, a una solución de 2-(4-benciloxifenil)-4-metoxi-6-(2-metoximetoxi-6-trifluorometilfenil)-1,3,5-triazina (2,0 g, 4,0 mmol), obtenida en el punto (3) mencionado anteriormente, en acetato de etilo (10 ml) se le añadió metanol (10 ml) y paladio sobre carbono al 10 % en peso (0,49 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a 101,32 kPa (1 atm) de hidrógeno. En atmósfera de argón, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el

filtrado se eluyó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,6 g, rendimiento del 97 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,39 (3H, s), 4,14 (4H, s), 5,13 (2H, s), 5,39 (1H, s a), 6,87-6,93 (2H, m), 7,40-7,45 (2H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 8,43-8,48 (2H, m).

5

(5) 4-[4-metoxi-6-(2-metoximetoxi-6-trifluorometilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]feniléster del ácido trifluorometanosulfónico



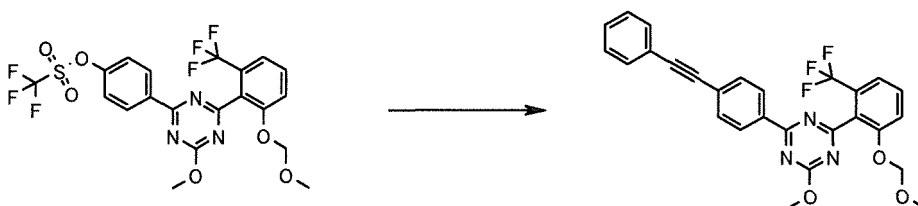
10 En atmósfera de argón, a una solución de 4-[4-metoxi-6-(2-metoximetoxi-6-trifluorometilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]fenol (1,6 g, 3,9 mmol), obtenido en el punto (4) mencionado anteriormente, en piridina (15 ml) se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (13 ml, 7,7 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

15

20 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=3/1) para dar el compuesto del título (2,0 g, rendimiento del 95 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,39 (3H, s), 4,17 (3H, s), 5,13 (2H, s), 7,37-7,48 (4H, m), 7,51-7,58 (1H, m), 8,61-8,67 (2H, m).

20

(6) 2-metoxi-4-(2-metoximetoxi-6-trifluorometilfenil)-6-(4-feniletinilfenil)-1,3,5-triazina



25 En atmósfera de argón, a una solución de 4-[4-metoxi-6-(2-metoximetoxi-6-trifluorometilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]feniléster del ácido trifluorometanosulfónico (0,50 g, 0,93 mmol), obtenido en el punto (5) mencionado anteriormente, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,098 g, 0,139 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,053 g, 0,28 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) se le añadió trietilamina (0,39 ml, 2,8 mmol) y etinilbenceno (0,51 ml, 4,6 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo. Después de agitar durante

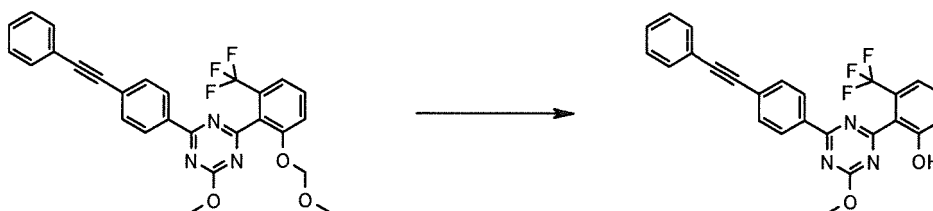
30

1 h, el material no soluble se eliminó por filtración a través de celite y el filtrado se eluyó con acetato de etilo. El filtrado se separó, y la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=5/1 - 4/1) para dar el compuesto del título (0,45 g, rendimiento del 98 %).

35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,40 (3H, s), 4,17 (3H, s), 5,14 (2H, s), 7,34-7,39 (3H, m), 7,42-7,47 (2H, m), 7,50-7,59 (3H, m), 7,62-7,67 (2H, m), 8,50-8,55 (2H, m).

(7) 2-[4-metoxi-6-(4-feniletinilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]-3-trifluorometilfenol



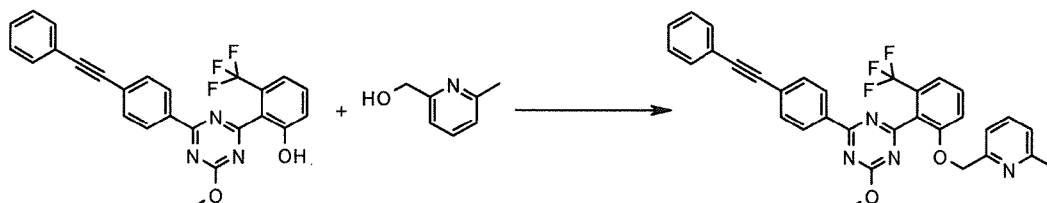
40

En atmósfera de argón, a una solución de 2-metoxi-4-(2-metoximetoxi-6-trifluorometilfenil)-6-(4-feniletinilfenil)-1,3,5-triazina (0,45 g, 0,92 mmol), obtenida en el punto (6) mencionado anteriormente, en metanol (4,5 ml) se le añadió 1,4-dioxano (4,5 ml) y ácido metanosulfónico (0,030 ml, 0,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C

durante 5 h y se añadió trietilamina (0,13 ml, 0,92 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua (45 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0,38 g, rendimiento del 93 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,23 (3H, s), 7,25-7,30 (1H, m), 7,36-7,40 (3H, m), 7,43-7,47 (1H, m), 7,50-7,60 (3H, m), 7,67-7,72 (2H, m), 8,48-8,52 (2H, m), 12,43 (1H, s a)

(8) 2-metoxi-4-[2-(6-metilpiridin-2-ilmetoxi)-6-trifluorometilfenil]-6-(4-feniletinilfenil)-1,3,5-triazina

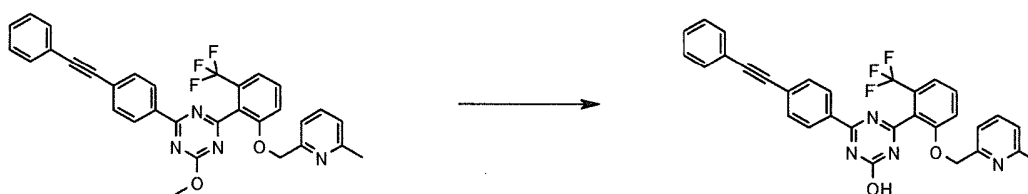


10 En atmósfera de argón, a una solución de 2-[4-metoxi-6-(4-feniletinilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]-3-trifluorometilfenol (0,24 g, 0,54 mmol), obtenido en el punto (7) mencionado anteriormente, 6-metil-2-piridinametalol (0,099 g, 0,80 mmol) y trifenilfosfina (0,21 g, 0,80 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml) se le añadió azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (0,19 g, 0,80 mmol) en 3 porciones con enfriamiento en hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y a temperatura ambiente durante 20 h. Posteriormente, a la mezcla de reacción se le añadió 6-metil-2-piridinametalol (0,099 g, 0,80 mmol) y trifenilfosfina (0,21 g, 0,80 mmol), y azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (0,19 g, 0,80 mmol) en 2 porciones con enfriamiento en hielo. Después de agitar durante 20 min, la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente.

20 A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=4/3) para dar el compuesto del título (0,28 g, rendimiento del 95 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,51 (3H, s), 4,17 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,96-7,01 (1H, m), 7,02-7,07 (1H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,33-7,42 (5H, m), 7,47-7,59 (3H, m), 7,62-7,68 (2H, m), 8,52-8,57 (2H, m).

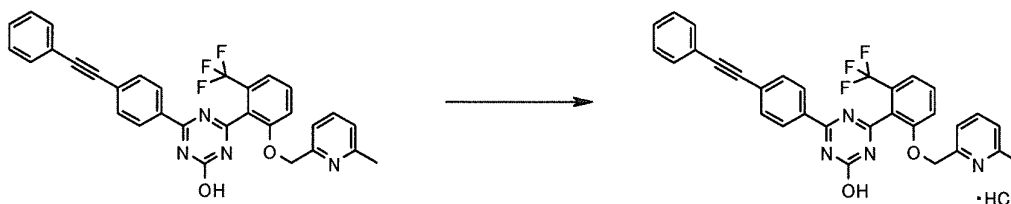
(9) 4-[2-(6-metilpiridin-2-ilmetoxi)-6-trifluorometilfenil]-6-(4-feniletinilfenil)-1,3,5-triazin-2-ol



30 En atmósfera de argón, a una suspensión de 2-metoxi-4-[2-(6-metilpiridin-2-ilmetoxi)-6-trifluorometilfenil]-6-(4-feniletinilfenil)-1,3,5-triazina (0,28 g, 0,52 mmol), obtenida en el punto (8) mencionado anteriormente, en metanol (4,6 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,77 ml, 3,1 mmol) y tetrahidrofurano (0,46 ml) a temperatura ambiente. A 65 °C, la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa al 10 % en peso de ácido cítrico (3,2 ml) y agua (16 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,27 g, rendimiento del 95 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,43 (3H, s), 5,31 (2H, s), 7,07-7,17 (2H, m), 7,43-7,49 (3H, m), 7,50-7,68 (5H, m), 7,69-7,82 (3H, m), 8,32-8,38 (2H, m), 13,63 (1H, s a).

(10) Clorhidrato de 4-[2-(6-metilpiridin-2-ilmetoxi)-6-trifluorometilfenil]-6-(4-feniletinilfenil)-1,3,5-triazin-2-ol (Ejemplo n.º 2-98)



En atmósfera de argón, a una solución de 4-[2-(6-metilpiridin-2-ilmetoxi)-6-(4-feniletinilfenil)-1,3,5-triazin-2-ol (0,27 g, 0,49 mmol), obtenido en el punto (9) mencionado anteriormente, en 1,4-dioxano (5,3 ml) se le

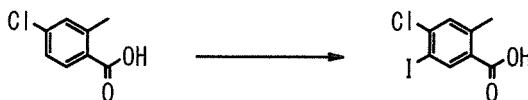
añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (0,37 ml, 1,5 mmol) a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió n-hexano (21 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con n-hexano y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,26 g, rendimiento del 91 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,48 (3H, s), 5,37 (2H, s), 7,23 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,48-7,45 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,64-7,59 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,82-7,72 (4H, m), 8,35 (2H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz).

[Ejemplo de producción 6]

15 Síntesis de 2-[4-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benciloxi]tetrahidropirano

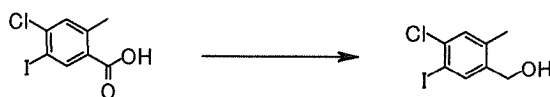
(1) Ácido 4-cloro-5-yodo-2-metilbenzoico



En atmósfera de argón, a ácido 4-cloro-2-metilbenzoico (1,9 g, 11 mmol) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (16 ml) y N-yodosuccinimida (2,7 g, 12 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua enfriada con hielo y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,3 g, rendimiento del 99 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,58 (3H, s), 7,38 (1H, s a), 8,50 (1H, s).

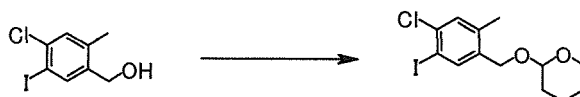
(2) (4-cloro-5-yodo-2-metilfenil)metanol



En atmósfera de argón, a una solución de ácido 4-cloro-5-yodo-2-metilbenzoico (2,4 g, 8,1 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) se le añadió trietilamina (1,2 ml, 8,9 mmol) y cloroformato de isobutilo (1,2 ml, 8,9 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 30 min. A temperatura ambiente, el material no soluble se eliminó por filtración y se lavó con tetrahidrofurano (36 ml). El filtrado se añadió gota a gota a una solución de borohidruro sódico preparado (0,92 g, 24 mmol) en agua (4,5 ml) durante 10 min con enfriamiento en hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, a la mezcla de reacción se le añadió borohidruro sódico (0,30 g, 8,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio acuoso y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo /acetato de etilo=100/0 - 95/5) para dar el compuesto del título (2,0 g, rendimiento del 88 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,60 (1H, t, J = 5,7 Hz), 2,26 (3H, s), 4,63 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,25-7,26 (1H, m), 7,84 (1H, s a).

(3) 2-(4-cloro-5-yodo-2-metilbenciloxi)tetrahidropirano

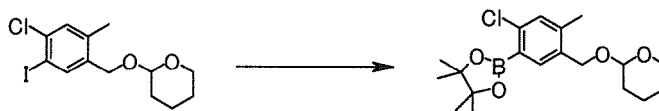


En atmósfera de argón, a una solución de (4-cloro-5-yodo-2-metilfenil)metanol (2,0 g, 7,1 mmol), obtenido en el punto (1) mencionado anteriormente, en cloroformo (20 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (0,27 mg, 1,1 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0,97 ml, 11 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

(eluyente: n-hexano/acetato de etilo=9/1) para dar el compuesto del título (2,6 g, rendimiento del 99 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,51-1,92 (6H, m), 2,26 (3H, s), 3,52-3,59 (1H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 4,38 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,67-4,72 (2H, m), 7,25 (1H, s a), 7,82 (1H, s a).

(4) 2-[4-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benciloxi]tetrahidropirano



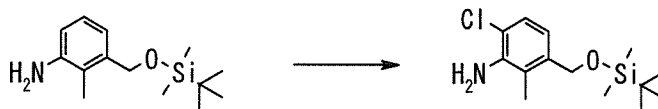
En atmósfera de argón, a una solución de 2-(4-cloro-5-yodo-2-metilbenciloxi)tetrahidropirano (2,3 g, 6,2 mmol), obtenido en el punto (2) mencionado anteriormente, en 1,4-dioxano (23 ml) se le añadió bifenil-2-il-diciclohexilfosfina (0,43 g, 1,2 mmol), acetato de paladio (II) (0,070 g, 0,31 mmol), trietilamina (3,4 ml, 25 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,7 ml, 18 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. En enfriamiento con hielo, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota agua y se le añadió acetato de etilo. Después de separarla, la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=98/2 - 80/20) para dar el compuesto del título (1,3 g, rendimiento del 60 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,36 (12H, s), 1,47-1,90 (6H, m), 2,34 (3H, s), 3,52-3,59 (1H, m), 3,88-3,95 (1H, m), 4,42 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,67 (1H, t, J = 3,5 Hz), 4,74 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,18 (1H, s a), 7,63 (1H, s a).

[Ejemplo de producción 7]

Síntesis de *tert*-butil-(4-cloro-3-yodo-2-metilbenciloxi)dimetilsilano

(1) 3-(*tert*-butil-dimetilsilaniloximetil)-6-cloro-2-metilfenilamina



En atmósfera de argón, a una solución de 3-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-2-metil-fenilamina (0,91 g, 3,6 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (0,48 g, 3,6 mmol) a temperatura ambiente.

Después de agitar durante 22 h, a la mezcla de reacción se le añadió n-hexano (10 ml) y el material no soluble se eliminó por filtración.

El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=20/1) para dar el compuesto del título (0,18 g, rendimiento del 17 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,08 (6H, s), 0,92 (9H, s), 2,11 (3H, s), 4,01 (2H, s a), 4,60-4,69 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(2) *tert*-butil-(4-cloro-3-yodo-2-metilbenciloxi)dimetilsilano



En atmósfera de argón, a una solución de 3-(*tert*-butil-dimetilsilaniloximetil)-6-cloro-2-metilfenilamina (0,18 g, 0,63 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, en acetonitrilo (2,0 ml) se le añadió yodo (0,19 g, 0,76 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (0,11 ml, 0,94 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 65 °C durante 30 min. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo. Después de separarla, la capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, solución acuosa de tiosulfato sódico al 10 % en peso, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-

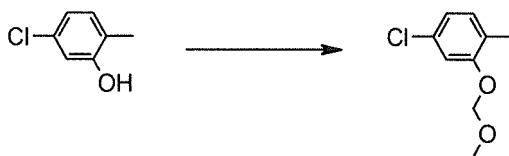
hexano/acetato de etilo=40/1) para dar el compuesto del título (0,099 g, rendimiento del 40 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,10 (6H, s), 0,93 (9H, s), 2,47 (3H, s), 4,68 (2H, s), 7,30 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,1 Hz).

[Ejemplo de producción 8]

5

Síntesis de 2-(6-cloro-2-metoximetoxi-3-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano

(1) 4-cloro-2-metoximetoxi-1-metilbenceno



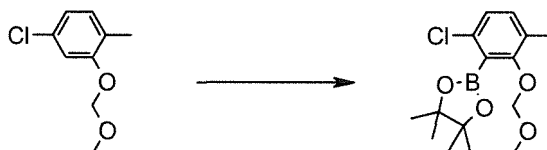
10

En atmósfera de argón, a una solución de 5-cloro-2-metilfenol (1,0 g, 7,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió hidruro sódico (0,34 g, dispersión oleosa al 60 % en peso) con enfriamiento en hielo. Después de agitar durante 15 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. En enfriamiento con hielo, se añadió clorometil metil éter (0,64 ml, 8,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió agua y éter dietílico y la mezcla se separó a temperatura ambiente. La capa orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/éter dietílico=25/1) para dar el compuesto del título (1,3 g, rendimiento del 96 %).

15

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,20 (3H, s), 3,48 (3H, s), 5,18 (2H, s), 6,89 (1H, dd, J = 7,9, 2,0 Hz), 7,03-7,07 (2H, m).

(2) 2-(6-cloro-2-metoximetoxi-3-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano



25

En atmósfera de argón, a una solución de 4-cloro-2-metoximetoxi-1-metilbenceno (0,75 g, 4,0 mmol), obtenido en el punto (1) mencionado anteriormente, en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió gota a gota n-butilitio (solución 1,6 M de n-hexano, 2,5 ml, 4,0 mmol) a -78 °C durante 5 min. Después de agitar durante 30 min, se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,81 ml, 4,0 mmol). Después de agitar durante 2 h, la agitación fue discontinua y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 13 h, a la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio acuoso y acetato de etilo y la mezcla se separó. Posteriormente, la capa orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=12/1) para dar el compuesto del título (0,20 g, rendimiento del 15 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,40 (12H, s), 2,27 (3H, s), 3,55 (3H, s), 5,03 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,07-7,11 (1H, m).

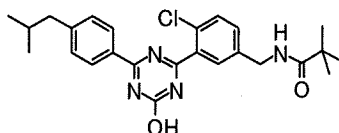
30

35

[Ejemplo de producción 9]

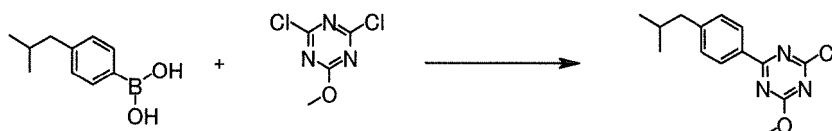
Síntesis de N-{4-cloro-3-[4-(4-isobutilfenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-51)

40



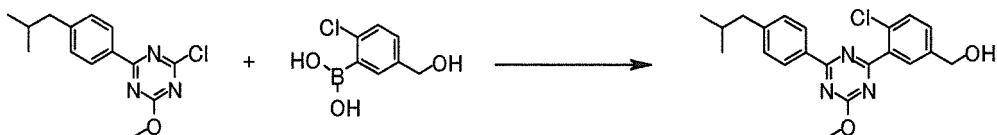
(1) 2-cloro-4-(4-isobutilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina

45



En atmósfera de argón, se agitó a 70 °C una suspensión de ácido 4-(2-metilpropil)fenilborónico (35 g, 200 mmol), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (46 g, 260 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,3 g, 2,0 mmol) y carbonato sódico (63 g, 590 mmol) en tolueno (280 ml) y agua destilada (280 ml) durante 3,5 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua, acetato de etilo y n-hexano y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (60 g) en forma de un producto en bruto.

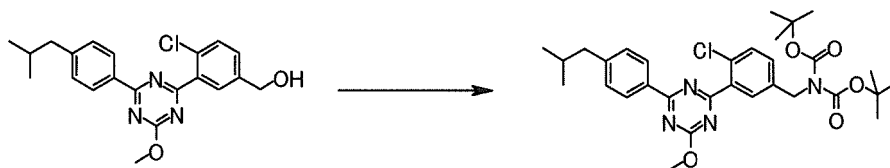
(2) {4-cloro-3-[4-(4-isobutilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol



En atmósfera de argón, se agitó a 67 °C una suspensión de un producto en bruto (60 g) de 2-cloro-4-(4-isobutilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina, obtenido en el punto (1) mencionado anteriormente, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (44 g, 240 mmol), aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (3,2 g, 3,9 mmol) y fluoruro de cesio (90 g, 590 mmol) en acetonitrilo (440 ml) y agua destilada (130 ml) durante 2 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=7/3 - 6/4) para dar el compuesto del título (57 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,77 (1H, t, J = 6,1 Hz), 1,90-1,97 (1H, m), 2,57 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,21 (3H, s), 4,77 (2H, d, J = 6,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,51 (2H, d, J = 8,3 Hz).

(3) N-{4-cloro-3-[4-(4-isobutilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-N-(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo



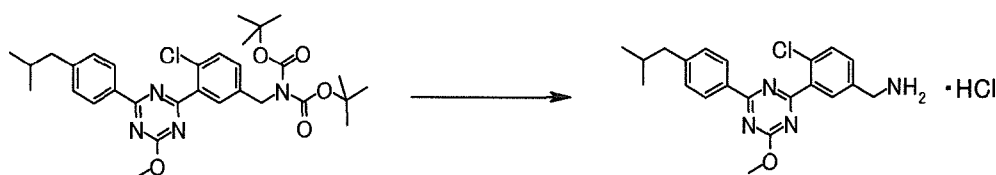
En atmósfera de argón, a una solución de (4-cloro-3-[4-(4-isobutilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil)metanol (0,25 g, 0,64 mmol), obtenido en el punto (2) mencionado anteriormente, y trifenilfosfina (0,25 g, 0,96 mmol) en cloroformo (2,4 ml) se le añadió tetrabromuro de carbono (0,32 g, 0,96 mmol) con enfriamiento en hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=30/1 - 10/1) y se concentró a presión reducida.

Se añadió una solución del residuo en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) a una solución de iminodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,140 g, 0,64 mmol) e hidruro sódico (0,026 g, dispersión oleosa al 60 % en peso) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min.

A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=6/1) para dar el compuesto del título (0,27 g, rendimiento del 72 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,47 (18H, s), 1,88-1,98 (1H, m), 2,57 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,19 (3H, s), 4,83 (2H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,50 (2H, dt, J = 8,4, 1,8 Hz).

(4) Clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(4-isobutilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina



50

En atmósfera de argón, a N-(4-cloro-3-[4-(4-isobutilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-N-(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo (0,27 g, 0,46 mmol), obtenido en el punto (3) mencionado anteriormente, se le añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (2,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido se recogió de la suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un producto en bruto (0,16 g).

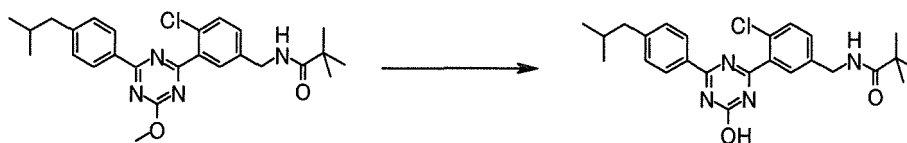
(5) N-(4-cloro-3-[4-(4-isobutilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-2,2-dimetilpropionamida



En atmósfera de argón, a una solución de un producto en bruto (0,035 g) de clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(4-isobutilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina, obtenido en el punto (4) mencionado anteriormente, HOBt·H₂O (0,019 g, 0,12 mmol) yWSC·HCl (0,024 g, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se le añadió ácido 2,2-dimetilpropiónico (0,014 ml, 0,12 mmol) y trietilamina (0,035 ml, 0,25 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=3/2) para dar el compuesto del título (0,030 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,24 (9H, s), 1,88-1,99 (1H, m), 2,57 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,20 (3H, s), 4,50 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,98 (1H, s a), 7,29 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,50 (2H, d, J = 8.3 Hz).

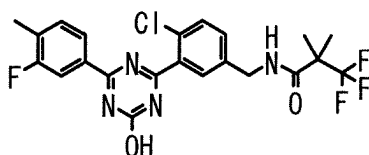
(6) N-(4-cloro-3-[4-hidroxi-6-(4-isobutilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-51)



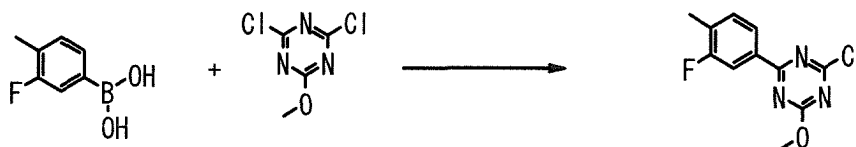
En atmósfera de argón, a una solución de N-(4-cloro-3-[4-(4-isobutilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-2,2-dimetilpropionamida (0,030 g, 0,064 mmol), obtenida en el punto (5) mencionado anteriormente, en metanol (10 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,096 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (0,38 ml) y agua (2,3 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,026 g, rendimiento del 90 %). Se agitó a temperatura ambiente una suspensión del compuesto del título (0,030 g) en DME (0,60 ml) y el sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título en forma de cristales (0,026 g).

[Ejemplo de producción 10]

Síntesis de N-(4-cloro-3-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-81)



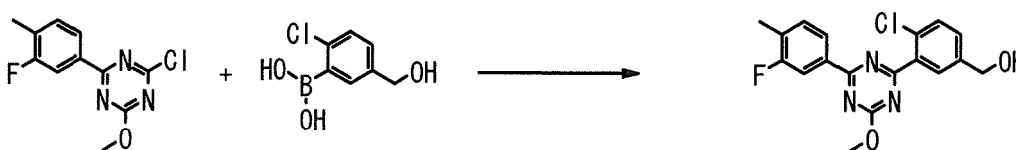
(1) 2-cloro-4-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina



En atmósfera de argón, a una suspensión de ácido 3-fluoro-4-metilfenilborónico (0,43 g, 2,8 mmol), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (1,0 g, 5,6 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,16 g, 0,14 mmol) en tolueno (8 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de fosfato tripotásico (4,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con agua, se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/cloroformo =2/3 - 1/2) para dar el compuesto del título (0,58 g, rendimiento del 81 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,37 (3H, d, J = 2,1 Hz), 4,17 (3H, s), 7,32 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 10,7, 1,7 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 7,9, 1,7 Hz).

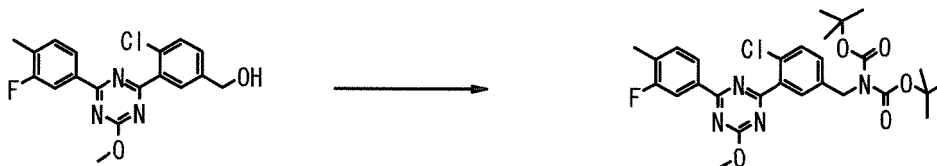
(2) {4-cloro-3-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol



En atmósfera de argón, a una solución de 2-cloro-4-(3 - fluoro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina (0,58 g, 2,3 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (0,51 g, 2,7 mmol) y aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,18 g, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano (9,0 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (4,5 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=4/3) para dar el compuesto del título (0,44 g, rendimiento del 53 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,76 (1H, t, J = 5,8 Hz), 2,37 (3H, d, J = 1,9 Hz), 4,21 (3H, s), 4,78 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,1, 2,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 10,7, 1,6 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 7,9, 1,6 Hz).

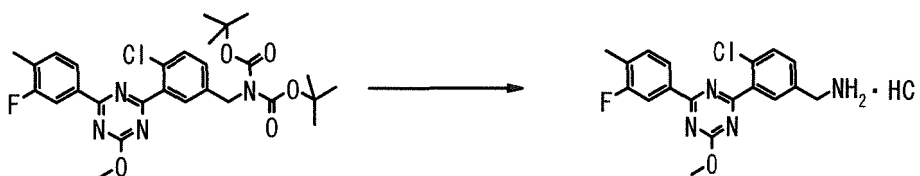
(3) N-{4-cloro-3-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-N-(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo



En atmósfera de argón, a una solución de {4-cloro-3-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol (0,44 g, 1,2 mmol), obtenido en el punto (2) mencionado anteriormente, en tetrahidrofurano (13 ml) se le añadió trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,10 ml, 1,3 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución de iminodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,32 g, 1,5 mmol) y carbonato de cesio (1,2 g, 3,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=6/1) para dar el compuesto del título (0,64 g, rendimiento del 94 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,48 (18H, s), 2,37 (3H, d, J = 1,6 Hz), 4,19 (3H, s), 4,83 (2H, s), 7,31 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 10,7, 1,6 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 7,9, 1,6 Hz).

(4) Clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina

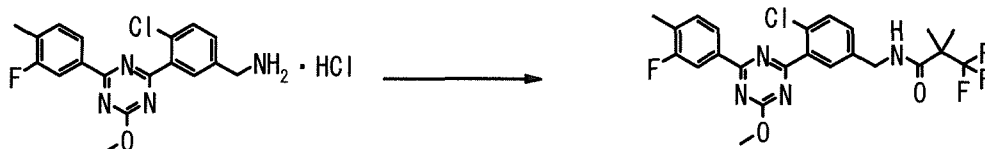


En atmósfera de argón, a una solución de N-{4-cloro-3-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-N-(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo (0,64 g, 1,1 mmol), obtenido en el punto (3) mencionado anteriormente, en 1,4-dioxano (2,0 ml) se le añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno /1,4-dioxano (6,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió n-hexano (32 ml) y la mezcla se agitó durante

5 45 min. El sólido se recogió de la suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,45 g, rendimiento del 99 %).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,36 (3H, d, J = 1,4 Hz), 4,13-4,19 (2H, m), 4,17 (3H, s), 7,55 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,16-8,20 (2H, m), 8,27 (1H, dd, J = 7,9, 1,6 Hz), 8,38 (3H, s a).

10 (5) N-{4-cloro-3-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida



15 En atmósfera de argón, a una solución de clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina (0,070 g, 0,18 mmol), obtenido en el punto (4) mencionado anteriormente, HOBt-H₂O (0,041 g, 0,27 mmol) y ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (0,042 g, 0,27 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se le añadió WSC·HCl (0,051 g, 0,27 mmol) y trietilamina (0,037 ml, 0,27 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre

20 sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=2/1) para dar el compuesto del título (0,080 g, rendimiento del 90 %).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (6H, s), 2,37 (3H, d, J = 1,9 Hz), 4,20 (3H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,23 (1H, s a), 7,30-7,37 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 10,7, 1,6 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 7,9, 1,6 Hz).

(6) N-{4-cloro-3-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-81)

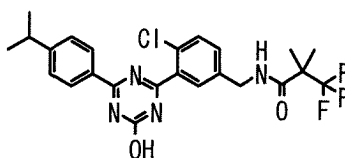


30 En atmósfera de argón, a una solución de N-{4-cloro-3-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,077 g, 0,16 mmol), obtenida en el punto (5) mencionado anteriormente, en metanol (1,4 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,23 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó

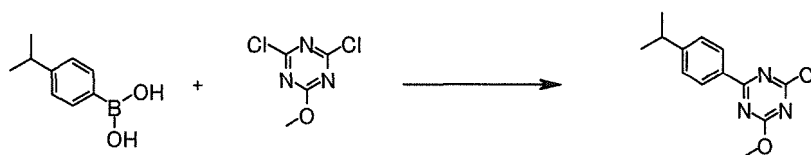
35 a 60 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (0,070 ml) y agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,070 g, rendimiento del 92 %).

[Ejemplo de producción 11]

40 Síntesis de N-{4-cloro-3-[4-hidroxi-6-(4-isopropilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-98)

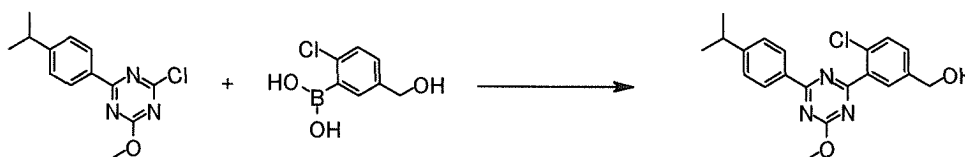


45 (1) 2-cloro-4-(4-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina



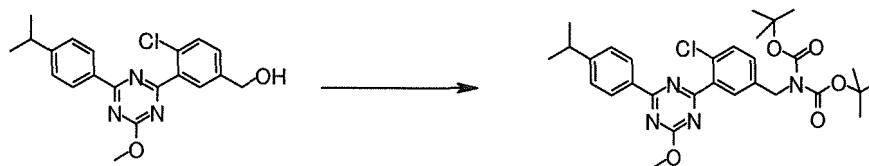
5 En atmósfera de argón, a una suspensión de ácido 4-isopropilfenilborónico (0,30 g, 1,7 mmol), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (0,23 g, 1,4 mmol) y aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,11 g, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=20/1) para dar el compuesto del título (0,21 g, rendimiento del 57 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,99-3,02 (1H, m), 4,16 (3H, s), 7,34-7,38 (2H, m), 8,39-8,43 (2H, m).

(2) {4-cloro-3-[4-(4-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol



15 En atmósfera de argón, a una suspensión de 2-cloro-4-(4-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina (0,21 g), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (0,15 g, 0,80 mmol) y aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,066 g, 0,080 mmol) en 1,4-dioxano (2,4 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (1,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=5/3) para dar el compuesto del título (0,15 g, rendimiento del 51 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,30 (6H, d, J = 7,1 Hz), 1,77 (1H, t, J = 6,1 Hz), 2,95-3,07 (1H, m), 4,20 (3H, s), 4,77 (2H, d, J = 6,1 Hz), 7,35-7,39 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 2,2, 0,4 Hz), 8,50-8,54 (2H, m).

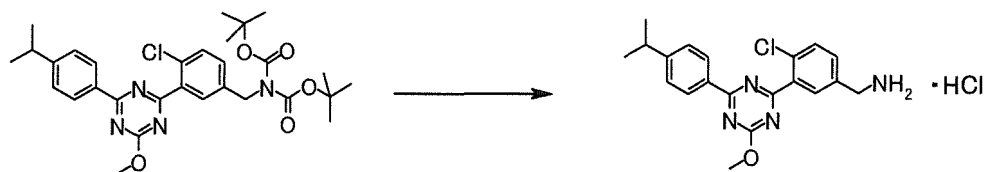
30 (3) N-{4-cloro-3-[4-(4-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-N-(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo



35 En atmósfera de argón, a una solución de {4-cloro-3-[4-(4-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il-3fenil]metanol (0,15 g, 0,41 mmol), obtenido en el punto (2) mencionado anteriormente, y trifetilfosfina (0,16 g, 0,62 mmol) en cloroformo (1,5 ml) se le añadió tetrabromuro de carbono (0,20 g, 0,62 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=30/1 - 10/1) y se concentró a presión reducida.

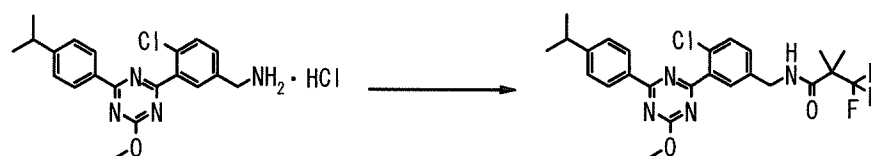
40 Se añadió una solución del residuo en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) a una solución de iminodicarboxilato de di-*terc*-butilo (0,089 g, 0,41 mmol) e hidruro sódico (0,016 g, dispersión oleosa al 60 % en peso) en N,N-dimetilformamida (0,70 ml) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=5/1) para dar el compuesto del título (0,20 g, rendimiento del 85 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,30 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,47 (18H, s), 2,94-3,05 (1H, m), 4,19 (3H, s), 4,83 (2H, s), 7,34-7,41 (3H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,49-8,53 (2H, m).

50 (4) Clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(4-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina



En atmósfera de argón, a N-{4-cloro-3-[4-(4-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-N-(terc-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,35 mmol), obtenido en el punto (3) mencionado anteriormente, se le añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (2,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La suspensión se concentró a presión reducida y se sometió a destilación azeotrópica con acetato de etilo (dos veces) para dar el compuesto del título en forma de un producto en bruto (0,14 g).

(5) N-{4-cloro-3-[4-(4-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida



En atmósfera de argón, a una solución de un producto en bruto (0,10 g) de clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(4-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina, obtenido en el punto (4) mencionado anteriormente, HOBt-H₂O (0,052 g, 0,34 mmol) y WSC·HCl (0,066 g, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se le añadió ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (0,042 g, 0,27 mmol) y trietilamina (0,069 ml, 0,49 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=1/1) para dar el compuesto del título (0,054 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,30 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,44 (6H, s), 2,95-3,05 (1H, m), 4,18 (3H, s), 4,53 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,34 (1H, s a), 7,30-7,39 (3H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,49-8,53 (2H, m).

(6) N-{4-cloro-3-[4-hidroxi-6-(4-isopropilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-98)

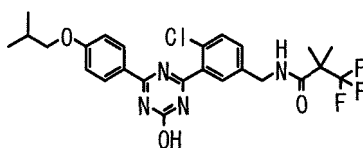


En atmósfera de argón, a una solución de N-(4-cloro-3-[4-(4-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,050 g, 0,099 mmol), obtenida en el punto (5) mencionado anteriormente, en metanol (0,50 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N (0,40 ml) y agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó.

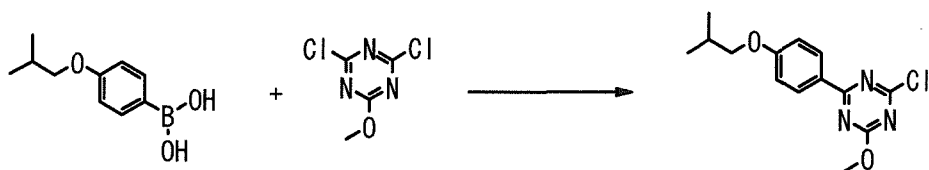
El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,043 g, rendimiento del 89 %).

[Ejemplo de producción 12]

Síntesis de N-{4-cloro-3-[4-hidroxi-6-(4-isobutoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-109)



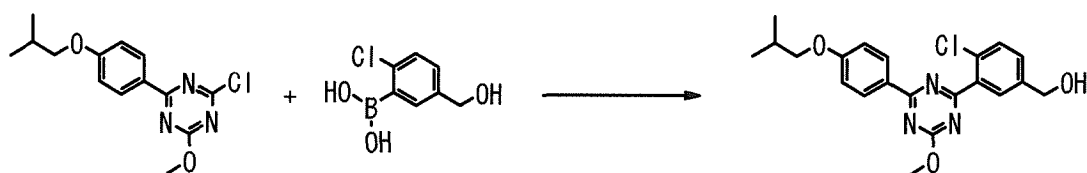
(1) 2-cloro-4-(4-isobutoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina



En atmósfera de argón, a una suspensión de ácido 4-isobutoxifenilborónico (0,50 g, 2,58 mmol), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (0,93 g, 5,15 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,15 g, 0,129 mmol) y carbonato sódico (0,819 g, 7,73 mmol) en tolueno (5,0 ml) se le añadió agua destilada (3,5 ml) y la mezcla se agitó a 86 °C durante 2 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=10/1) para dar el compuesto del título (0,606 g, rendimiento del 80 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,05 (6H, d, J = 6,7 Hz), 2,07-2,17 (1H, m), 3,81 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,14 (3H, s), 6,95-7,00 (2H, m), 8,42-8,46 (2H, m).

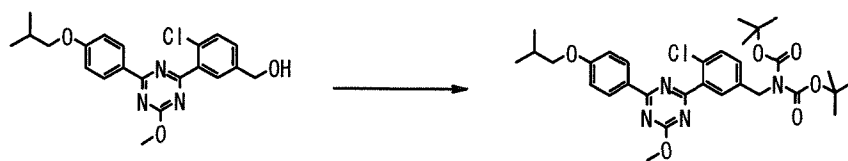
(2) (4-cloro-3-[4-(4-isobutoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil)metanol



En atmósfera de argón, una suspensión de 2-cloro-4-(4-isobutoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina (0,60 g, 2,0 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (0,57 g, 3,1 mmol), aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,083 g, 0,10 mmol) y fosfato tripotásico (1,3 g, 6,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (6,0 ml) se agitó a 60 °C durante 1,5 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con agua y se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=3/2) para dar el compuesto del título (0,32 g, rendimiento del 39 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,05 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,77 (1H, t, J = 5,9 Hz), 2,08-2,18 (1H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,19 (3H, s), 4,77 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,55 (2H, m).

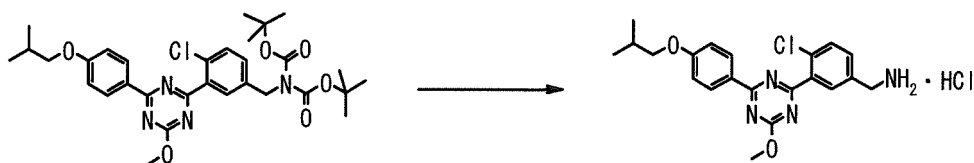
(3) N-(4-cloro-3-[4-(4-isobutoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-N-(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo



En atmósfera de argón, a una solución de (4-cloro-3-[4-(4-isobutoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil)metanol (0,24 g, 0,61 mmol), obtenido en el punto (2) mencionado anteriormente, en tetrahidrofurano (2,0 ml) se le añadió trietilamina (0,11 ml, 0,79 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,052 ml, 0,67 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,59 g, 1,8 mmol) y di-*terc*-butiliminodicarboxilato (0,16 g, 0,73 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=6/1) para dar el compuesto del título (0,34 g, rendimiento del 92 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,05 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,47 (18H, s), 2,08-2,18 (1H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,18 (3H, s), 4,82 (2H, s), 6,96-7,00 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,52-8,56 (2H, m).

(4) Clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(4-isobutoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina



En atmósfera de argón, a una solución de N-(4-cloro-3-[4-(4-isobutoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-N-(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo (0,34 g, 0,56 mmol), obtenido en el punto (3) mencionado anteriormente, en 1,4-dioxano (1,0 ml) se le añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (3,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió n-hexano (20 ml) y la mezcla se agitó. El sólido se recogió por filtración a partir de la suspensión y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,24 g, rendimiento del 95 %).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,01-2,11 (1H, m), 3,88 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,14 (3H, s), 4,12-4,17 (2H, m), 7,12-7,15 (2H, m), 7,72 (2H, s a), 8,13 (1H, s a), 8,40-8,51 (5H, m).

(5) N-(4-cloro-3-[4-(4-isobutoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida

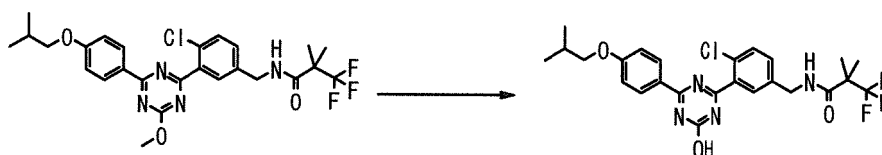


En atmósfera de argón, a una solución de clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(4-isobutoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina (0,065 g, 0,14 mmol), obtenido en el punto (4) mencionado anteriormente, HOBT·H₂O (0,033 g, 0,22 mmol) y ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (0,034 g, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,70 ml) se le añadió WSC·HCl (0,042 g, 0,22 mmol) y trietilamina (0,030 ml, 0,22 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (0,034 g, 0,22 mmol), WSC·HCl (0,042 g, 0,22 mmol), HOBT·H₂O (0,033 g, 0,22 mmol) y trietilamina (0,030 ml, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h.

A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=3/1) para dar el compuesto del título (0,068 g, rendimiento del 86 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,06 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,44 (6H, s a), 2,08-2,18 (1H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,19 (3H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,21 (1H, s a), 6,97-7,01 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,53-8,55 (2H, m).

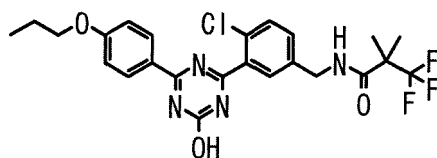
(6) N-(4-cloro-3-[4-hidroxi-6-(4-isobutoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-109)



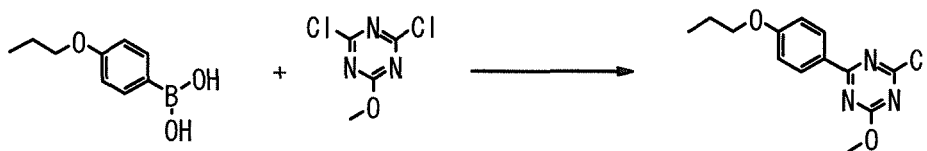
En atmósfera de argón, a una solución de N-(4-cloro-3-[4-(4-isobutoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,066 g, 0,12 mmol), obtenida en el punto (5) mencionado anteriormente, en metanol (1,1 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,18 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (0,55 ml) y agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,057 g, rendimiento del 88 %). Se agitó a temperatura ambiente una suspensión del compuesto del título (0,030 g) en acetonitrilo (0,60 ml) y el sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título en forma de cristales (0,011 g).

[Ejemplo de producción 13]

Síntesis de N-(4-cloro-3-[4-hidroxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-122)



(1) 2-cloro-4-metoxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazina



5

En atmósfera de argón, a una suspensión de ácido 4-propoxifenilborónico (1,0 g, 5,6 mmol), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (2,0 g, 11 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,65 g, 0,56 mmol) en tolueno (25 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (8,4 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 h. A temperatura ambiente,

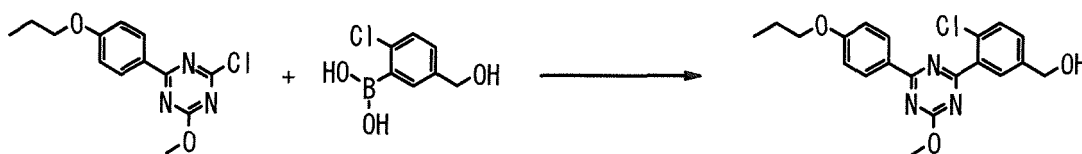
10

a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=20/1) para dar el compuesto del título (1,1 g, rendimiento del 70 %).

15

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,06 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,83-1,87 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,14 (3H, s), 6,96-6,99 (2H, m), 8,43-8,45 (2H, m).

(2) {4-cloro-3-[4-metoxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol



20

En atmósfera de argón, a una solución de 2-cloro-4-metoxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazina (0,75 g, 2,7 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (0,60 g, 3,2 mmol) y aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,22 g, 0,27 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (5,4 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con agua y se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida.

25

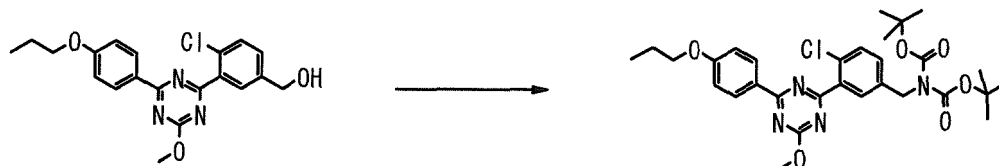
El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo=10/1) para dar el compuesto del título (0,95 g, rendimiento del 91 %).

30

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,77 (1H, t, J = 5,8 Hz), 1,84-1,87 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,19 (3H, s), 4,77 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,00 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,55 (2H, d, J = 8,7 Hz).

(3) N-{4-cloro-3-[4-metoxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-N-(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo

35



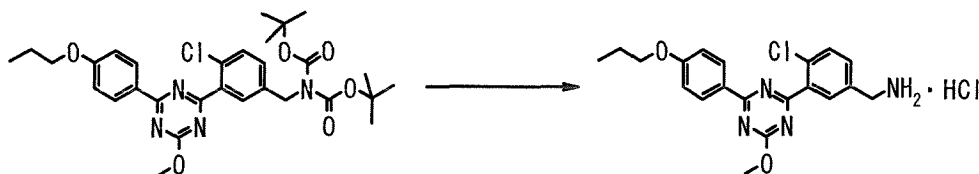
En atmósfera de argón, a una solución de {4-cloro-3-[4-metoxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol (0,95 g, 2,5 mmol), obtenido en el punto (2) mencionado anteriormente, en tetrahidrofurano (13 ml) se le añadió trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,23 ml, 3,0 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en N,N-dimetilformamida (13 ml) se le añadió carbonato de cesio (2,4 g, 7,4 mmol) y iminodicarboxilato de di-*terc*-butilo (0,64 g, 3,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió

40

agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=10/1) para dar el compuesto del título (1,3 g, rendimiento del 90 %).

5

(4) Clorhidrato de 4-cloro-3-[4-metoxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina



10 En atmósfera de argón, a N-{4-cloro-3-[4-metoxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-N-(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo (1,3 g, 2,2 mmol), obtenido en el punto (3) mencionado anteriormente, se le añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (5,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió 1,4-dioxano (2,0 ml) y n-hexano (5,0 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. El sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,68 g, rendimiento del 73 %).

15

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,73-1,83 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,12-4,18 (2H, m), 4,14 (3H, s), 7,12-7,16 (2H, m), 7,69-7,74 (2H, m), 8,13 (1H, s a), 8,44 (3H, s a), 8,45-8,50 (2H, m).

(5) N-{4-cloro-3-[4-metoxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida

20



25 En atmósfera de argón, a una solución de clorhidrato de 4-cloro-3-[4-metoxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina (0,10 g, 0,24 mmol), obtenido en el punto (4) mencionado anteriormente, HOBT·H₂O (0,054 g, 0,36 mmol) y WSC·HCl (0,068 g, 0,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se le añadió ácido-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (0,056 g, 0,36 mmol) y trietilamina (0,099 ml, 0,71 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=10/3) para dar el compuesto del título (0,096 g, rendimiento del 78 %).

30

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,39 (6H, s), 1,73-1,83 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,11 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,10-7,14 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,1, 2,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,42-8,47 (2H, m), 8,66 (1H, t, J = 5,9 Hz).

35 (6) N-{4-cloro-3-[4-hidroxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-122)



40 En atmósfera de argón, a una solución de N-{4-cloro-3-[4-metoxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,094 g, 0,18 mmol), obtenida en el punto (5) mencionado anteriormente, en metanol (0,94 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,27 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N (0,54 ml) y agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó.

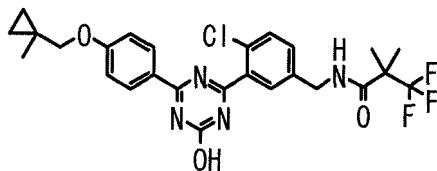
45 El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,069 g, rendimiento del 75 %). Se disolvió una suspensión del compuesto del título (0,050 g) en acetona (1,0 ml) por calentamiento a reflujo y el sólido se recogió por filtración a temperatura ambiente y se secó para dar el compuesto del título en forma de cristales (0,012 g).

50

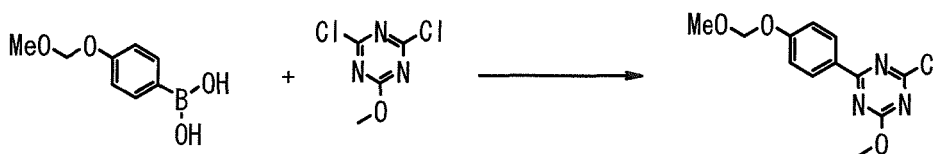
[Ejemplo de producción 14]

Síntesis de N-(4-cloro-3-{4-hidroxi-6-[4-(1-metilciclopropilmetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-128)

5



(1) 2-cloro-4-metoxi-6-(4-metoximetoxifenil)-1,3,5-triazina

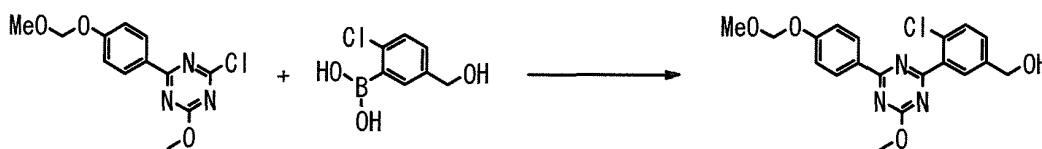


10

En atmósfera de argón, a una suspensión de ácido 4-(metoximetoxi)fenilborónico (1,0 g, 5,5 mmol), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (2,0 g, 11 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,64 g, 0,55 mmol) en tolueno (25 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (8,3 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=20/1 - 10/1) para dar el compuesto del título (1,3 g, rendimiento del 84 %).

15

(2) (4-cloro-3-[4-metoxi-6-(4-metoximetoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)metanol



20

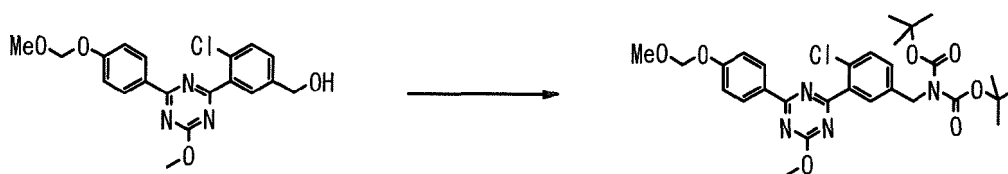
En atmósfera de argón, a una solución de 2-cloro-4-metoxi-6-(4-metoximetoxifenil)-1,3,5-triazina (1,3 g, 4,4 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (0,99 g, 5,3 mmol) y aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,36 g, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (8,8 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo=10/1) para dar el compuesto del título (0,98 g, rendimiento del 56 %).

25

30

(3) N-(4-cloro-3-[4-metoxi-6-(4-metoximetoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-N-(terc-butoxicarbonil)carbamato de terc-butilo

35



40

En atmósfera de argón, a una solución de (4-chloro-3-[4-metoxi-6-(4-metoximetoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]fenil)metanol (0,78 g, 2,0 mmol), obtenido en el punto (2) mencionado anteriormente, en tetrahidrofurano (7,8 ml) se le añadió trietilamina (0,36 ml, 2,6 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,19 ml, 2,4 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (2,0 g, 6,0 mmol) y iminodicarboxilato de di-

tert-butilo (0,53 g, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo=10/1) para dar el compuesto del título (0,80 g, rendimiento del 68 %).

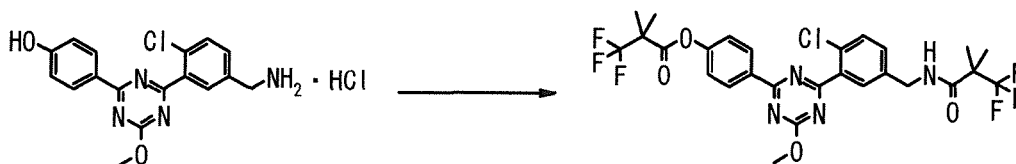
RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,42 (18H, s), 3,41 (3H, s), 4,12 (3H, s), 4,77 (2H, s), 5,32 (2H, s), 7,18-7,23 (2H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,43-8,47 (2H, m).

(4) Clorhidrato de 4-[4-(5-aminometil-2-clorofenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenol



En atmósfera de argón, a N-{4-cloro-3-[4-metoxi-6-(4-metoximetoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-N-(*tert*-butoxicarbonil)carbamato de *tert*-butilo (0,40 g, 0,68 mmol), obtenido en el punto (3) mencionado anteriormente, se le añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (2,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió *n*-hexano (3,0 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min. El sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un producto en bruto (0,26 g)

(5) 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionato de 4-(4-(2-cloro-5-[(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionilamino)metil]fenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)fenilo



En atmósfera de argón, a una solución de un producto en bruto (0,10 g) de clorhidrato de 4-[4-(5-aminometil-2-clorofenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenol, obtenido en el punto (4) mencionado anteriormente, HOBT·H₂O (0,061 g, 0,40 mmol) y WSC·HCl (0,076 g, 0,40 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) se le añadió ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (0,066 g, 0,40 mmol) y trietilamina (0,11 ml, 0,79 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo /acetato de etilo=10/1) para dar el compuesto del título (0,090 g).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,39 (6H, s), 1,59 (6H, s), 4,15 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,39-7,47 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,55-8,60 (2H, m), 8,66 (1H, t, J = 6,0 Hz).

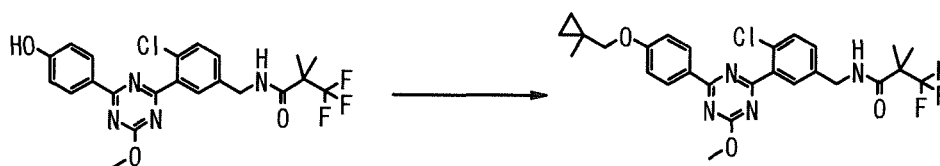
(6) N-{4-cloro-3-[4-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida



En atmósfera de argón, a una solución de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionato de 4-(4-{2-cloro-5-[(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionilamino)metil]fenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)fenilo (0,070 g, 0,15 mmol), obtenido en el punto (5) mencionado anteriormente, en metanol (0,70 ml) se le añadió solución 5 M de metóxido sódico/metanol (0,032 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH=2 con ácido clorhídrico 2 N con enfriamiento en hielo. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo /acetato de etilo=4/1) para dar el compuesto del título (0,036 g, rendimiento del 51 %).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,38 (6H, s), 4,10 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 6,2 Hz), 6,91-6,95 (2H, m), 7,42 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,34-8,39 (2H, m), 8,65 (1H, t, J = 6,2 Hz), 10,38 (1H, s a).

(7) N-(4-cloro-3-{4-metoxi-6-[4-(1-metilciclopropilmetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]encil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida



5

En atmósfera de argón, a una solución de N-(4-cloro-3-{4-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]encil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,036 g, 0,075 mmol), obtenida en el punto (6) mencionado anteriormente, 1-metilciclopropanometanol (0,0087 ml, 0,090 mmol) y trifetilfosfina (0,024 g, 0,090 mmol) en tetrahidrofurano (0,50 ml) se le añadió solución 1,9 M de azodicarboxilato de dietilo/tolueno (0,051 ml, 0,098 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió solución 1,9 M de azodicarboxilato de dietilo/tolueno (0,028 ml, 0,053 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (eluyente: cloroformo/acetato de etilo=19/1) para dar el compuesto del título (0,029 g, rendimiento del 70 %).

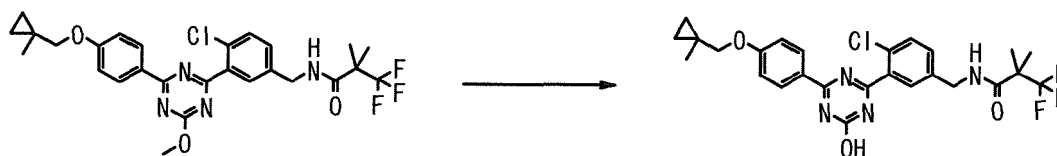
10

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,42 (2H, dd, J = 5,6, 4,0 Hz), 0,56 (2H, dd, J = 5,4, 4,2 Hz), 1,20 (3H, s), 1,39 (6H, s), 3,88 (2H, s), 4,11 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,09-7,14 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,41-8,46 (2H, m), 8,66 (1H, t, J = 5,9 Hz).

15

(8) N-(4-cloro-3-{4-hidroxi-6-[4-(1-metilciclopropilmetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]encil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-128)

20

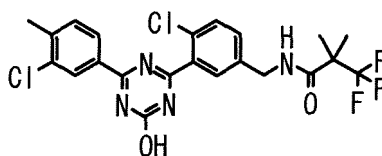


En atmósfera de argón, a una solución de N-(4-cloro-3-{4-metoxi-6-[4-(1-metilciclopropilmetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]encil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,028 g, 0,051 mmol), obtenida en el punto (7) mencionado anteriormente, en metanol (0,28 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,077 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N (0,16 ml) y agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,019 g, rendimiento del 69 %).

25

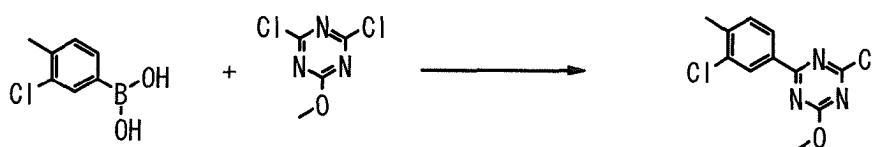
30 [Ejemplo de producción 15]

Síntesis de N-(4-cloro-3-{4-(3-cloro-4-metilfenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]encil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-129)



35

(1) 2-cloro-4-(3-cloro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina



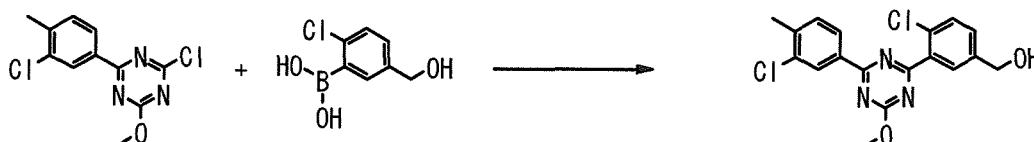
40

En atmósfera de argón, a una suspensión de ácido 3-cloro-4-metilfenilborónico (0,47 g, 2,8 mmol), 2,4-dicloro-6-

metoxi-1,3,5-triazina (1,0 g, 5,6 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,32 g, 0,28 mmol) en tolueno (5,0 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (4,2 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=97/3 - 94/6) para dar el compuesto del título (0,61 g, rendimiento del 81 %).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,47 (3H, s), 4,17 (3H, s), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 8,47 (1H, d, J = 1,8 Hz).

10 (2) {4-cloro-3-[4-(3-cloro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol



15 En atmósfera de argón, a una solución de 2-cloro-4-(3-cloro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina (0,61 g, 2,3 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (0,51 g, 2,7 mmol) y aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,19 g, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (4,5 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=8/2 - 6/4) para dar el compuesto del título (0,61 g, rendimiento del 71 %).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,81 (1H, t, J = 5,9 Hz), 2,47 (3H, s), 4,21 (3H, s), 4,78 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,1, 2,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,38 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,8 Hz).

25

(3) Clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(3-cloro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina

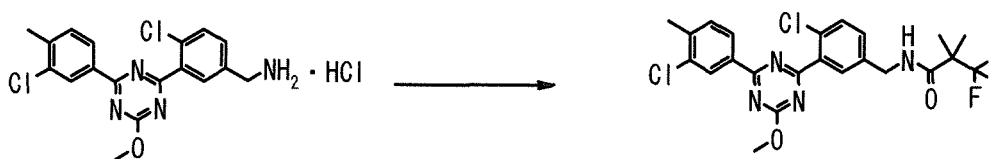


30 En atmósfera de argón, a una solución de (4-cloro-3-[4-(3-cloro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil)metanol (0,61 g, 1,6 mmol), obtenido en el punto (2) mencionado anteriormente, en tetrahidrofurano (6,0 ml) se le añadió trietilamina (0,29 ml, 2,1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,15 ml, 1,9 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en N,N-dimetilformamida (6,0 ml) se le añadió carbonato de cesio (1,6 g, 4,8 mmol) y iminodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,42 g, 1,9 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=95/5 - 80/20). En atmósfera de argón, a una solución del producto purificado en 1,4-dioxano (2,0 ml) se le añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (8,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió n-hexano y el sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,67 g, rendimiento del 99 %).

40 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,46 (3H, s), 4,12-4,21 (5H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,73-7,75 (2H, m), 8,17 (1H, s a), 8,38 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,47 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,48 (3H, s a).

45

(4) N-{4-cloro-3-[4-(3-cloro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida

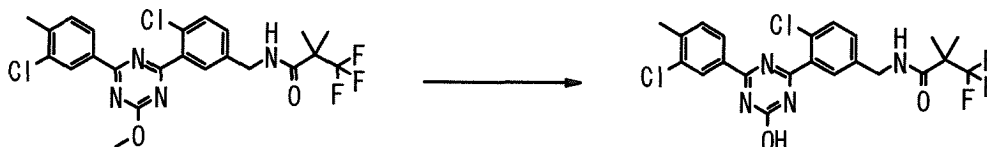


50 En atmósfera de argón, a una solución de clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(3-cloro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina (0,070 g, 0,17 mmol), obtenido en el punto (3) mencionado anteriormente, HOBt·H₂O (0,039 g,

0,26 mmol) y WSC·HCl (0,049 g, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,70 ml) se le añadió ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (0,037 g, 0,24 mmol) y trietilamina (0,071 ml, 0,51 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=9/1 - 8/2) para dar el compuesto del título (0,072 g, rendimiento del 82 %).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (6H, s), 2,47 (3H, s), 4,21 (3H, s), 4,56 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,24 (1H, s a), 7,34-7,39 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,38 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1,8 Hz).

10 (5) N-{4-cloro-3-[4-(3-cloro-4-metilfenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-129)

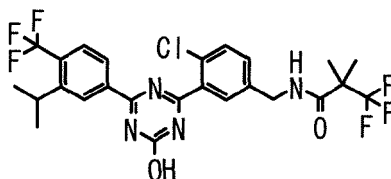


15 En atmósfera de argón, a una solución de N-{4-cloro-3-[4-(3-cloro-4-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,072 g, 0,14 mmol), obtenida en el punto (4) mencionado anteriormente, en metanol (0,70 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,28 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N (0,56 ml) y agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,057 g, rendimiento del 82 %).

20

[Ejemplo de producción 16]

25 Síntesis de N-{4-cloro-3-[4-hidroxi-6-(3-isopropil-4-trifluorometilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-130)



30 (1) 4-benciloxi-2-bromo-1-trifluorometilbenceno

30

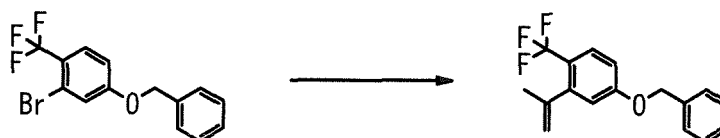


35 En atmósfera de argón, a una solución de 2-bromo-4-fluoro-1-trifluorometilbenceno (1,5 g, 6,2 mmol) e hidruro sódico (0,74 g, dispersión oleosa al 60 % en peso) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadió alcohol bencilico (0,64 ml, 6,2 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=99/1 - 98/2) para dar el compuesto del título (1,3 g, rendimiento del 69 %).

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,08 (2H, s), 6,93 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,33-7,41 (5H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(2) 4-benciloxi-2-isopropenil-1-trifluorometilbenceno

45



En atmósfera de argón, a una solución de 4-benciloxi-2-bromo-1-trifluorometilbenceno (1,3 g, 3,9 mmol), obtenido en

el punto (1) mencionado anteriormente, en 1,4-dioxano (13 ml) se le añadió 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0,99 g, 5,9 mmol), aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,32 g, 0,39 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato sódico (5,9 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=99/1 - 97/3) para dar el compuesto del título (1,1 g, rendimiento del 99 %).

5
10
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,04 (3H, s), 4,88 (1H, s a), 5,08 (2H, s), 5,18 (1H, s a), 6,82 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,31-7,42 (5H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(3) 3-isopropil-4-trifluorometilfenol



15
20
En atmósfera de argón, a una solución de 4-benzyloxi-2-isopropenil-1-trifluorometilbenceno (1,2 g, 3,9 mmol), obtenido en el punto (2) mencionado anteriormente, en tetrahidrofurano (12 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % (0,23 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 101,32 kPa (1 atm) durante 5 h. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se eluyó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,76 g, rendimiento del 96 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,23 (6H, d, J = 6,7 Hz), 3,24-3,35 (1H, m), 5,04 (1H, s a), 6,66 (1H, dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(4) trifluorometanosulfonato de 3-isopropil-4-trifluorometilfenilo

25

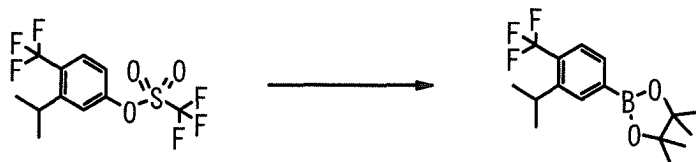


30
35
En atmósfera de argón, a una solución de 3-isopropil-4-trifluorometilfenol (0,77 g, 3,8 mmol), obtenido en el punto (3) mencionado anteriormente, en cloroformo (8,0 ml) se le añadió trietilamina (0,58 ml, 4,1 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,67 ml, 4,0 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y cloroformo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=98/2) para dar el compuesto del título (0,78 g, rendimiento del 62 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,28 (6H, d, J = 6,7 Hz), 3,34-3,46 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(5) 2-(3-isopropil-4-trifluorometilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

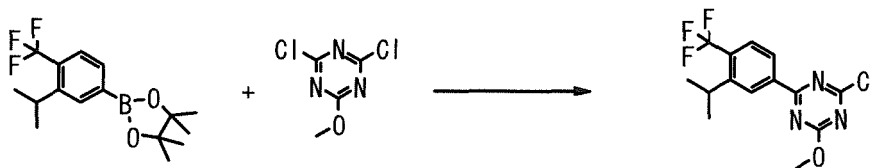
40



45
50
En atmósfera de argón, a una solución de trifluorometanosulfonato de 3-isopropil-4-trifluorometilfenilo (0,78 g, 2,3 mmol), obtenido en el punto (4) mencionado anteriormente, en DMSO (8,0 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboro (0,71 g, 2,8 mmol), acetato potásico (0,68 g, 7,0 mmol) y aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,095 g, 0,12 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=98/2) para dar el compuesto del título (0,48 g, rendimiento del 66 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,36 (12H, s), 3,29-3,40 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,88 (1H, s a).

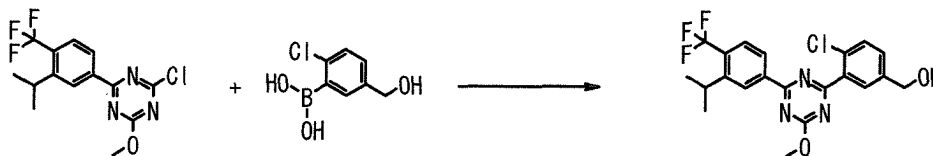
(6) 2-cloro-4-(3-isopropil-4-trifluorometilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina



- 5 En atmósfera de argón, a una suspensión de 2-(3-isopropil-4-trifluorometilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2]dioxaborolano (0,48 g, 1,5 mmol), obtenido en el punto (5) mencionado anteriormente, 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (0,69 g, 3,8 mmol) y aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,13 g, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (3,1 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=97/3 - 94/6) para dar el compuesto del título (0,36 g, rendimiento del 71 %).

(7) (4-cloro-3-[4-(3-isopropil-4-trifluorometilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol

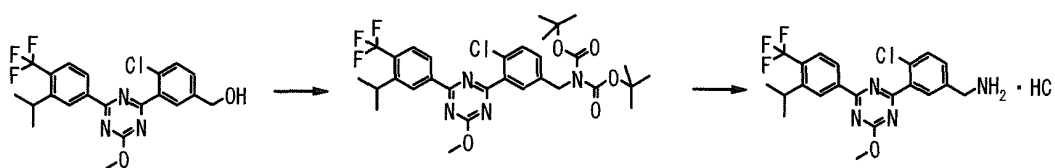
15



- 20 En atmósfera de argón, a una solución de 2-cloro-4-(3-isopropil-4-trifluorometilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina (0,36 g, 1,1 mmol), obtenida en el punto (6) mencionado anteriormente, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (0,25 g, 1,3 mmol) y aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,089 g, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (3,6 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2,2 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=8/2 - 1/1) para dar el compuesto del título (0,30 g, rendimiento del 62 %).
- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,36 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,79 (1H, t, J = 6,0 Hz), 3,37-3,48 (1H, m), 4,24 (3H, s), 4,79 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,73 (1H, s a).

(8) Clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(3-isopropil-4-trifluorometilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina

30



- 35 En atmósfera de argón, a una solución de {4-cloro-3-[4-(3-isopropil-4-trifluorometilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol (0,30 g, 0,68 mmol), obtenido en el punto (7) mencionado anteriormente, en tetrahidrofurano (3,0 ml) se le añadió trietilamina (0,12 ml, 0,89 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,063 ml, 0,82 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,67 g, 2,0 mmol) y iminodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,18 g, 0,82 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=95/5 - 80/20). En atmósfera de argón, a una solución (1,0 ml) del producto purificado en 1,4-dioxano se le añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (4,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 h.
- 40 A la mezcla de reacción se le añadió n-hexano y el sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,24 g, rendimiento del 74 %).
- 45 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,33 (6H, d, J = 6,7 Hz), 3,28-3,40 (1H, m), 4,13-4,22 (5H, m), 7,73 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,35 (3H, s a), 8,48 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,70 (1H, s).

(9) N-{4-cloro-3-[4-(3-isopropil-4-trifluorometilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida



5

En atmósfera de argón, a una solución de clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(3-isopropil-4-trifluorometilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina (0,080 g, 0,17 mmol), obtenido en el punto (8) mencionado anteriormente, HOBT·H₂O (0,039 g, 0,26 mmol) yWSC·HCl (0,049 g, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,80 ml) se le añadió ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (0,037 g, 0,24 mmol) y trietilamina (0,071 ml, 0,51 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=19/1 - 8/2) para dar el compuesto del título (0,077 g, rendimiento del 79 %).

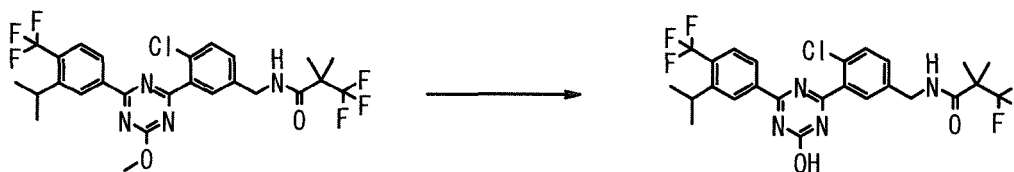
10

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,44 (6H, s a), 3,37-3,49 (1H, m), 4,23 (3H, s), 4,56 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,25 (1H, s a), 7,37 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,72 (1H, s a).

15

(10) N-(4-cloro-3-[4-hidroxi-6-(3-isopropil-4-trifluorometilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-130)

20

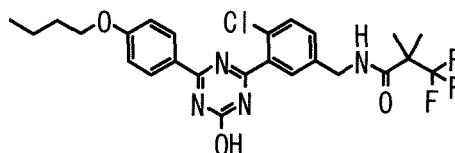


En atmósfera de argón, a una solución de N-(4-cloro-3-[4-(3-isopropil-4-trifluorometilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,077 g, 0,13 mmol), obtenida en el punto (9) mencionado anteriormente, en metanol (0,80 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,27 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N (0,54 ml) y agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,066 g, rendimiento del 88 %).

25

30 [Ejemplo de producción 17]

Síntesis de N-{3-[4-(4-butoxifenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]-4-clorobencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-131)



35

(1) N-{3-[4-(4-butoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]-4-clorobencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida



40

En atmósfera de argón, a una solución de N-(4-cloro-3-[4-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,10 g, 0,21 mmol), obtenida en el [ejemplo de producción 14] (6) mencionado anteriormente, n-butanol (0,023 ml, 0,25 mmol) y trifetilfosfina (0,066 g, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) se le añadió azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (0,059 g, 0,25 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó

durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió n-butanol (0,019 ml, 0,21 mmol), trifetilfosfina (0,055 g, 0,21 mmol) y bis(2-metoxietil)azodicarboxilato (0,049 g, 0,21 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=1/1) para dar el compuesto del título (0,096 g, rendimiento del 85 %).

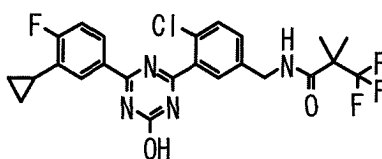
(2) N-{3-[4-(4-butoxifenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]-4-clorobencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-131)



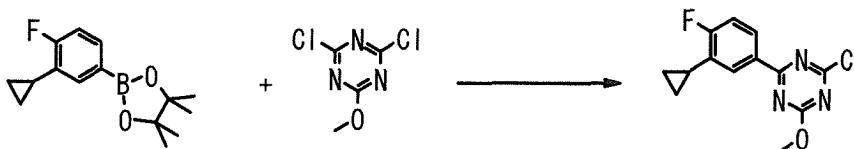
En atmósfera de argón, a una solución de N-{3-[4-(4-butoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]-4-clorobencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,096 g, 0,18 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, en metanol (0,96 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,27 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N (0,54 ml) y agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,086 g, rendimiento del 93 %).

[Ejemplo de producción 18]

Síntesis de N-(4-cloro-3-[4-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-135)

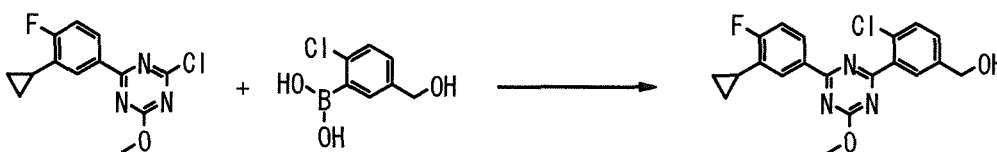


(1) 2-cloro-4-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina



En atmósfera de argón, a una suspensión de 2-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0,59 g, 2,2 mmol), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (0,81 g, 4,5 mmol) y aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,18 g, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (3,4 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=25/1 - 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un producto en bruto (0,44 g).

(2) {4-cloro-3-[4-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol



En atmósfera de argón, a una solución de un producto en bruto (0,44 g) de 2-cloro-4-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina, obtenida en el punto (1) anteriormente mencionado, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico

(0,31 g, 1,6 mmol) y aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,11 g, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (5,4 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2,7 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=5/3) para dar el compuesto del título (0,32 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,83-0,88 (2H, m), 1,01-1,07 (2H, m), 1,79 (1H, t, J = 6,0 Hz), 2,10-2,19 (1H, m), 4,20 (3H, s), 4,77 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,13 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,01 (1H, s a), 8,20 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,38-8,41 (1H, m).

(3) N-{4-cloro-3-[4-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-N-(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo



En atmósfera de argón, a una solución de {4-cloro-3-[4-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol (0,32 g, 0,82 mmol), obtenida en el punto (2) mencionado anteriormente, en tetrahidrofurano (3,3 ml) se le añadió trietilamina (0,15 ml, 1,1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,076 ml, 0,98 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en N,N-dimetilformamida (3,3 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,80 g, 2,5 mmol) y iminodicarboxilato de di-*terc*-butilo (0,21 g, 0,98 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró para eliminar el sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=7/1) para dar el compuesto del título (0,40 g, rendimiento del 83 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,84-0,88 (2H, m), 1,01-1,07 (2H, m), 1,47 (18H, s), 2,09-2,18 (1H, m), 4,18 (3H, s), 4,83 (2H, s), 7,11 (1H, dd, J = 9,7, 8,6 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 7,5, 2,2 Hz), 8,36-8,41 (1H, m).

(4) Clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina



En atmósfera de argón, a N-{4-cloro-3-[4-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-N-(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo (0,40 g, 0,68 mmol), obtenido en el punto (3) mencionado anteriormente, se le añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (3,3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (35 ml) y la mezcla se agitó. El sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,26 g, rendimiento del 89 %).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,78-0,83 (2H, m), 1,05-1,10 (2H, m), 2,10-2,19 (1H, m), 4,16 (3H, s), 4,16 (2H, s), 7,39 (1H, dd, J = 9,9, 8,7 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 7,7, 2,1 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,35-8,37 (4H, m).

(5) N-(4-cloro-3-[4-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida



En atmósfera de argón, a una solución de clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina (0,070 g, 0,17 mmol), obtenido en el punto (4) mencionado anteriormente, HOBT·H₂O (0,033 g, 0,22 mmol) y WSC·HCl (0,041 g, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se le añadió ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-

dimetilpropiónico (0,034 g, 0,22 mmol) y trietilamina (0,069 ml, 0,48 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=5/3) para dar el compuesto del título (0,082 g, rendimiento del 94 %).
 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,82-0,87 (2H, m), 1,01-1,05 (2H, m), 1,43 (6H, s), 2,10-2,16 (1H, m), 4,18 (3H, s), 4,54 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,21 (1H, s a), 7,11 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,90 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,36-8,40 (1H, m).

- 10 (6) N-(4-cloro-3-[4-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-135)



- 15 En atmósfera de argón, a una solución de N-{4-cloro-3-[4-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,082 g, 0,16 mmol), obtenida en el punto (5) mencionado anteriormente, en metanol (1,8 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,24 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (1,0 ml) y
 20 se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,065 g, rendimiento del 81 %).

[Ejemplo de producción 19]

- 25 Síntesis de (R)-N-{4-cloro-3-[4-(4-cloro-3-metilfenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropionamida (Ejemplo n.º 1-136)



- 30 (1) (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropionato de bencilo



En atmósfera de argón, a una suspensión de ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropiónico (2,2 g, 14 mmol) y carbonato potásico (2,3 g, 16 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añadió bromuro de bencilo (1,8 ml, 15 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=6/1) para dar el compuesto del título (3,0 g, rendimiento del 90 %).
 35

- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,60 (3H, s), 3,78 (1H, s), 5,31 (2H, s), 7,33-7,42 (5H, m).

- (2) (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropionato de bencilo



- 45 En atmósfera de argón, a una solución de (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropionato de metilo (3,4 g, 14 mmol), obtenido en el punto (1) mencionado anteriormente, en N,N-dimetilformamida (40 ml) se le añadió hidruro sódico (0,60 g, dispersión oleosa al 60 % en peso) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de

reacción se le añadió yoduro de metilo (1,3 ml, 20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=15/1) para dar el compuesto del título (2,8 g, rendimiento del 78 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,59 (3H, s), 3,40 (3H, s), 5,26 (2H, s), 7,31-7,37 (5H, m).

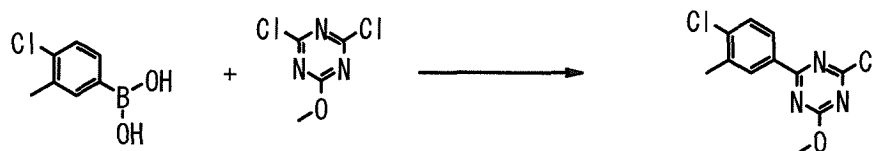
(3) Ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropiónico



En atmósfera de argón, a una solución de (R)- 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropionato de bencilo (2,8 g, 11 mmol), obtenido en el punto (2) mencionado anteriormente, en acetato de etilo (50 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (0,23 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 101,32 kPa (1 atm) durante 5 h. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se eluyó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,4 g, rendimiento del 78 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,68 (3H, s), 3,54 (3H, s).

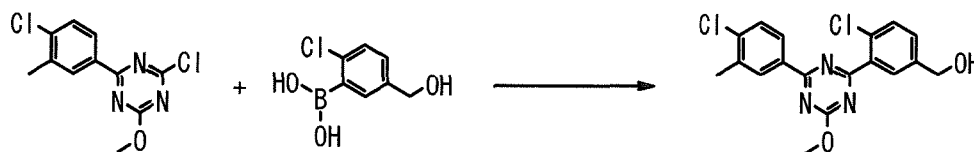
(4) 2-cloro-4-(4-cloro-3-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina



En atmósfera de argón, a una suspensión de ácido 4-cloro-3-metilfenilborónico (0,47 g, 2,8 mmol), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (1,0 g, 5,6 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,32 g, 0,28 mmol) en tolueno (5,0 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (4,2 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=98/2 - 95/5) para dar el compuesto del título (0,50 g, rendimiento del 48 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,47 (3H, s), 4,17 (3H, s), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,1 Hz).

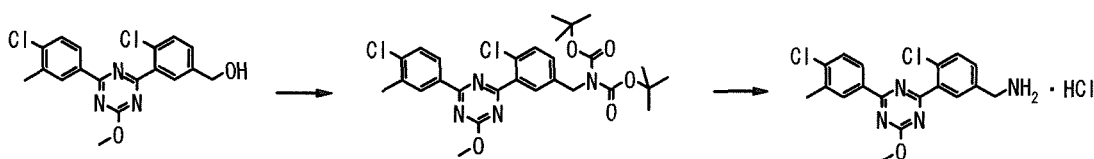
(5) {4-cloro-3-[4-(4-cloro-3-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol



En atmósfera de argón, a una solución de 2-cloro-4-(4-cloro-3-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina (0,50 g, 1,3 mmol), obtenida en el punto (4) mencionado anteriormente, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (0,30 g, 1,6 mmol) y aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,11 g, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2,6 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=8/2 - 6/4) para dar el compuesto del título (0,40 g, rendimiento del 80 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,79 (1H, t, J = 5,3 Hz), 2,48 (3H, s), 4,21 (3H, s), 4,78 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,45-7,50 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,1 Hz).

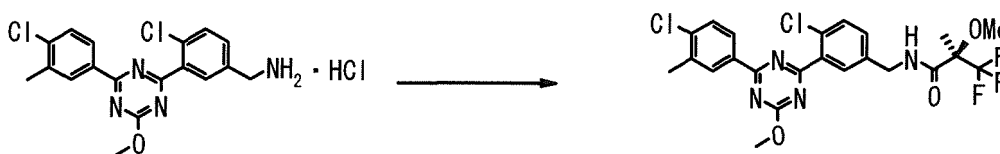
(6) Clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(4-cloro-3-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina



En atmósfera de argón, a una solución de {4-cloro-3-[4-(4-cloro-3-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol (0,40 g, 1,1 mmol), obtenido en el punto (5) mencionado anteriormente, en tetrahidrofurano (4,0 ml) se le añadió trietilamina (0,19 ml, 1,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,098 ml, 1,3 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se le añadió carbonato de cesio (1,0 g, 3,2 mmol) y iminodiacetato de di-*tert*-butilo (0,37 g, 1,7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=95/5 - 80/20). En atmósfera de argón, a una solución (2,0 ml) del producto purificado en 1,4-dioxano se le añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (4,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió n-hexano y el sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,43 g, rendimiento del 99 %).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 2,47 (3H, s), 4,13-4,19 (5H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,71-7,76 (2H, m), 8,16 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 8,41-8,50 (4H, m).

(7) (R)-N-{4-cloro-3-[4-(4-cloro-3-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropionamida



En atmósfera de argón, a una solución de clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(4-cloro-3-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina (0,070 g, 0,17 mmol), obtenido en el punto (6) mencionado anteriormente, HOBt·H₂O (0,039 g, 0,26 mmol) y WSC·HCl (0,049 g, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,70 ml) se le añadió ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropiónico (0,038 g, 0,22 mmol), obtenido en el punto (3) mencionado anteriormente, y trietilamina (0,071 ml, 0,51 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 h. A la mezcla de reacción ¹ se le añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=3/2) para dar el compuesto del título (0,058 g, rendimiento del 65 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,66 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,45 (3H, s), 4,20 (3H, s), 4,48 (1H, dd, J = 15,1, 5,8 Hz), 4,63 (1H, dd, J = 15,1, 6,5 Hz), 7,16 (1H, s a), 7,37 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(8) (R)-N-{4-cloro-3-[4-(4-cloro-3-metilfenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropionamida (Ejemplo n.º 1-136)



En atmósfera de argón, a una solución de (R)-N-{4-cloro-3-[4-(4-cloro-3-metilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropionamida (0,058 g, 0,11 mmol), obtenida en el punto (7) mencionado anteriormente, en metanol (1,3 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,17 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (0,68 ml) y agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,051 g, rendimiento del 88 %).

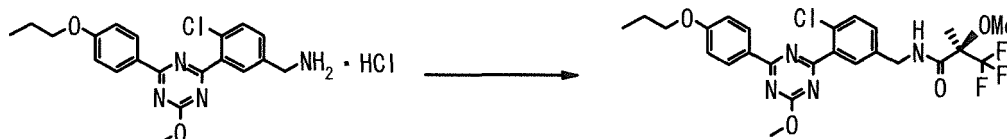
[Ejemplo de producción 20]

Síntesis de (R)-N-(4-cloro-3-[4-hidroxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-

metilpropionamida (Ejemplo n.º 1-137)



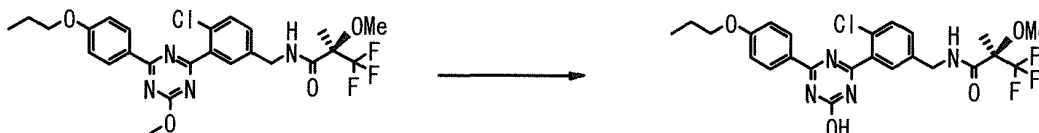
5 (1) (R)-N-(4-cloro-3-[4-metoxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropionamida



10 En atmósfera de argón, a una solución de clorhidrato de 4-cloro-3-[4-metoxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina (0,80 g, 0,19 mmol), obtenido en el [ejemplo de producción 13] (4), HOBt·H₂O (0,044 g, 0,28 mmol) y WSC·HCl (0,055 g, 0,28 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se le añadió ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropiónico (0,046 g, 0,27 mmol), obtenido en el [ejemplo de producción 19] (3) y trietilamina (0,080 ml, 0,57 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=8/2 - 3/2) para dar el compuesto del título (0,084 g, rendimiento del 82 %).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,66 (3H, s a), 1,81-1,90 (2H, m), 3,45 (3H, s a), 4,02 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,19 (3H, s), 4,50 (1H, dd, J = 15,0, 5,8 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 15,0, 6,3 Hz), 6,97-7,02 (2H, m), 7,14 (1H, s a), 7,35 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,52-8,56 (2H, m).

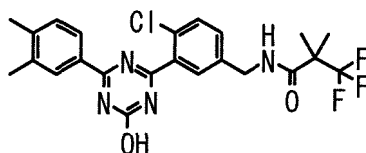
20 (2) (R)-N-(4-cloro-3-[4-hidroxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropionamida (Ejemplo n.º 1-137)



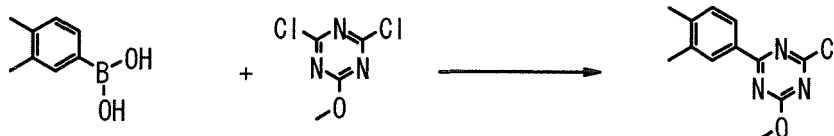
25 En atmósfera de argón, a una solución de (R)-N-(4-cloro-3-[4-metoxi-6-(4-propoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropionamida (0,084 g, 0,16 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, en metanol (0,80 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 65 °C durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N (0,60 ml) y agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,072 g, rendimiento del 89 %).

35 [Ejemplo de producción 21]

Síntesis de N-(4-cloro-3-[4-(3,4-dimetilfenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-150)



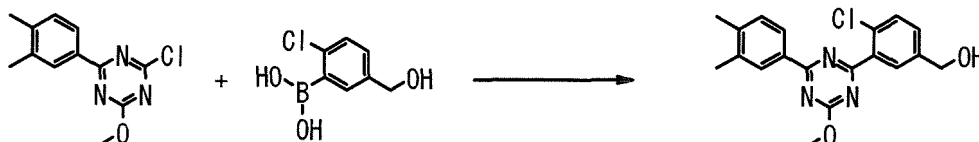
40 (1) 2-cloro-4-(3,4-dimetilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina



En atmósfera de argón, a una suspensión de ácido 3,4-dimetilbencenoborónico (0,42 g, 2,8 mmol), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (1,0 g, 5,6 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,32 g, 0,28 mmol) en tolueno (8,4 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (4,2 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=20/1) para dar el compuesto del título (0,64 g, 92 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,35 (6H, s), 4,16 (3H, s), 7,26 (3H, d, J = 7,8 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 7,8, 2,1 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,1 Hz).

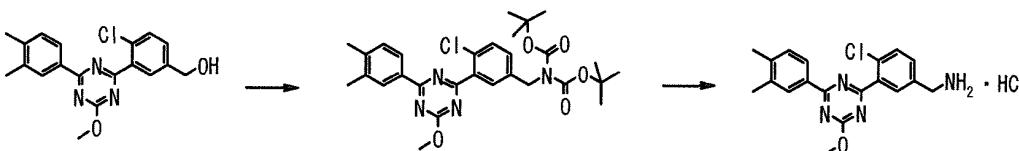
(2) {4-cloro-3-[4-(3,4-dimetilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol



En atmósfera de argón, a una solución de 2-cloro-4-(3,4-dimetilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina (0,64 g, 2,6 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (0,57 g, 3,1 mmol) y aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,21 g, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (5,1 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=5/3) para dar el compuesto del título (0,54 g, rendimiento del 59 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,87 (1H, t, J = 5,0 Hz), 2,35 (3H, s), 2,36 (3H, s), 4,20 (3H, s), 4,76 (2H, d, J = 5,0 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,35 (1H, s a).

(3) Clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(3,4-dimetilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina



En atmósfera de argón, a una solución de {4-cloro-3-[4-(3,4-dimetilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol (0,54 g, 1,5 mmol), obtenido en el punto (2) mencionado anteriormente, en tetrahidrofurano (5,5 ml) se le añadió trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,14 ml, 1,8 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en N,N-dimetilformamida (5,5 ml) se le añadió carbonato de cesio (1,5 g, 4,6 mmol) e iminodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,40 g, 1,8 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=7/1). En atmósfera de argón, al producto purificado se le añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (6,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 0,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y el sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,56 g, rendimiento del 94 %).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,34 (3H, s), 2,35 (3H, s), 4,12-4,19 (5H, m), 7,38 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69-7,75 (2H, m), 8,12 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 7,9, 1,6 Hz), 8,29 (1H, s a), 8,44 (3H, s a).

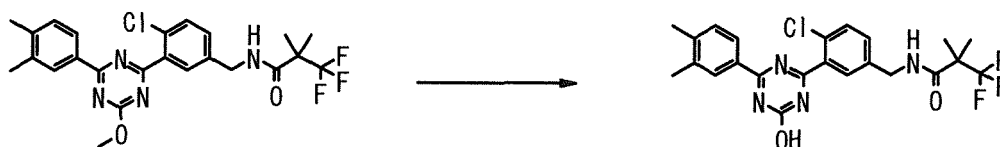
(4) N-{4-cloro-3-[4-(3,4-dimetilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida



En atmósfera de argón, a una solución de clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(3,4-dimetilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-

5 il]bencilamina (0,070 g, 0,18 mmol), obtenido en el punto (3) mencionado anteriormente, HOBT-H₂O (0,035 g, 0,23 mmol) y WSC·HCl (0,044 g, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se le añadió ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (0,036 g, 0,23 mmol) y trietilamina (0,075 ml, 0,54 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=2/1) para dar el compuesto del título (0,075 g, rendimiento del 85 %).
 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,37 (3H, s), 4,20 (3H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,22 (1H, s a), 7,27 (3H, d, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 7,8, 1,7 Hz), 8,35 (1H, s a).

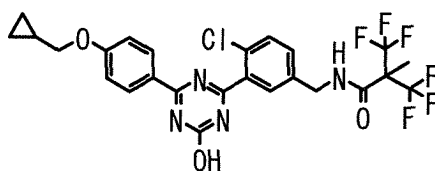
(5) N-{4-cloro-3-[4-(3,4-dimetilfenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-150)



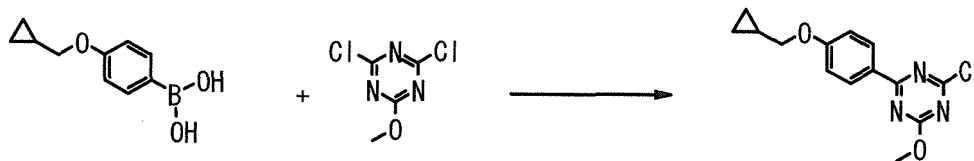
En atmósfera de argón, a una solución de N-{4-cloro-3-[4-(3,4-dimetilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}- 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,075 g, 0,15 mmol), obtenida en el punto (4) mencionado anteriormente, en metanol (1,8 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,23 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (1,0 ml) y agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,063 g, rendimiento del 86 %).

[Ejemplo de producción 22]

25 Síntesis de N-{4-cloro-3-[4-(4-ciclopropilmetoxifenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2-metil-2-trifluorometilpropionamida (Ejemplo n.º 1-169)

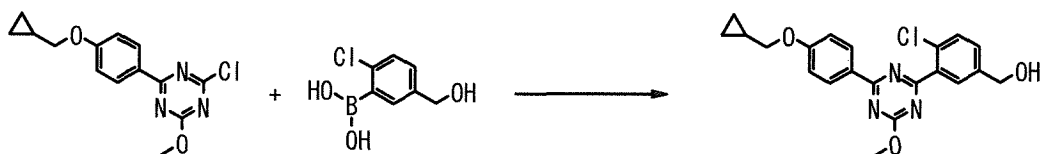


(1) 2-cloro-4-(4-ciclopropilmetoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina



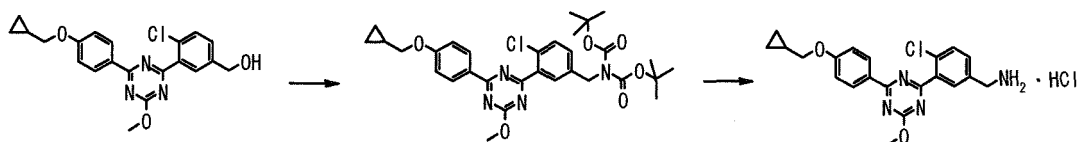
35 En atmósfera de argón, a una suspensión de ácido 4-(ciclopropilmetoxi)benzenoborónico (2,5 g, 13 mmol), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (4,7 g, 26 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,5 g, 1,3 mmol) en tolueno (25 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (20 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=90/10 - 80/20) para dar el compuesto del título (3,0 g, 79 %).
 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,36-0,41 (2H, m), 0,65-0,71 (2H, m), 1,25-1,36 (1H, m), 3,90 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,14 (3H, s), 6,96-7,00 (2H, m), 8,42-8,47 (2H, m).

45 (2) {4-cloro-3-[4-(4-ciclopropilmetoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol



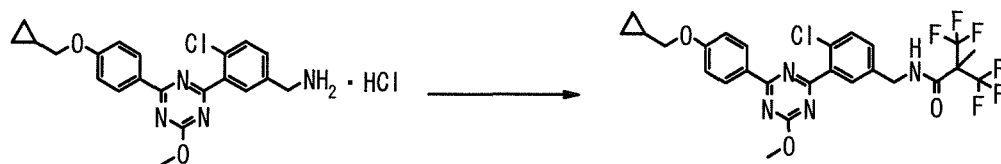
- En atmósfera de argón, a una solución de 2-cloro-4-(4-ciclopropilmetoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina (3,0 g, 10 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, ácido 2-cloro-5-hidroxiacetilfenilborónico (2,3 g, 12 mmol) y aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,84 g, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de carbonato sódico (21 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=8/2 - 1/1) para dar el compuesto del título (2,9 g, rendimiento del 71 %).
- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,37-0,41 (2H, m), 0,65-0,71 (2H, m), 1,27-1,36 (1H, m), 1,76 (1H, t, J = 6,0 Hz), 3,90 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,19 (3H, s), 4,77 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,98-7,02 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,00 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,53-8,57 (2H, m).

- (3) Clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(4-ciclopropilmetoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina



- En atmósfera de argón, a una solución de 4-chloro-3-[4-(4-ciclopropilmetoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenilmetanol (2,9 g, 7,3 mmol), obtenido en el punto (2) mencionado anteriormente, en tetrahidrofurano (29 ml) se le añadió trietilamina (1,3 ml, 9,5 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,68 ml, 8,7 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en N,N-dimetilformamida (29 ml) se le añadió carbonato de cesio (7,1 g, 22 mmol) y iminodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,9 g, 8,7 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=95/5 - 70/30). En atmósfera de argón, a una solución (9,3 ml) del producto purificado en 1,4-dioxano se le añadió solución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (37 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y el sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,1 g, rendimiento del 97 %).
- RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,34-0,39 (2H, m), 0,57-0,63 (2H, m), 1,21-1,32 (1H, m), 3,95 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,11-4,18 (5H, m), 7,11-7,15 (2H, m), 7,70-7,74 (2H, m), 8,13 (1H, s a), 8,42-8,53 (5H, m).

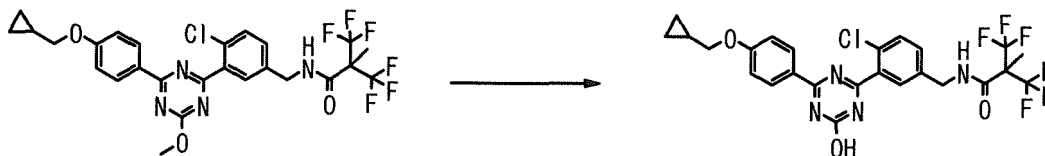
- (4) N-[4-cloro-3-[4-(4-ciclopropilmetoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-2-trifluorometilpropionamida



- En atmósfera de argón, a una solución de clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(4-ciclopropilmetoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina (0,080 g, 0,18 mmol), obtenido en el punto (3) mencionado anteriormente, HOBt·H₂O (0,037 g, 0,24 mmol) y WSC·HCl (0,046 g, 0,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se le añadió ácido 2,2-bis(trifluorometil)propiónico (0,050 g, 0,24 mmol) y trietilamina (0,077 ml, 0,55 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió HOBt·H₂O (0,037 g, 0,24 mmol), WSC·HCl (0,046 g, 0,24 mmol), ácido 2,2-bis(trifluorometil)propiónico (0,050 g, 0,24 mmol) y trietilamina (0,077 ml, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió HOBt·H₂O (0,037 g, 0,24 mmol), WSC·HCl (0,046 g, 0,24 mmol), ácido 2,2-bis(trifluorometil)propiónico (0,050 g, 0,24 mmol) y trietilamina (0,077 ml, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=3/1) para dar el compuesto del título (0,045 g,

rendimiento del 41 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,36-0,41 (2H, m), 0,65-0,71 (2H, m), 1,26-1,35 (2H, m), 1,70 (3H, s), 3,90 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 4,19 (3H, s), 4,61 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 6,49 (1H, s a), 6,98-7,02 (2H, m), 7,32 (1H, dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,52-8,56 (2H, m).

- 5 (5) N-(4-cloro-3-[4-(4-ciclopropilmetoxifenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2-metil-2-trifluorometilpropionamida (Ejemplo n.º 1-169)

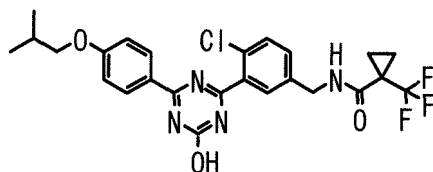


- 10 En atmósfera de argón, a una solución de N-(4-cloro-3-[4-(4-ciclopropilmetoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil)-3,3,3-trifluoro-2-metil-2-trifluorometilpropionamida (0,045 g, 0,076 mmol), obtenida en el punto (4) mencionado anteriormente, en metanol (0,70 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,11 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (0,50 ml) y agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente.

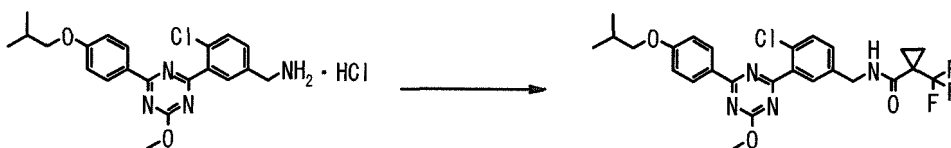
- 15 El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,039 g, rendimiento del 89 %).

[Ejemplo de producción 23]

- 20 Síntesis de 4-cloro-3-[4-(4-isobutoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamida del ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico (Ejemplo n.º 1-178)



- 25 (1) 4-cloro-3-[4-(4-isobutoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamida del ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico



- 30 En atmósfera de argón, a una solución de clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(4-isobutoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina (0,10 g, 0,23 mmol), obtenido en el [ejemplo de producción 12] (4), HOBt·H₂O (0,049 g, 0,32 mmol) y WSC·HCl (0,061 g, 0,32 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,75 ml) se le añadió ácido 1-trifluorometilciclopropan-1-carboxílico (0,050 g, 0,32 mmol) y trietilamina (0,064 ml, 0,46 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=2/1, después cloroformo/acetato de etilo=9/1) para dar el compuesto del título (0,068 g, rendimiento del 55 %).

- 40 RMN ^1H ($\text{DMSO}-D_6$) δ : 1,01 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,23-1,27 (2H, m), 1,30-1,36 (2H, m), 2,00-2,11 (1H, m), 3,87 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 4,12 (3H, s), 4,37 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,43 (1H, dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,43-8,47 (2H, m), 8,50 (1H, t, $J = 5,9$ Hz).

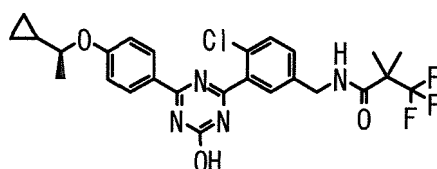
- 45 (2) 4-cloro-3-[4-(4-isobutoxifenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamida del ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico (Ejemplo n.º 1-178)



En atmósfera de argón, a una solución de 4-cloro-3-[4-(4-isobutoxifenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamida del ácido 1-¹ trifluorometilciclopropanocarboxílico (0,065 g, 0,12 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, en metanol (1,0 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,12 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N (0,24 ml) y agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,060 g, rendimiento del 94 %).

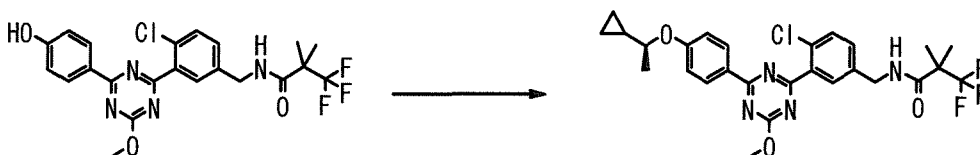
10 [Ejemplo de producción 24]

Síntesis de N-(4-cloro-3-{4-[4-((S)-1-ciclopropiletotoxi)fenil]-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-184)



15

(1) N-(4-cloro-3-{4-[4-((S)-1-ciclopropiletotoxi)fenil]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida



20

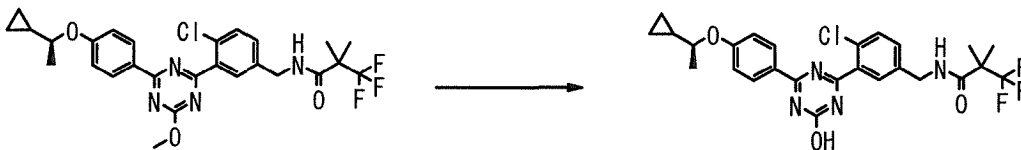
En atmósfera de argón, a una solución de N-(4-cloro-3-{4-[4-((S)-1-ciclopropiletotoxi)fenil]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,080 g, 0,17 mmol), obtenida en el [ejemplo de producción 14] (6) mencionado anteriormente, (1R)-1-ciclopropiletan-1-ol (0,029 g, 0,33 mmol) y trifenilfosfina (0,087 g, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) se le añadió bis(2-metoxietil)azodicarboxilato (0,078 g, 0,33 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=2/1) para dar el compuesto del título (0,079 g, rendimiento del 86 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,28-0,36 (1H, m), 0,38-0,45 (1H, m), 0,53-0,63 (2H, m), 1,12-1,21 (1H, m), 1,41 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,44 (6H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,18 (3H, s), 4,54 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,20 (1H, s a), 6,95-7,00 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,50-8,55 (2H, m).

25

30

(2) N-(4-cloro-3-{4-[4-((S)-1-ciclopropiletotoxi)fenil]-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-184)

35



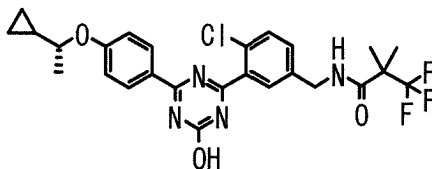
En atmósfera de argón, a una solución de N-(4-cloro-3-{4-[4-((S)-1-ciclopropiletotoxi)fenil]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,079 g, 0,14 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, en metanol (1,3 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,22 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 65 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (0,90 ml) y agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,072 g, rendimiento del 93 %).

40

[Ejemplo de producción 25]

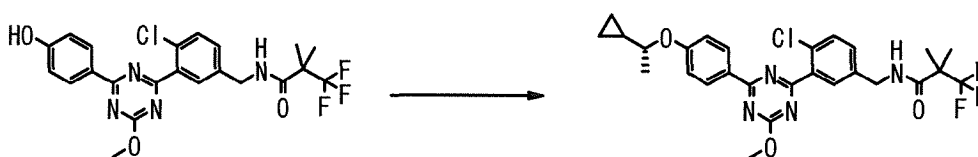
Síntesis de N-(4-cloro-3-(4-[4-((R)-1-ciclopropiletoxi)fenil]-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il)encil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-185)

5



(1) N-(4-cloro-3-(4-[4-((R)-1-ciclopropiletoxi)fenil]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)encil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida

10



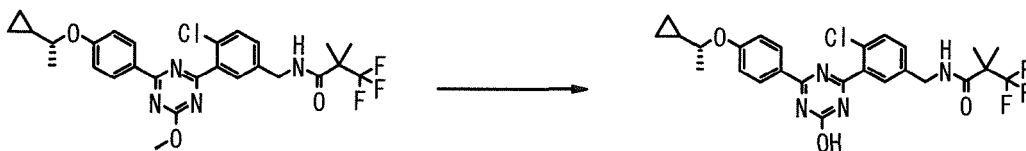
En atmósfera de argón, a una solución de N-(4-cloro-3-(4-[4-((R)-1-ciclopropiletoxi)fenil]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)encil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,080 g, 0,17 mmol), obtenida en el [ejemplo de producción 14] (6) mencionado anteriormente, (1S)-1-ciclopropiletan-1-ol (0,029 g, 0,33 mmol) y trifenilfosfina (0,087 g, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) se le añadió bis(2-metoxietil)azodicarboxilato (0,078 g, 0,33 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró para eliminar el sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=2/1) para dar el compuesto del título (0,038 g, rendimiento del 41 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,28-0,36 (1H, m), 0,38-0,45 (1H, m), 0,53-0,63 (2H, m), 1,12-1,21 (1H, m), 1,41 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,44 (6H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,18 (3H, s), 4,54 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,20 (1H, s a), 6,95-7,00 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,50-8,55 (2H, m).

15

20

25

(2) N-(4-cloro-3-(4-[4-((R)-1-ciclopropiletoxi)fenil]-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il)encil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo n.º 1-185)



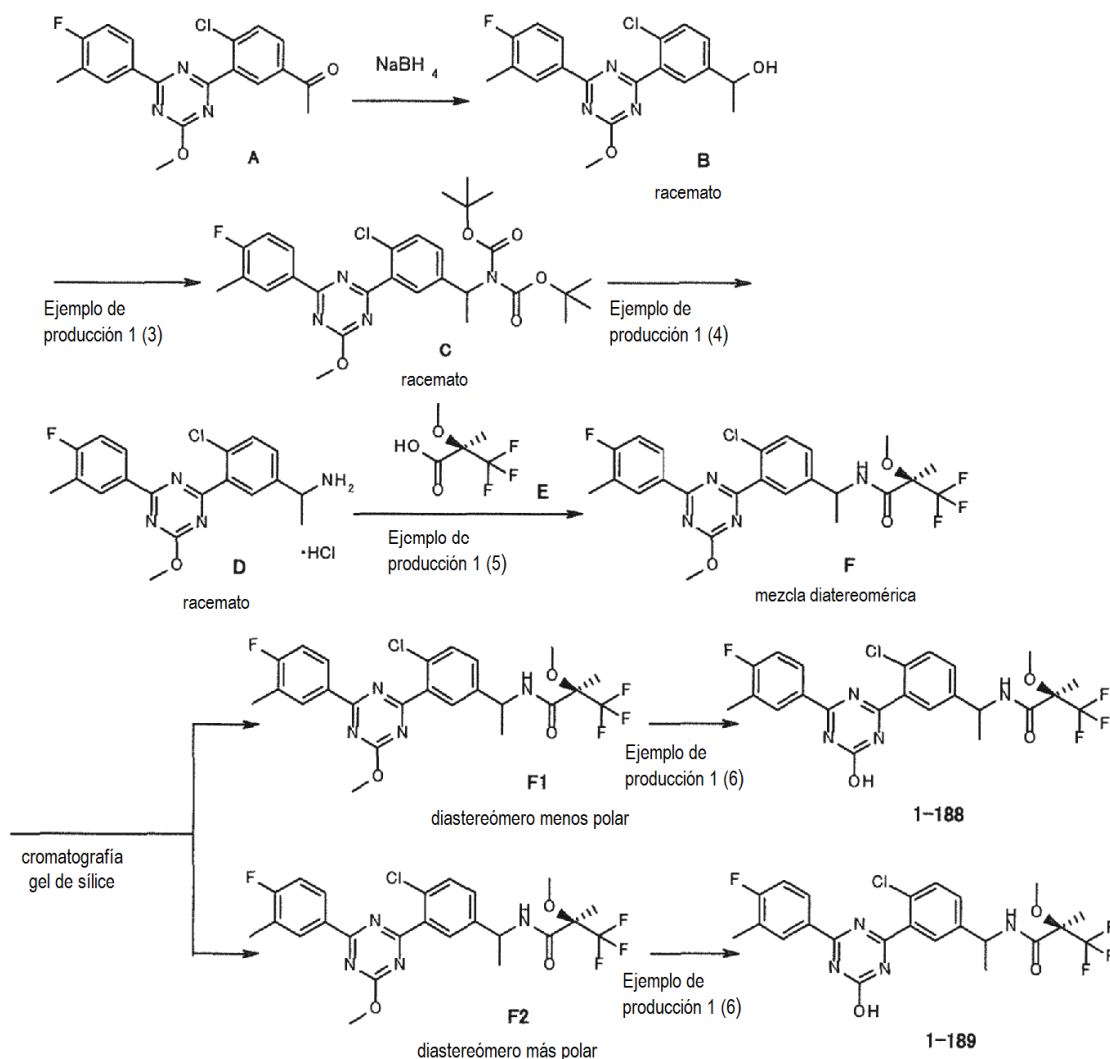
30

En atmósfera de argón, a una solución de N-(4-cloro-3-(4-[4-((R)-1-ciclopropiletoxi)fenil]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)encil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (0,038 g, 0,069 mmol), obtenida en el punto (1) mencionado anteriormente, en metanol (0,62 ml) se le añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0,10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 65 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (0,42 ml) y agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,034 g, rendimiento del 91 %).

35

Los compuestos del ejemplo 1-1 al ejemplo 1-267, el ejemplo 2-1 al ejemplo 2-130 y el ejemplo 3-1 al ejemplo 3-23 se obtuvieron de acuerdo con los métodos de producción mencionados anteriormente. Las fórmulas estructurales y datos de las propiedades de los compuestos de los ejemplos se muestran en la tabla 1-1 a la tabla 1-34, la tabla 2-1 a la tabla 2-15 y la tabla 3-1 a la tabla 3-3. En las tablas, las notas muestran lo siguiente.

40



Nota 1 (Ejemplos n.º 1-188, 1-189)

5 Usando 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina, ácido 4-fluoro-3-metilfenilborónico en lugar de ácido 4-(2,2-dimetilpropoxi)fenilborónico y ácido 5-acetil-2-clorofenilborónico en lugar de ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico y mediante un método similar al del ejemplo de producción 1 (1) y (2), se obtuvo el compuesto A.

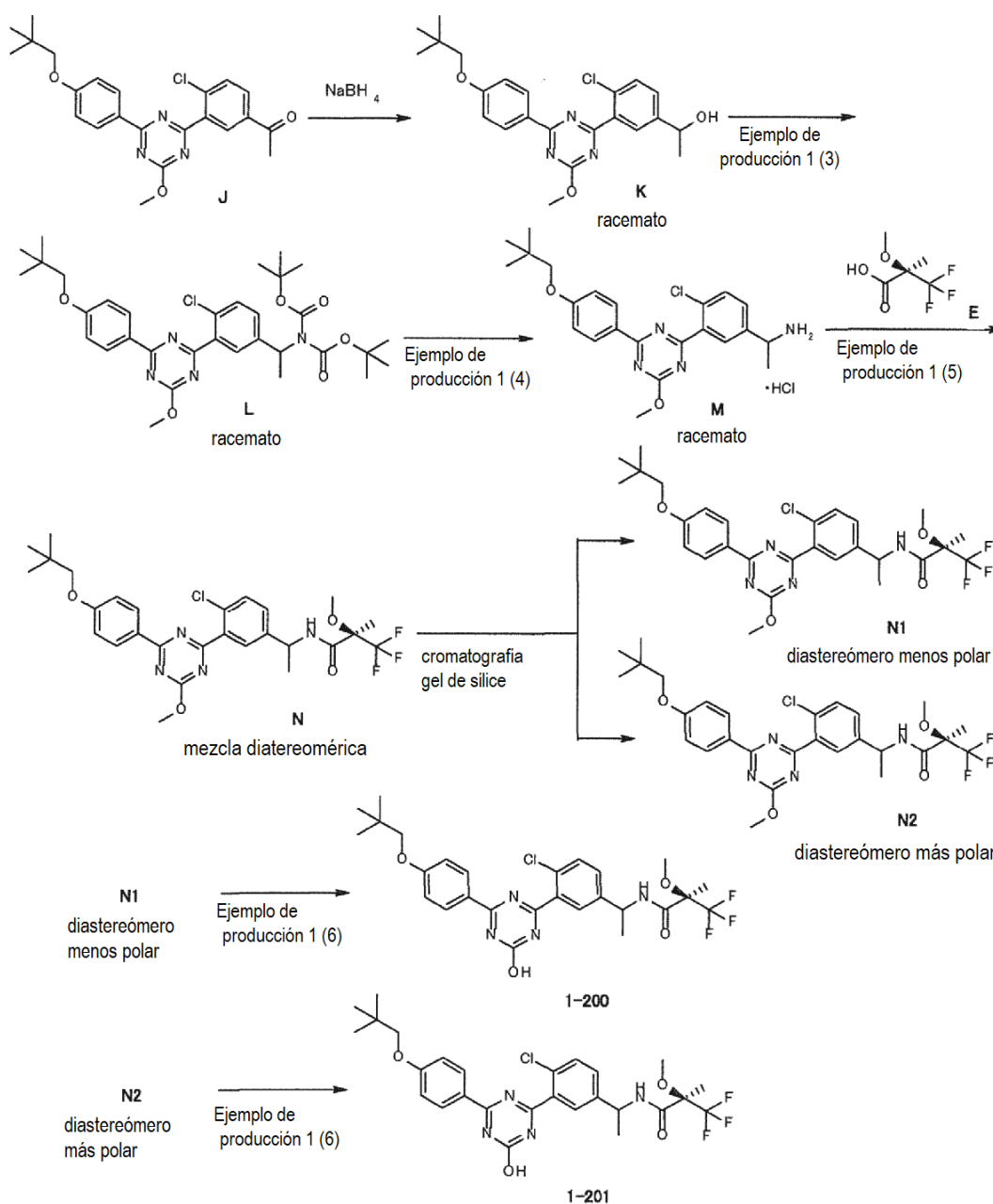
10 El compuesto racémico B se obtuvo mediante reducción del grupo carbonilo del compuesto A con borohidruro sódico.

El compuesto racémico D se obtuvo tratando el compuesto B del mismo modo que en el ejemplo de producción 1 (3) y (4).

15 El compuesto F en forma de una mezcla de diastereómeros se obtuvo haciendo reaccionar el compuesto racémico D con un enantiómero puro del compuesto E.

20 El compuesto F1 que es un diastereómero menos polar (placas de vidrio Merck TLC gel de sílice 60G F254 25, eluyente: n-hexano/acetato de etilo=2/1) y el compuesto F2 que es un diastereómero más polar, se obtuvieron purificando el compuesto F por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Aunque el compuesto F1 y el compuesto F2 son estereoisómeros individuales, no se determina la configuración absoluta del carbono asimétrico en la posición bencilo.

25 Se obtuvo el compuesto del ejemplo n.º 1-188 hidrolizando el compuesto F1 del mismo modo que en el ejemplo de producción 1 (6). De manera similar, se obtuvo el compuesto del ejemplo n.º 1-189 a partir del compuesto F2. Aunque el compuesto del ejemplo n.º 1-188 y el compuesto del ejemplo n.º 1-189 son estereoisómeros individuales, no se determina la configuración absoluta del carbono asimétrico en la posición bencilo.



Nota 2 (Ejemplos n.º 1-200, 1-201)

5 Usando 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina, ácido 4-(2,2-dimetilpropxi) fenilborónico y ácido 5-acetil-2-clorofenilborónico en lugar de ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico y mediante un método similar al del ejemplo de producción 1 (1) y (2), se obtuvo el compuesto J.

El compuesto racémico K se obtuvo reduciendo el grupo carbonilo del compuesto J con borohidruro sódico.

10 El compuesto racémico M se obtuvo tratando el compuesto K del mismo modo que en el ejemplo de producción 1 (3) y (4).

15 El compuesto N en forma de una mezcla de diastereómeros se obtuvo haciendo reaccionar el compuesto racémico M con un enantiómero puro del compuesto E.

El compuesto N se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice del mismo modo que en la nota 1, mediante un método similar al del ejemplo de producción 1 (6), el compuesto del Ejemplo n.º 1-200 se obtuvo a partir del compuesto N1 que es un diastereómero menos polar (placas de vidrio Merck TLC Gel de Sílice 60G F254 25, eluyente: n-hexano/acetato de etilo=2/1), y el compuesto del ejemplo n.º 1-201 se obtuvo a partir del compuesto N2

que es un diastereómero más polar. Aunque los compuestos del ejemplo n.º 1-200 y 1-201 son estereoisómeros individuales, no se determina la configuración absoluta del carbono asimétrico en la posición bencilo.

Nota 3 (Ejemplos n.º 1-256, 1-257)

5

Aunque son estereoisómeros individuales, no se determina la configuración relativa.

Nota 4 (Ejemplo n.º 1-266)

10 Aunque es un estereoisómero individual, la configuración relativa del grupo *terc*-butilo no se determinó.

Nota 5 (Ejemplo n.º 1-267)

Aunque es un estereoisómero individual, no se determina la configuración relativa del grupo metoxi.

15

[Tabla 1-1]

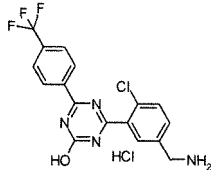
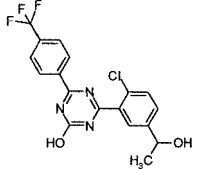
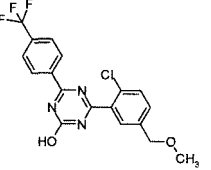
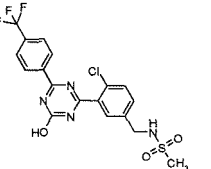
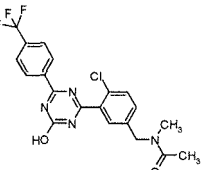
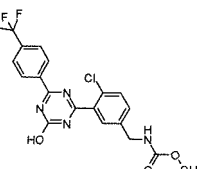
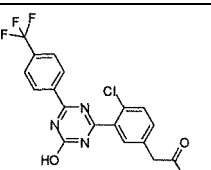
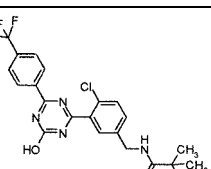
Ejemplo	Estructura	RMN	MS (M+H)	MS (M-H)	Nota
1-1		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 2,50 (3H, s), 7,38 (1H, td, J = 8,3, 2,5 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,4, 5,3 Hz), 7,56-7,65 (1H, m a), 7,95 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,33 (1H, s a).	350	348	
1-2		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 2,35 (3H, s), 2,50 (3H, s), 7,30 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,51 (1H, s a), 7,94 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,55 (2H, d, J = 8,1 Hz), 13,17 (1H, s a).	346	344	
1-3		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 2,50 (3H, s), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,81 (1H, s a), 7,94 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,1 Hz), 13,33 (1H, s).	366	364	
1-4		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 2,38 (3H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,64 (1H, s a), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,49 (1H, s a).	366	364	
1-5		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 7,69 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,67 (1H, s a).	436	434	
1-6		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 3,83 (3H, s), 7,21 (1H, dd, J = 8,8, 3,1 Hz), 7,41 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,52 (1H, s a).	382	380	
1-7		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 7,01 (1H, dd, J = 8,6, 2,9 Hz), 7,17 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 10,17 (1H, s), 13,46 (1H, s a).	368	366	
1-8		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 8,36 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,53 (2H, s a).	396	394	

[Tabla 1-2]

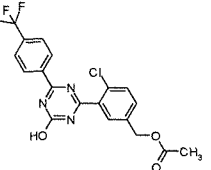
ES 2 704 922 T3

1-9		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,63 (3H, s), 7,66 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,11 (1H, s a), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,41 (1H, s a).	400	398
1-10		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,61 (3H, s), 7,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 8,30 (1H, s a), 8,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,23 (2H, s a).	376	374
1-11		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,59 (3H, s), 7,46 (1H, s a), 7,50 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 8,01 (1H, s a), 8,24 (1H, s a), 8,56 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,28 (1H, s).	375	373
1-12		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 4,58 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,45 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,74 (1H, s a), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,53 (1H, s a).	382	380
1-13		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,65 (3H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,65 (1H, s).	394	392
1-14		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,22 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,50 (3H, s), 2,66 (2H, c, J = 7,6 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,55 (1H, s a), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,19 (1H, s a).	360	358
1-15		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,39 (9H, s), 4,20 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,47-7,53 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, s a), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,54 (1H, s).	481	479
1-16		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,89 (3H, s), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,46 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, s a).	423	421

[Tabla 1-3]

1-17		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 4,13 (2H, s a), 7,72-7,77 (2H, m), 7,93-7,97 (3H, m), 8,39 (3H, s a), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,67 (1H, s).	381	379	
1-18		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,36 (3H, d, J = 6,4 Hz), 4,78-4,84 (1H, m), 5,42 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,57-7,62 (2H, m), 7,77 (1H, s a), 7,94 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,52 (1H, s a).	396	394	
1-19		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 3,34 (3H, s), 4,50 (2H, s), 7,57 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,54 (1H, s a).	396	394	
1-20		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,93 (3H, s), 4,25 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, t, J = 6,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,58 (1H, s a).	459	457	
1-21		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,07 (1,0H, s), 2,08 (2,0H, s), 2,82 (1,0H, s), 2,96 (2,0H, s), 4,56 (1,3H, s), 4,64 (0,7H, s), 7,47 (1,0H, d, J = 8,2 Hz), 7,61-7,68 (2,0H, m), 7,94 (2,0H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2,0H, d, J = 8,4 Hz), 13,56 (1,0H, s).	437	435	
1-22		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 3,56 (3H, s), 4,26 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,80 (1H, t, J = 6,2 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,54 (1H, s).	439	437	
1-23		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 3,71 (2H, s), 7,53 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,53 (1H, s a), 13,54 (1H, s a).	410	408	
1-24		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,13 (9H, s), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,18 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, s a).	465	463	

[Tabla 1-4]

1-25		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,09 (3H, s), 5,16 (2H, s), 7,63 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,57 (1H, s a).	424	422	
------	---	--	-----	-----	--

1-26		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,59 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,50 (2H, s), 7,50 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,01-8,06 (1H, m a), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,54 (1H, s).	423	421	
1-27		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,16 (2H, c, J = 7,6 Hz), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,39 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, s a).	437	435	
1-28		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,04 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,38-2,48 (1H, m), 4,32 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,37 (1H, t, J = 6,2 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, s a).	451	449	
1-29		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,11-1,40 (5H, m), 1,57-1,76 (5H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 4,31 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,34 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, s a).	491	489	
1-30		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,44-1,82 (8H, m), 2,58-2,66 (1H, m), 4,32 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,39 (1H, t, J = 6,2 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, s a).	477	475	
1-31		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,20 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,02 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,23 (2H, d, J = 6,5 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (1H, t, J = 6,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,57 (1H, s a).	473	471	
1-32		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,31 (9H, s), 4,32 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,60-7,66 (3H, m), 7,76 (1H, s a), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,58 (1H, s a).	501	499	

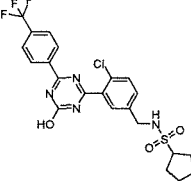
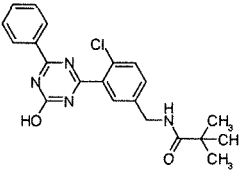
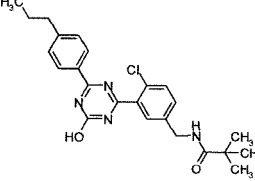
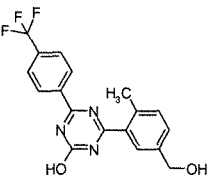
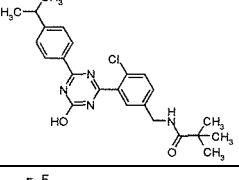
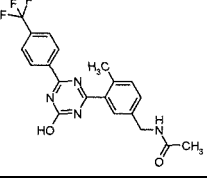
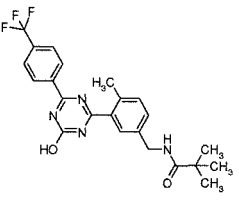
[Tabla 1-5]

1-33		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,24 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,14-3,20 (1H, m), 4,25 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, t, J = 6,5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,58 (1H, s a).	487	485	
------	--	---	-----	-----	--

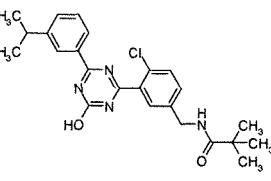
1-34		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,81 (6H, s), 4,28 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,98 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,54 (1H, s a).	452	450
1-35		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,56 (3H, d, J = 4,6 Hz), 4,26 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,90 (1H, c, J = 4,6 Hz), 6,52 (1H, t, J = 6,2 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, s a).	438	436
1-36		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,85 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,54 (2H, sextuplete, J = 7,4 Hz), 2,13 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,33 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,41 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,55 (1H, s a).	451	449
1-37		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,96-2,06 (3H, m), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,42 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, s a).	465	463
1-38		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,01 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,25 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,76 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, s a).	453	451
1-39		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,17 (6H, d, J = 6,2 Hz), 4,24 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,73-4,80 (1H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66-7,71 (2H, m), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,55 (1H, s a).	467	465
1-40		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,85 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,80 (2H, s), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,54 (1H, s a).	437	435

[Tabla 1-6]

1-41		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,25 (9H, s), 3,47 (2H, s), 7,49 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,77 (1H, s), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,54 (1H, s).	465	463
------	--	--	-----	-----

1-42		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,51-1,71 (4H, m), 1,83-1,92 (4H, m), 3,47-3,54 (1H, m), 4,26 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,77 (1H, s), 7,94 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 13,58 (1H, s a).	513	511	
1-43		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,13 (9H, s), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,56-7,58 (3H, m), 7,64-7,69 (2H, m), 8,18 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,34 (2H, d, J = 7,1 Hz), 13,34 (1H, s a).	397	395	
1-44		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,13 (9H, s), 1,62-1,65 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s a), 8,17 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,25 (1H, s a).	439	437	
1-45		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,51 (3H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,29 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,65 (1H, s a), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,22 (1H, s a).	362	360	
1-46		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,13 (9H, s), 1,24 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,96-3,03 (1H, m), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,41-7,46 (3H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s a), 8,17 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,26 (1H, s a).	439	437	
1-47		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,88 (3H, s), 2,50 (3H, s), 4,29 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,59 (1H, s a), 7,94 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,37 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,26 (1H, s a).	403	401	
1-48		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,13 (9H, s), 2,50 (3H, s), 4,30 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,34-7,35 (2H, m a), 7,57 (1H, s a), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,09 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,24 (1H, s a).	445	443	

[Tabla 1-7]

1-49		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,13 (9H, s), 1,25 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,96-3,03 (1H, m), 4,32 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,65 (1H, s a), 8,16-8,20 (3H, m), 13,30 (1H, s a).	439	437	
------	---	--	-----	-----	--

1-50		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,13 (9H, s), 1,61-1,65 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,31 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,43-7,50 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, s a), 8,16-8,18 (3H, m), 13,30 (1H, s)-	439	437
1-51		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,88 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,13 (9H, s), 1,88-1,92 (1H, m), 2,55 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,31 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, s a), 8,17 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,25 (1H, s a).	439	437
1-52		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,06 (3H, s), 1,14-1,49 (8H, m), 1,91-1,98 (2H, m), 4,32 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,52-7,59 (3H, m), 7,62-7,67 (2H, m), 8,16 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,32 (2H, d, J = 8,1 Hz), 13,31 (1H, s a).	437	435
1-53		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,26 (6H, s), 3,15 (3H, s), 4,32 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,45 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,53-7,59 (3H, m), 7,63-7,68 (2H, m), 8,32 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,46 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,31 (1H, s a).	413	411
1-54		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,12 (9H, s), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s), 7,81 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,16 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,57-8,63 (2H, m), 13,51 (1H, s a).	465	463
1-55		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,13 (9H, s), 1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,70 (2H, c, J = 7,6 Hz), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42-7,53 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, s), 8,15-8,19 (3H, m), 13,31 (1H, s a).	425	423
1-56		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,28 (6H, s), 3,17 (3H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,67 (1H, s), 7,94 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,48 (1H, t, J = 6,3 Hz), 8,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 13,55 (1H, s a).	481	479

[Tabla 1-8]

1-57		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,13 (9H, s), 1,34 (9H, s), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,66 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,15-8,18 (2H, m), 8,38 (1H, s), 13,33 (1H, s a).	453	451
1-58		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,72 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,08 (6H, s), 1,49 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,65 (1H, s), 7,82 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,15 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,59-8,63 (2H, m).	479	477

		13,54 (1H, s).		
1-59		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,37 (6H, s), 4,36 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s), 7,81 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,58-8,66 (3H, m), 13,53 (1H, s a).	519	517
1-60		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,13 (9H, s), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s), 8,18 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,46 (2H, d, J = 8,7 Hz), 13,45 (1H, s a).	481	479
1-61		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,13 (9H, s), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63-7,73 (3H, m), 8,18 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,21 (1H, s), 8,37 (1H, dt, J = 7,4, 1,5 Hz), 13,50 (1H, s a).	481	479
1-62		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,12 (9H, s), 1,34 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,09 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,30 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,1, 2,3 Hz), 7,41-7,46 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,16 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,30 (1H, s a).	441	439
1-63		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,13 (9H, s), 2,41 (3H, s), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,64 (1H, s), 8,17 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,24 (2H, d, J = 8,1 Hz), 13,24 (1H, s a).	411	409
1-64		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,14 (9H, s), 2,40 (3H, s), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,41-7,51 (3H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s), 8,11-8,20 (3H, m), 13,30 (1H, s a).	411	409

[Tabla 1-9]

1-65		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,60-1,71 (6H, m), 1,79-1,83 (6H, m), 1,94-1,98 (3H, m), 4,30 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,53-7,59 (3H, m), 7,63-7,68 (2H, m), 8,10 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,34 (2H, d, J = 7,5 Hz), 13,34 (1H, s a).	475	473
1-66		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,72-1,94 (2H, m), 1,99-2,08 (2H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 3,03-3,11 (1H, m), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,54-7,69 (5H, m), 8,28 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,34 (2H, d, J = 7,3 Hz), 13,34 (1H, s a).	395	393

1-67		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,46-1,81 (8H, m), 2,58-2,66 (1H, m), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,64-7,69 (2H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,40 (1H, t, J = 6,1 Hz), 13,34 (1H, s a).	409	407
1-68		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,50-1,68 (4H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,29-2,36 (2H, m), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62-7,67 (2H, m), 8,32 (2H, d, J = 7,7 Hz), 8,69 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,33 (1H, s a).	477	475
1-69		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64-7,69 (2H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,35 (1H, s a).	451	449
1-70		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,77-1,94 (2H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 2,45-2,57 (2H, m), 4,39 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,54 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63-7,68 (2H, m), 8,33 (2H, d, J = 7,7 Hz), 8,78 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,32 (1H, s a).	463	461
1-71		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,08-1,42 (5H, m), 1,57-1,77 (5H, m), 2,13-2,21 (1H, m), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,54-7,60 (3H, m), 7,65-7,69 (2H, m), 8,33-8,35 (3H, m), 13,34 (1H, s a).	423	421
1-72		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,35 (3H, s), 1,63-1,76 (3H, m), 1,84-1,93 (1H, m), 2,30-2,37 (2H, m), 4,32 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64-7,68 (2H, m), 8,18 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,34 (2H, d, J = 7,5 Hz), 13,35 (1H, s a).	409	407

[Tabla 1-10]

1-73		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,19 (3H, s), 1,35-1,43 (2H, m), 1,51-1,62 (4H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,54-7,60 (3H, m), 7,64-7,69 (2H, m), 8,20 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,34 (2H, d, J = 7,3 Hz), 13,34 (1H, s a).	423	421
1-74		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,12 (9H, s), 4,30 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, s), 8,16 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 13,33 (1H, s a).	415	413
1-75		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,13 (9H, s), 3,32 (3H, s), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,50 (2H, s), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,53 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,63 (1H, s), 8,18 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,30 (1H, s), 13,34 (1H, s a).	441	439

1-76		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,14 (9H, s), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,52 (1H, td, J = 8,4, 2,7 Hz), 7,59-7,63 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,05 (1H, dt, J = 9,8, 2,0 Hz), 8,16-8,20 (2H, m), 13,43 (1H, s a).	415	413
1-77		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61-7,65 (2H, m), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,21 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,63 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,52 (1H, s a).	535	533
1-78		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,48-1,71 (4H, m), 1,81-1,94 (2H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 7,59-7,75 (4H, m), 8,22 (1H, s a), 8,35-8,39 (1H, m), 8,72 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,51 (1H, s a).	561	559
1-79		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,50-1,69 (4H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,29-2,39 (2H, m), 4,39 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,60-7,66 (2H, m), 7,82 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,59-8,65 (2H, m), 8,71 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,54 (1H, s a).	545	543
1-80		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,34 (9H, s), 1,49-1,69 (4H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,29-2,38 (2H, m), 4,38 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,65 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,38 (1H, s), 8,71 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,35 (1H, s a).	533	531

[Tabla 1-11]

1-81		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,37 (6H, s), 2,32 (3H, d, J = 1,2 Hz), 4,36 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,50-7,43 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s a), 7,99 (1H, d, J = 10,9 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,63 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,36 (1H, s).	483	481
1-82		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,13 (9H, s), 1,31 (6H, d, J = 6,0 Hz), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,72-4,82 (1H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s), 8,17 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,29 (2H, d, J = 8,9 Hz), 13,12 (1H, s a).	455	453
1-83		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,17 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,34 (9H, s), 4,23 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,72-4,80 (1H, m), 7,43-7,52 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65-7,73 (3H, m), 8,15 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,38 (1H, s), 13,33 (1H, s a).	455	453
1-84		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,27 (6H, s), 1,34 (9H, s), 3,16 (3H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,42-7,46 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,66-7,71 (2H, m), 8,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,38 (1H, s), 8,47 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,32 (1H, s a).	469	467

1-85		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,51-1,69 (4H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 2,30-2,38 (2H, m), 4,10 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,38 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,39-7,43 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,89-7,96 (1H, m), 8,71 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,33 (1H, s a).	521	519
1-86		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 1,37 (6H, s), 3,73 (2H, s), 4,35 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,08 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,62 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,13 (1H, s).	537	535
1-87		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,54 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,32-4,44 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,53-7,71 (5H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,5 Hz), 9,04 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,35 (1H, s a).	467	465
1-88		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,00 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,38 (6H, s), 1,99-2,10 (1H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,2, 2,6 Hz), 7,41-7,49 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,66 (1H, s), 7,84-7,88 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,33 (1H, s a).	523	521

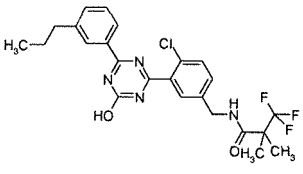
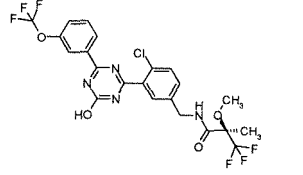
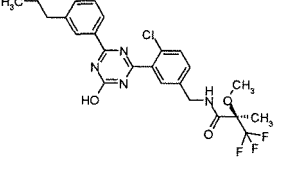
[Tabla 1-12]

1-89		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,54 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,32-4,44 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,53-7,71 (5H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,5 Hz), 9,04 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,35 (1H, s a).	467	465
1-90		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 2,31 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,31 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,32 (1H, s a).	483	481
1-91		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,30 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,66-4,72 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,42-7,47 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, s), 7,84-7,86 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,32 (1H, s a).	509	507
1-92		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,34 (9H, s), 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,37-8,39 (1H, m), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,33 (1H, s a).	507	505

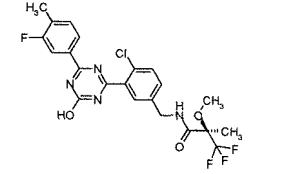
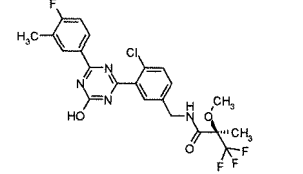
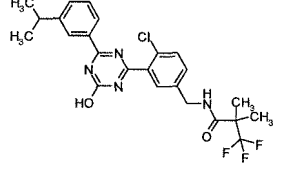
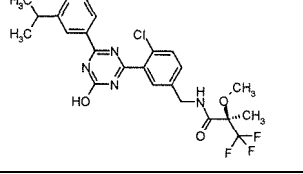
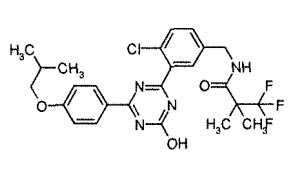
1-93		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 2,35 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,30 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s), 7,96 (2H, s), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,27 (1H, s a).	479	477
1-94		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,33 (9H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,45-7,50 (3H, m), 7,52-7,56 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (1H, s), 7,89-7,91 (2H, m), 8,14 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,37 (1H, s), 9,15 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,33 (1H, s a).	473	471
1-95		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,88 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,38 (6H, s), 1,82-1,94 (1H, m), 2,55 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42-7,50 (3H, m), 7,59-7,67 (2H, m), 8,12-8,20 (2H, m), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,31 (1H, s a).	507	505
1-96		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,54 (3H, s), 3,46-3,54 (1H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 4,40 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54-7,70 (5H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,86 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,35 (1H, s a).	481	479

[Tabla 1-13]

1-97		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,54 (3H, s), 3,46-3,54 (1H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 4,40 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54-7,70 (5H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,86 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,35 (1H, s a).	481	479
1-98		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,24 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,38 (6H, s), 4,36 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,35-7,40 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,62 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,26 (1H, s a).	493	491
1-99		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,86 (2H, c, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,53 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,65 (1H, s), 7,93-7,95 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,35 (1H, s a).	549	547
1-100		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,36 (6H, s), 1,79-1,87 (1H, m), 1,93-2,05 (1H, m), 2,07-2,18 (2H, m), 2,29-2,36 (2H, m), 3,55-3,64 (1H, m), 4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,37-7,48 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,18 (1H, s), 8,61 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,31 (1H, s a).	505	503
1-101		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,88 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,25 (9H, s), 1,84-1,95 (1H, m), 2,55 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,45 (2H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,26 (2H, d, J = 8,1 Hz),	453	451

		13,24 (1H, s a).		
1-102		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,91 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,38 (6H, s), 1,58-1,69 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,40-7,46 (3H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,14-8,18 (2H, m), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,32 (1H, s a).	493	491
1-103		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,54 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,32-4,46 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,60-7,75 (4H, m), 8,22 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 7,3 Hz), 9,04 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,52 (1H, s a).	551	549
1-104		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,54 (3H, s), 1,58-1,69 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,36 (3H, s), 4,32-4,45 (2H, m), 7,43-7,52 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, s), 8,13-8,19 (2H, m), 9,04 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,31 (1H, s a).	509	507

[Tabla 1-14]

1-105		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,54 (3H, s), 2,34 (3H, d, J = 1,1 Hz), 3,36 (3H, s), 4,33-4,45 (2H, m), 7,44-7,52 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,67 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 11,0 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 9,04 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,38 (1H, s a).	499	497
1-106		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,54 (3H, s), 2,32 (3H, d, J = 1,3 Hz), 3,36 (3H, s), 4,32-4,44 (2H, m), 7,32 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,65 (1H, s), 8,19-8,25 (1H, m), 8,28 (1H, d, J = 7,3 Hz), 9,03 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,33 (1H, s a).	499	497
1-107		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,38 (6H, s), 2,94-3,06 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,41-7,68 (5H, m), 8,13-8,19 (1H, m), 8,22 (1H, s a), 8,64 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,33 (1H, s a).	493	491
1-108		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,25 (6H, d, J = 7,3 Hz), 1,54 (3H, s), 2,94-3,07 (1H, m), 3,36 (3H, s), 4,31-4,46 (2H, m), 7,42-7,71 (5H, m), 8,16 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,22 (1H, s a), 9,04 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,32 (1H, s a).	509	507
1-109		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,98 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,37 (6H, s), 2,07-2,00 (1H, m), 3,85 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,07 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,62 (1H, s), 8,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,63 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,13 (1H, s a).	523	521

1-110		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,38 (6H, s), 2,70 (2H, c, J = 7,6 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42-7,54 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,19 (1H, s), 8,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,32 (1H, s a).	479	477	
1-111		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 2,40 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,41-7,50 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 8,11-8,18 (2H, m), 8,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,32 (1H, s a).	465	463	
1-112		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 2,42 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,61 (2H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,39 (1H, s a).	499	497	

[Tabla 1-15]

1-113		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 4,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,89 (2H, c, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,33 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,24 (1H, s a).	549	547	
1-114		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,37 (6H, s), 1,63 (2H, c, J = 6,6 Hz), 1,79 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,22 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,59 (1H, t, J = 6,0 Hz).	537	535	
1-115		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 2,55 (3H, s), 4,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, s), 8,26 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,26 (1H, s).	497	495	
1-116		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,37 (6H, s), 1,94-1,80 (4H, m), 2,11-2,04 (2H, m), 2,77-2,69 (1H, m), 4,05 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,07 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, s), 8,28 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,62 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,13 (1H, s).	535	533	
1-117		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,27 (6H, d, J = 7,1 Hz), 1,38 (6H, s), 3,19-3,28 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,33 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59-7,68 (2H, m), 8,21-8,26 (1H, m), 8,33 (1H, dd, J = 7,5, 2,2 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,36 (1H, s a).	511	509	
1-118		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38 (6H, s), 1,56-1,67 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,33 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59-7,66 (2H, m), 8,21-8,30 (2H, m), 8,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,34 (1H, s a).	511	509	

1-119		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 2,01 (3H, t, J = 19,0 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,65 (2H, d, J = 2,1 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,43 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,46 (1H, s a).	515	513
1-120		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,01 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,37 (6H, s), 2,04-2,10 (1H, m), 3,95 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,49-8,53 (2H, m), 8,56-8,62 (1H, m).	591	589
		[Tabla 1-16]		
1-121		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,23 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,54 (3H, s), 2,70 (2H, c, J = 7,7 Hz), 3,36 (3H, s), 4,32-4,45 (2H, m), 7,44-7,54 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, s), 8,13-8,19 (2H, m), 9,03 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,31 (1H, s a).	495	493
1-122		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,38 (6H, s), 1,76 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,36 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,62 (1H, s), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,63 (1H, s), 13,14 (1H, s).	509	507
1-123		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,00 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,54 (3H, s), 1,98-2,12 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,86 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,30-4,45 (2H, m), 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (1H, s a), 8,30 (2H, d, J = 8,9 Hz), 9,03 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,14 (1H, s a).	539	537
1-124		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,38 (6H, s), 2,71 (2H, c, J = 7,6 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,33 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,59-7,66 (2H, m), 8,21-8,26 (1H, m), 8,30 (1H, dd, J = 7,7, 2,2 Hz), 8,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,35 (1H, s a).	497	495
1-125		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,75-2,00 (2H, m), 2,28-2,43 (5H, m), 2,45-2,61 (2H, m), 4,40 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,33 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, s a), 8,19-8,32 (2H, m), 8,81 (1H, t, J = 5,7 Hz), 13,33 (1H, s a).	495	493
1-126		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,54 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,32-4,46 (2H, m), 7,48 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, s a), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 9,04 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,56 (1H, s a).	535	533

1-127		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,20-1,39 (4H, m), 2,32 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,33 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s), 8,18-8,31 (2H, m), 8,48 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,32 (1H, s a).	481	479
1-128		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,41 (2H, dd, J = 5,8, 4,0 Hz), 0,55 (2H, dd, J = 5,2, 4,0 Hz), 1,19 (3H, s), 1,38 (6H, s), 3,87 (2H, s), 4,36 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,63 (1H, s), 8,29 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,14 (1H, s).	535	533

[Tabla 1-17]

1-129		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,39 (6H, s), 2,43 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s), 8,20 (1H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 8,31 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,39 (1H, s a).	499	497
1-130		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,30 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (1H, s), 8,63 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,55 (1H, s a).	561	559
1-131		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38 (6H, s), 1,45 (2H, m), 1,69-1,76 (2H, m), 3,17 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,08 (2H, m), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,10 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,44 (1H, s), 7,60 (m, s), 8,31 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,64 (1H, s), 13,14 (1H, s).	523	521
1-132		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37 (6H, s), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (aH, s a), 7,60 (2H, s a), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,62 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,13 (1H, s).	495	493
1-133		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,34 (2H, m), 0,57 (2H, m), 1,23 (1H, m), 1,37 (6H, s), 3,92 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,07 (2H, s), 7,42 (1H, s), 7,59 (2H, s), 8,28 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,62 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,13 (1H, s).	521	519
1-134		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 4,36 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (1H, s), 8,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 10,46 (1H, s).	467	465

1-135		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,74-0,87 (2H, m), 1,01-1,09 (2H, m), 1,38 (6H, s), 2,07-2,15 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,33 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,65 (1H, s), 7,96 (1H, dd, J = 7,4, 1,9 Hz), 8,15-8,21 (1H, m), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,33 (1H, s a).	509	507
1-136		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,54 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,32-4,45 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,58-7,68 (3H, m), 8,16 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,04 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,39 (1H, s a).	515	513

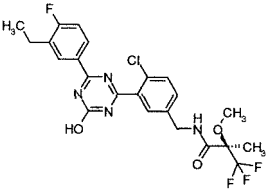
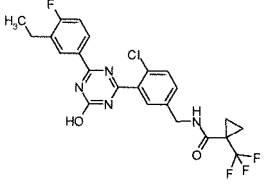
[Tabla 1-18]

1-137		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,54 (3H, s), 1,71-1,81 (2H, m), 3,36 (3H, s), 4,04 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,32-4,43 (2H, m), 7,07 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,65 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,29 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,03 (1H, t, J = 6,6 Hz), 13,15 (1H, s a).	525	523
1-138		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,54 (3H, s), 2,01 (3H, t, J = 19,0 Hz), 3,36 (3H, s, J = 8,8 Hz), 4,38 (2H, dd, J = 6,3, 2,8 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,42 (2H, d, J = 8,4 Hz), 9,03 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,47 (1H, s).	531	529
1-139		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 3,86 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (1H, s), 8,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,15 (1H, s).	481	479
1-140		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,31 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,77 (1H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,63 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,13 (1H, s).	509	507
1-141		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 1,66 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,07 (2H, m), 4,36 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,81 (1H, m), 6,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,62 (1H, s), 8,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,63 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,14 (1H, s).	521	519
1-142		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 2,83 (2H, td, J = 11,3, 5,5 Hz), 4,33 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,64 (1H, s), 8,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,64 (1H, d, J = 6,0 Hz), 13,18 (1H, s).	563	561

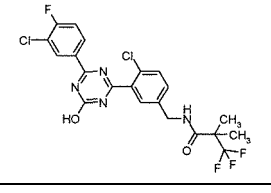
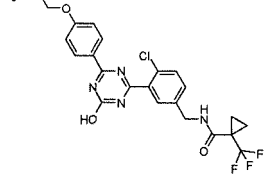
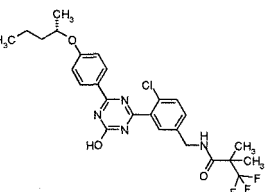
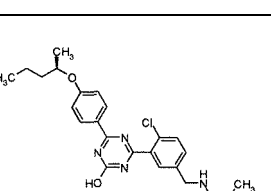
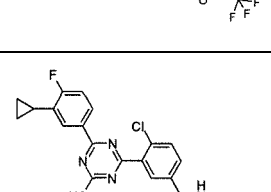
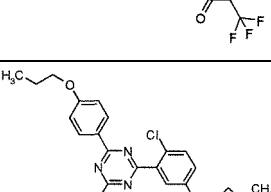
1-143		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (3H, s), 1,39 (6H, s), 4,18 (2H, s), 4,32 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,51 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,64 (1H, s), 8,33 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,17 (1H, s).	551	549
1-144		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 3,32 (3H, s), 3,69 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,21 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,64 (1H, s), 8,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,63 (1H, d, J = 5,8 Hz), 13,15 (1H, s).	525	523

[Tabla 1-19]

1-145		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,91 (3H, 1, J = 7,6 Hz), 1,38 (6H, s), 1,80 (2H, c, J = 7,6 Hz), 4,21 (2H, s), 4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,46 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s), 8,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,17 (1H, s).	565	563
1-146		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 1,84 (3H, t, J = 2,2 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,87 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 8,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,17 (1H, s).	519	517
1-147		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 2,53 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,34 (1H, s), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,53 (1H, s a).	533	531
1-148		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,54 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,33-4,44 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,31 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,35 (1H, s), 9,04 (1H, t, J = 6,4 Hz), 13,53 (1H, s a).	549	547
1-149		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,22-1,36 (4H, m), 2,53 (3H, s), 4,34 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,34 (1H, s), 8,47 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,53 (1H, s a).	531	529
1-150		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (6H, s), 2,31 (3H, s), 2,32 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,58-7,67 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,12 (1H, s), 8,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,23 (1H, s a).	479	477

1-151		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,54 (3H, s), 2,71 (2H, c, J = 7,5 Hz), 3,36 (3H, s), 4,32-4,45 (2H, m), 7,33 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, s), 8,20-8,26 (1H, m), 8,29 (1H, dd, J = 7,6, 2,3 Hz), 9,04 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,35 (1H, s a).	513	511
1-152		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,19-1,27 (5H, m), 1,32-1,37 (2H, m), 2,71 (2H, c, J = 7,5 Hz), 4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,33 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 8,21-8,26 (1H, m), 8,30 (1H, dd, J = 7,5, 2,0 Hz), 8,48 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,34 (1H, s a).	495	493

[Tabla 1-20]

1-153		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,39 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,59-7,66 (3H, m), 8,32-8,38 (1H, m), 8,45 (1H, dd, J = 7,4, 2,1 Hz), 8,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,48 (0H, s a).	503	501
1-154		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,22-1,27 (2H, m), 1,31-1,37 (2H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,34 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,09 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s), 8,31 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,47 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,14 (1H, s a).	507	505
1-155		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,27 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,37 (6H, s), 1,43 (2H, m), 1,52-1,60 (1H, m), 1,67 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,62 (1H, m), 7,07 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,64 (1H, s), 8,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,63 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,13 (1H, s).	537	535
1-156		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,27 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,36 (6H, s), 1,43 (2H, m), 1,51-1,60 (1H, m), 1,65 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,62 (1H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,64 (1H, s), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,63 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,13 (1H, s).	537	535
1-157		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,77-0,83 (2H, m), 1,02-1,08 (2H, m), 1,22-1,27 (2H, m), 1,31-1,36 (2H, m), 2,07-2,15 (1H, m), 4,34 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,33 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,15-8,20 (1H, m), 8,47 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,31 (1H, s a).	507	505
1-158		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,99 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,21 (6H, s), 1,76 (2H, m), 3,03 (2H, s), 4,04 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,40 (2H, s), 7,09 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,67 (1H, s), 8,31 (2H, d, J = 8,9 Hz), 13,14	453	451

		(1H, s).		
1-159		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,72-0,77 (2H, m), 0,97-1,04 (2H, m), 1,38 (6H, s), 1,99-2,07 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,34-7,45 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,32 (1H, s a).	491	489
1-160		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,72-0,78 (2H, m), 0,98-1,04 (2H, m), 1,21-1,27 (2H, m), 1,31-1,36 (2H, m), 2,00-2,07 (1H, m), 4,34 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,35-7,46 (3H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,66 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,47 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,30 (1H, s a).	489	487

[Tabla 1-21]

1-161		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,32-1,38 (9H, m), 2,55 (3H, s), 4,10 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,86-6,92 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (1H, s), 7,81 (1H, s a), 8,61 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,08 (1H, s a).	509	507
1-162		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,35 (2H, c, J = 5,1 Hz), 0,57-0,60 (2H, m), 1,22-1,30 (1H, m), 1,54 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,93 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,37 (2H, dd, J = 5,9, 2,9 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,02 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,14 (1H, s a).	537	535
1-163		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,33-0,37 (2H, m), 0,57-0,61 (2H, m), 1,22-1,35 (5H, m), 3,92 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,33 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,46 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,15 (1H, s a).	519	517
1-164		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,05 (2H, m), 1,10 (2H, m), 1,38 (6H, s), 4,20 (2H, s), 4,34 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,02 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,56 (1H, s), 8,26 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,61 (1H, t, J = 5,6 Hz), 13,18 (1H, s).	589	587
1-165		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,77-0,82 (2H, m), 1,01-1,07 (2H, m), 1,54 (3H, s), 2,07-2,15 (1H, m), 3,35 (3H, s), 4,31-4,44 (2H, m), 7,32 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,14-8,19 (1H, m), 9,02 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,31 (1H, s a).	525	523

1-166		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,33-0,38 (2H, m), 0,56-0,62 (2H, m), 1,19-1,31 (7H, m), 2,59 (2H, c, J = 12,1 Hz), 3,93 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,07 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s), 8,29 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,35 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,14 (1H, s a).	535	533		
1-167		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,11-0,16 (2H, m), 0,41-0,48 (2H, m), 0,79-0,90 (1H, m), 1,38 (6H, s), 1,65 (2H, c, J = 6,5 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,09 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,30 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,15 (1H, s a).	RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,32-0,38 (2H, m), 0,56-0,62 (2H, m), 1,01 (3H, s), 1,12 (3H, s), 1,19-1,30 (1H, m), 1,78-1,85 (2H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,93 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,30 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, s), 8,25-8,32 (3H, m), 13,13 (1H, s a).	535	533	
1-168			493	491		

[Tabla 1-22]

1-169		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,32-0,38 (2H, m), 0,55-0,62 (2H, m), 1,20-1,29 (1H, m), 1,74 (3H, s), 3,93 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,43 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 8,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 9,10 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,14 (1H, s a).	575	573	
1-170		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,33-0,38 (2H, m), 0,56-0,62 (2H, m), 1,20-1,31 (1H, m), 1,57-1,90 (6H, m), 1,97-2,09 (2H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 3,93 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,31-4,33 (2H, m a), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,50 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,14 (1H, s a).	529	527	
1-171		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,33-0,38 (2H, m), 0,56-0,62 (2H, m), 0,79 (6H, t, J = 7,5 Hz), 1,20-1,54 (5H, m), 1,98-2,07 (1H, m), 3,94 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,34 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,08 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,66 (1H, s), 8,29 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,46 (1H, t, J = 5,7 Hz), 13,14 (1H, s a).	481	479	
1-172		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,99-1,33 (5H, m), 1,38 (6H, s), 1,62-1,86 (6H, m), 3,89 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,06 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,29 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,15 (1H, s a).	563	561	

1-173		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,33-0,37 (2H, m), 0,56-0,62 (2H, m), 1,11 (6H, s), 1,17 (6H, s), 1,20-1,29 (2H, m), 3,93 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,29 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,37 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,14 (1H, s a).	507	505
1-174		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,51 (3H, s), 7,49-7,46 (3H, m), 7,63-7,60 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,22 (1H, s), 8,53 (2H, d, J = 8,6 Hz), 13,46 (1H, s).	389	387
1-175		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,36 (2H, td, J = 5,2, 3,9 Hz), 0,56-0,60 (2H, m), 1,23-1,30 (1H, m), 1,38 (6H, s), 2,21 (3H, s), 3,91 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,34 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,08-8,14 (2H, m), 8,61 (1H, t, J = 5,8 Hz).	535	533

[Tabla 1-23]

1-176		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,30 (2H, td, J = 5,3, 4,0 Hz), 0,56 (2H, ddd, J = 9,2, 5,3, 3,1 Hz), 1,22-1,27 (1H, m), 1,38 (6H, s), 2,29 (6H, s), 3,69 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,36 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,4, 1,9 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,02 (2H, s), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,18 (1H, s a).	549	547
1-177		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,88 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,54 (3H, s), 1,83-1,98 (1H, m), 2,55 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,36 (3H, s), 4,31-4,45 (2H, m), 7,35 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,67 (1H, s a), 8,26 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,03 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,26 (1H, s a).	523	521
1-178		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,99 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,20-1,39 (4H, m), 1,96-2,13 (1H, m), 3,84 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,05 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,46 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,15 (1H, s a).	521	519
1-179		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,94 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,27-1,36 (2H, m), 1,38 (6H, s), 1,41-1,49 (2H, m), 1,56-1,66 (2H, m), 1,80-1,89 (2H, m), 4,36 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,45-4,53 (1H, m), 7,07 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,28 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,63 (1H, t, J = 6,1 Hz), 13,13 (1H, s a).	577	575
1-180		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,27-1,37 (2H, m), 1,38 (6H, s), 1,55-1,64 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s), 8,25 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,27	507	505

		(1H, s a).			
1-181		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,90 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,26-1,37 (2H, m), 1,54 (3H, s), 1,55-1,64 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,36 (3H, s), 4,32-4,44 (2H, m), 7,38 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, s), 8,25 (2H, d, J = 7,5 Hz), 9,03 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,27 (1H, s a).	523	521	
1-182		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,99 (6H, t, J = 6,0 Hz), 1,37 (6H, s), 2,00-2,10 (1H, m), 4,11 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,34 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,47 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 8,60 (1H, t, J = 6,0 Hz), 9,02 (1H, d, J = 2,4 Hz).	524	522	
1-183		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,24 (6H, s), 2,32 (3H, d, J = 1,3 Hz), 2,59 (2H, c, J = 12,1 Hz), 4,34 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,32 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,19-8,25 (1H, m), 8,28 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,35 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,33 (1H, s a).	497	495	

[Tabla 1-24]

1-184		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,29-0,39 (2H, m), 0,47-0,55 (2H, m), 1,08-1,17 (1H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,38 (6H, s), 4,10-4,18 (1H, m), 4,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, s), 8,27 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,13 (1H, s a).	535	533	
1-185		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,29-0,39 (2H, m), 0,47-0,55 (2H, m), 1,08-1,17 (1H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,38 (6H, s), 4,10-4,18 (1H, m), 4,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, s), 8,27 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,13 (1H, s a).	535	533	
1-186		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,37 (6H, s), 2,28 (3H, d, J = 1,2 Hz), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,15 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,10-8,16 (1H, m), 8,19 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 8,59 (1H, t, J = 6,0 Hz).	505	503	
1-187		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 3,75 (2H, s), 4,57 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,42 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, s), 8,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,13 (1H, s a).	400	398	

ES 2 704 922 T3

1-188		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 1,45 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,49 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,33 (3H, s), 5,02-5,10 (1H, m), 7,32 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,60 (2H, s), 7,76 (1H, s), 8,18-8,24 (1H, m), 8,27 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 13,32 (1H, s).	513	511	1
1-189		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,54 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,37 (3H, s), 5,02-5,11 (1H, m), 7,32 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (1H, s), 8,19-8,25 (1H, m), 8,28 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,2 Hz), 13,33 (1H, s a).	513	511	1
1-190		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,33-0,37 (2H, m), 0,56-0,62 (2H, m), 1,21-1,30 (1H, m), 2,85 (3H, s a), 2,90 (3H, s a), 3,94 (2H, d, J = 7,1 Hz), 5,13 (2H, s), 7,09 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,56-7,67 (2H, m a), 7,78 (1H, s a), 8,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 13,15 (1H, s a).	455	453	
1-191		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 1,30-1,40 (9H, m), 1,44-1,55 (3H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 2,63-2,70 (1H, m), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,40-7,46 (3H, m), 7,52 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,59 (1H, t, J = 6,0 Hz).	557	555	

[Tabla 1-25]

1-192		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,35 (2H, dt, J = 7,9, 2,8 Hz), 0,57-0,61 (2H, m), 1,21-1,30 (1H, m), 3,94 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,30 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,33 (1H, s), 13,31 (1H, s).	398	396	
1-193		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,35 (2H, td, J = 5,2, 4,1 Hz), 0,56-0,62 (2H, m), 1,21-1,29 (1H, m), 3,94 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,17 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,14 (1H, s).	397	395	
1-194		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,35 (2H, c, J = 4,8 Hz), 0,57-0,61 (2H, m), 1,22-1,29 (1H, m), 2,81 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,94 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,24 (1H, s), 8,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,63-8,67 (1H, m), 13,19 (1H, s).	411	409	
1-195		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,33-0,37 (2H, m), 0,57-0,61 (2H, m), 1,20-1,30 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,94 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,30 (2H, d, J = 9,1 Hz), 13,16 (1H, s).	425	423	

1-196		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 1,51 (6H, s), 3,05 (3H, s), 3,75 (2H, s), 4,65 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,61-7,66 (2H, m), 8,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,15 (1H, s a).	551	549	
1-197		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 3,34 (3H, s), 3,75 (2H, s), 4,49 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,14 (1H, s a).	414	412	
1-198		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 2,79 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,65 (2H, td, J = 6,6, 5,1 Hz), 3,75 (2H, s), 4,69 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,63 (1H, s), 8,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,10 (1H, s a).	414	412	
1-199		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 2,89 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,25 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,75 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,10 (1H, s).	428	426	

[Tabla 1-26]

1-200		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,49 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,75 (2H, s), 5,02-5,11 (1H, m), 7,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (2H, s), 7,76 (1H, s), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,82 (1H, d, J = 8,2 Hz), 13,14 (1H, s a).	567	565	2
1-201		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,54 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,75 (2H, s), 5,02-5,11 (1H, m), 7,09 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (1H, s), 8,31 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,2 Hz), 13,15 (1H, s a).	567	565	2
1-202		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,48 (6H, s), 4,29 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,08 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,21 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,33-7,41 (2H, m), 7,52-7,60 (3H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,2 Hz), 8,03 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,34 (2H, d, J = 8,1 Hz), 13,33 (1H, s a).	459	457	
1-203		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,00 (9H, t, J = 16,5 Hz), 1,29 (6H, s), 2,80 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,30 (4H, s), 3,34 (3H, c, J = 6,7 Hz), 3,73 (2H, s), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,00 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,10 (1H, s a).	551	549	

1-204		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,89 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,02 (9H, s), 1,81-1,91 (1H, m), 3,25 (2H, d, J = 6,5 Hz), 3,75 (2H, s), 4,53 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,73 (1H, s), 8,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,12 (1H, s).	456	454
1-205		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,02 (9H, s), 1,28-1,37 (2H, m), 1,55-1,62 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,75 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,31 (2H, d, J = 9,1 Hz), 13,09 (1H, s).	426	424
1-206		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,88 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,51 (6H, s), 1,84-1,95 (1H, m), 2,55 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,05 (3H, s), 4,65 (2H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,62-7,66 (2H, m), 8,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,26 (1H, s a).	521	519
1-207		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,01 (9H, s), 3,75 (2H, s), 4,67 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,55 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,78 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,21 (1H, s a).	434	432

[Tabla 1-27]

1-208		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,01 (9H, s), 1,39 (6H, s), 3,74 (2H, s), 4,44 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,68 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,69 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,23 (1H, s a).	571	569
1-209		RMN 1H (CDCl3) δ : 1,07 (9H, s), 1,12 (3H, t, J = 5,8 Hz), 1,48 (9H, s a), 3,27 (2H, s a), 3,70 (2H, s), 4,48 (2H, s), 7,02 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,41 (1H, s a), 7,50 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,89 (1H, s), 8,50 (2H, d, J = 8,4 Hz).	527	525
1-210		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,99 (2H, dt, J = 19,7, 7,2 Hz), 3,76 (2H, s), 4,23 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,74 (2H, s), 7,97 (1H, s), 8,33 (2H, d, J = 9,1 Hz), 9,05 (2H, s).	427	425
1-211		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,00-1,32 (5H, m), 1,51 (6H, s), 1,61-1,85 (6H, m), 3,05 (3H, s), 3,89 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,65 (2H, s), 7,08 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,61-7,65 (2H, m), 8,30 (2H, d, J = 9,0 Hz), 13,14 (1H, s a).	577	575

1-212		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 3,24 (2H, c, J = 9,5 Hz), 3,75 (2H, s), 3,86 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,54-7,63 (2H, m), 7,74 (1H, s), 8,32 (2H, d, J = 8,6 Hz), 13,11 (1H, s).	481	479
1-213		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,30-1,41 (3H, m), 1,44-1,56 (9H, m), 1,65-1,73 (2H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,66-2,73 (1H, m), 3,05 (3H, s), 4,65 (2H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62-7,66 (2H, m), 8,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,36 (1H, s a).	571	569
1-214		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 1,09 (6H, s), 2,72 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,40 (1H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, s), 8,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,10 (1H, s a).	442	440
1-215		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 1,10 (6H, s), 2,81 (2H, s), 3,17 (3H, s), 3,75 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,10 (1H, s).	456	454

[Tabla 1-28]

1-216		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,00 (9H, s), 1,06 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,68 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,73 (2H, s), 3,82-3,88 (1H, m), 4,60 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,09 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,42 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,59 (1H, s), 8,30 (2H, d, J = 9,1 Hz), 13,08 (1H, s).	428	426
1-217		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 1,20 (9H, s), 2,36 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,75 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40-7,46 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,61 (1H, s), 8,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,11 (1H, s a).	497	495
1-218		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,81 (3H, s), 2,87 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,95 (3H, s), 3,75 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,46-7,56 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,31 (2H, d, J = 9,0 Hz), 13,11 (1H, s a).	469	467
1-219		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,89 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,30-1,40 (3H, m), 1,46-1,55 (3H, m), 1,65-1,73 (2H, m), 1,80-1,90 (3H, m), 2,67-2,72 (1H, m), 3,25 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,53 (2H, s), 7,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,73 (1H, s), 8,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,33 (1H, s a).	476	474

ES 2 704 922 T3

1-220		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,51 (6H, s), 3,06 (3H, s), 4,65 (2H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,62-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,7 Hz), 13,34 (1H, s a).	465	463
1-221		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,24 (9H, s), 3,02 (3H, s), 4,62 (2H, s), 7,40 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,61-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,34 (1H, s a).	465	463
1-222		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,01 (1,8H, d, J = 6,7 Hz), 1,04 (4,2H, d, J = 6,7 Hz), 2,84 (0,9H, s), 2,84-2,88 (0,3H, m), 2,90-2,97 (0,7H, m), 3,01 (2,1H, s), 4,57 (1,4H, s), 4,71 (0,6H, s), 7,42 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,60-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,34 (1H, s a).	397	395
1-223		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 1,37 (9H, s), 2,79 (3H, s), 3,75 (2H, s), 4,50 (2H, s), 7,11 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,72 (1H, s), 8,31 (2H, d, J = 8,9 Hz), 13,17 (1H, s a).	533	531

[Tabla 1-29]

1-224		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,97-1,05 (3H, m), 2,34-2,43 (2H, m), 2,85 (0,9H, s), 2,96 (2,1 H, s), 4,57 (1,4H, s), 4,65 (0,6H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54-7,69 (5H, m), 8,34 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,35 (1H, s a).	383	381
1-225		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,84-0,93 (3H, m), 1,50-1,60 (2H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 2,84 (0,9H, s), 2,96 (2,1 H, s), 4,57 (1,4H, s), 4,66 (0,6H, s), 7,41-7,46 (1H, m), 7,54-7,69 (5H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,34 (1H, s a).	397	395
1-226		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,87-0,93 (6H, m), 1,99-2,10 (1H, m), 2,22-2,28 (2H, m), 2,84 (0,9H, s), 2,97 (2,1H, s), 4,58 (1,4H, s), 4,66 (0,6H, s), 7,40-7,46 (1H, m), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,60-7,70 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,34 (1H, s a).	411	409
1-227		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 1,43 (6H, s), 2,88 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (3H, s), 3,55 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,74 (2H, s), 7,09 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,30 (2H, d, J = 9,0 Hz), 13,11 (1H, s a).	565	563
1-228		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,46-1,86 (8H, m), 2,83 (0,9H, s), 2,96-3,10 (1H, m), 3,01 (2,1H, s), 4,57 (1,4H, s), 4,72 (0,6H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,60-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,33 (1H, s a).	423	421

1-229		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,10-1,43 (5H, m), 1,58-1,77 (5H, m), 2,56-2,68 (1H, m), 2,81 (0,9H, s), 3,01 (2,1H, s), 4,56 (1,4H, s), 4,70 (0,6H, s), 7,38-7,43 (1H, m), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,59-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,34 (1H, s a).	437	435
1-230		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,87-2,97 (3H, m), 4,54 (0,8H, s), 4,75 (1,2H, s), 7,39-7,51 (5,4H, m), 7,54-7,61 (2,6H, m), 7,62-7,70 (2,4H, m), 7,74-7,83 (0,6H, m), 8,35 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,35 (1H, s a).	431	429
1-231		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,79 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,19 (6H, s), 1,64 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,02 (3H, s), 4,61 (2H, s), 7,43 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,61-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,33 (1H, s a).	425	423

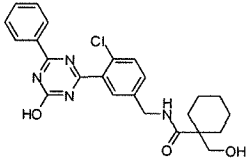
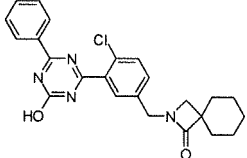
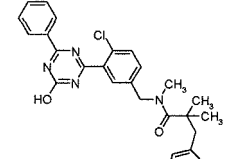
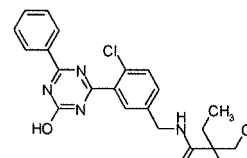
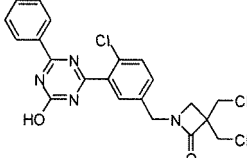
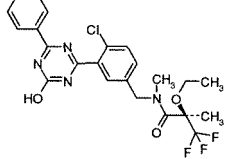
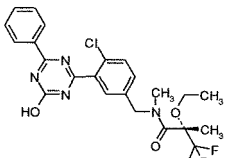
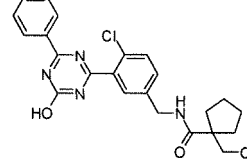
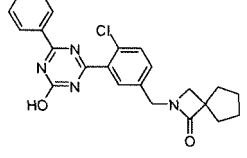
[Tabla 1-30]

1-232		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,88 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,35 (9H, s), 1,84-1,95 (1H, m), 2,55 (2H, d, J = 7,4 Hz), 2,90 (3H, s), 3,77 (2H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, s), 8,26 (2H, d, J = 8,1 Hz), 13,24 (1H, s a).	467	465
1-233		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,75-0,84 (6H, m), 1,33-1,46 (2H, m), 1,47-1,60 (2H, m), 2,62-2,71 (1H, m), 2,88 (0,9H, s), 3,03 (2,1H, s), 4,61 (1,4H, s), 4,72 (0,6H, s), 7,41-7,47 (1H, m), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,61-7,69 (3H, m), 8,33 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,35 (1H, s a).	425	423
1-234		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,37 (6H, s), 2,78 (0,6H, s a), 3,14 (3H, s), 3,23 (2,4H, s a), 4,59 (1,6H, s), 5,09 (0,4H, s a), 7,45 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,61-7,69 (3H, m), 8,33 (2H, d, J = 7,9 Hz), 13,33 (1H, s a).	427	425
1-235		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 1,12 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,50 (6H, s), 3,42 (2H, s a), 3,75 (2H, s), 4,66 (2H, s), 7,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, s), 8,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,14 (1H, s).	565	563
1-236		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,21 (6H, s), 3,04 (2H, s), 4,41 (2H, s), 7,48 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,64-7,71 (3H, m), 8,35 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,34 (1H, s a).	395	393
1-237		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,48 (6H, s), 2,45 (3H, s a), 4,55 (2H, s a), 7,18 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,22-7,26 (2H, m), 7,28-7,34 (2H, m), 7,41 (1H, s a), 7,53-7,68 (5H, m), 8,35 (2H, d, J = 8,1 Hz), 13,34 (1H, s a).	473	471

1-238		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,56-1,67 (4H, m), 2,08-2,17 (2H, m), 2,37-2,46 (2H, m), 3,02 (3H, s), 4,65 (2H, s), 7,39 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,55 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,60-7,68 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 8,0 Hz), 13,34 (1H, s a).	491	489
1-239		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,23 (6H, s), 3,02 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,43 (2H, s), 4,63 (2H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,54-7,70 (5H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,36 (1H, s a).	441	439

[Tabla 1-31]

1-240		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,07 (6H, s), 1,83 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,21 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,44 (2H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,62-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,34 (1H, s a).	409	407
1-241		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,15 (6H, s), 1,64-1,69 (2H, m), 1,74-1,81 (2H, m), 3,26 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,53 (2H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,60-7,69 (3H, m), 8,35 (2H, d, J = 7,4 Hz), 13,33 (1H, s a).	423	421
1-242		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,61 (3H, s), 2,82 (0,6H, s a), 3,23 (2,4H, s), 3,37 (3H, s), 4,64 (1,6H, s), 4,87-5,12 (0,4H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,63-7,71 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,34 (1H, s a).	481	479
1-243		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,61 (3H, s), 2,82 (0,6H, s a), 3,23 (2,4H, s), 3,37 (3H, s), 4,64 (1,6H, s), 4,87-5,12 (0,4H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,63-7,71 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,34 (1H, s a).	481	479
1-244		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,18-1,31 (3H, m), 1,46-1,59 (3H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 2,51-2,58 (2H, m), 3,15 (3H, s), 4,71 (2H, s), 7,43 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,63-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,5 Hz), 13,36 (1H, s a).	505	503
1-245		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,81 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,15-1,25 (8H, m), 1,54-1,60 (2H, m), 3,02 (3H, s), 4,61 (2H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,60-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,4 Hz), 13,34 (1H, s a).	439	437
1-246		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,88 (0,9H, s), 3,04-3,22 (6,1 H, m), 3,63-3,77 (1H, m), 4,62 (1,4H, s), 4,80 (0,6H, s), 7,42-7,48 (1H, m), 7,52-7,58 (2H, m), 7,60-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,9 Hz), 13,35 (1H, s a).	471	469

1-247		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,14-1,36 (5H, m), 1,38-1,50 (3H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 3,37 (2H, s), 4,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,75 (1H, s a), 7,49 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,53-7,59 (3H, m), 7,64-7,70 (2H, m), 8,09 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,34 (2H, d, J = 7,4 Hz), 13,32 (1H, s a).	453	451	
[Tabla 1-32]					
1-248		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,26-1,37 (3H, m), 1,42-1,50 (1H, m), 1,59-1,71 (6H, m), 3,02 (2H, s), 4,40 (2H, s), 7,47 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,63-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,9 Hz), 13,33 (1H, s a).	435	433	
1-249		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,21 (6H, s), 2,94 (2H, s), 3,11 (3H, s), 4,63 (2H, s), 7,06-7,10 (2H, m), 7,11-7,16 (1H, m), 7,16-7,22 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,55 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,59-7,67 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,4 Hz), 13,35 (1H, s a).	453	451	
1-250		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,71 (6H, t, J = 7,4 Hz), 1,51 (4H, c, J = 7,4 Hz), 3,47 (2H, d, J = 4,0 Hz), 4,34 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,62 (1H, s a), 7,48 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,53-7,61 (3H, m), 7,64-7,71 (2H, m), 8,11 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,34 (2H, d, J = 7,3 Hz), 13,34 (1H, s a).	441	439	
1-251		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,87 (6H, t, J = 7,4 Hz), 1,52-1,63 (4H, m), 3,01 (2H, s), 4,40 (2H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,57 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,64-7,72 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,9 Hz), 13,35 (1H, s a).	423	421	
1-252		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (0,6H, s a), 1,17 (2,4H, t, J = 6,9 Hz), 1,62 (3H, s), 2,81 (0,6H, s), 3,25 (2,4H, s), 3,54-3,67 (2H, m), 4,63 (1,6H, s), 4,90-5,17 (0,4H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,63-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,34 (1H, s a).	495	493	
1-253		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (0,6H, s a), 1,17 (2,4H, t, J = 6,9 Hz), 1,62 (3H, s), 2,81 (0,6H, s), 3,25 (2,4H, s), 3,54-3,67 (2H, m), 4,63 (1,6H, s), 4,90-5,17 (0,4H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,63-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,34 (1H, s a).	495	493	
1-254		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,51-1,55 (6H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 3,46 (2H, s), 4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,99 (1H, s a), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,54-7,60 (3H, m), 7,64-7,69 (2H, m), 8,12 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,34 (2H, d, J = 7,7 Hz), 13,34 (1H, s a).	439	437	
1-255		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,53-1,68 (4H, m), 1,77-1,89 (4H, m), 3,17 (2H, s), 4,42 (2H, s), 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,64-7,69 (3H, m), 8,35 (2H, d, J = 7,6 Hz).	421	419	

[Tabla 1-33]

1-256		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,69 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,85-0,98 (2H, m), 1,06-1,28 (3H, m), 1,42-1,50 (2H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 3,28 (2H, s), 4,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,73 (1H, s a), 7,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,53-7,59 (3H, m), 7,63-7,69 (2H, m), 8,10 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,34 (2H, d, J = 7,9 Hz), 13,34 (1H, s a).	467	465	3
1-257		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,89 (3H, d, J = 5,5 Hz), 1,33-1,46 (3H, m), 1,51-1,62 (4H, m), 1,87-1,94 (2H, m), 2,94 (2H, s), 4,39 (2H, s), 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,63-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,9 Hz), 13,33 (1H, s a).	449	447	3
1-258		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,34 (6H, s), 4,99 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,05 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,55 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,59-7,68 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,29 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,32 (1H, s a).	457	455	
1-259		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,77 (6H, t, J = 7,3 Hz), 1,03-1,19 (4H, m), 1,36-1,50 (4H, m), 3,46 (2H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,62 (1H, s a), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,53-7,60 (3H, m), 7,61-7,69 (2H, m), 8,12 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,35 (1H, s a).	469	467	
1-260		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,84 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,14-1,29 (2H, m), 1,30-1,58 (6H, m), 3,02 (2H, s), 4,39 (2H, s), 7,48 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,57 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,64-7,70 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,9 Hz), 13,36 (1H, s a).	451	449	
1-261		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,96-1,06 (3,9H, m), 1,10 (2,1 H, t, J = 7,2 Hz), 2,31 (0,6H, c, J = 7,2 Hz), 2,42 (1,4H, c, J = 7,2 Hz), 3,29-3,35 (2H, m), 4,56 (1,4H, s), 4,63 (0,6H, s), 7,45 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,54-7,69 (5H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,9 Hz), 13,33 (1H, s a).	397	395	
1-262		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,28 (3H, s), 2,75 (2H, d, J = 15,7 Hz), 3,36 (2H, d, J = 15,7 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,06-7,11 (2H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,52-7,62 (4H, m), 7,66 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,34 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,41 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,32 (1H, s a).	471	469	
1-263		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,13 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,50 (6H, s), 3,42 (2H, s a), 4,66 (2H, s), 7,41 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,61-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,9 Hz), 13,33 (1H, s a).	479	477	

[Tabla 1-34]

1-264		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,31 (3H, s), 2,91 (2H, d, J = 16,0 Hz), 3,04 (3H, s a), 3,51 (2H, d, J = 16,0 Hz), 4,66 (2H, s a), 7,11-7,15 (2H, m), 7,17-7,21 (2H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,54 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,61-7,67 (3H, m), 8,33 (2H, d, J = 7,9 Hz), 13,33 (1H, s a).	485	483	
1-265		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,34-1,42 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,53-1,63 (2H, m), 1,96 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,86-3,00 (2H, m), 3,25 (2H, s), 7,42 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,54-7,59 (2H, m), 7,60-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,7 Hz), 13,34 (1H, s a).	550	548	
1-266		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,83 (9H, s), 0,90-0,99 (1H, m), 1,41-1,67 (6H, m), 1,96-2,03 (2H, m), 2,92 (2H, s), 4,38 (2H, s), 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,63-7,69 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,34 (1H, s a).	491	489	4
1-267		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,48-1,65 (4H, m), 1,67-1,77 (2H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 3,03 (2H, s), 3,21 (3H, s), 3,23-3,29 (1H, m), 4,40 (2H, s), 7,48 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,63-7,70 (3H, m), 8,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 13,34 (1H, s a).	465	463	5

[Tabla 2-1]

Ejemplo	Estructura	RMN	MS (M+H)	MS (M-H)	Nota
2-1		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,24 (6H, s), 7,21 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,35 (1H, s a).	346	344	
2-2		RMN 1H (CDCl3) δ : 2,34 (6H, s), 7,17 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,49 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,52 (2H, dd, J = 7,7, 1,2 Hz), 11,87 (1H, s).	278	276	
2-3		RMN 1H (CDCl3) δ : 2,32 (6H, s), 2,72 (3H, s), 7,17 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,53-7,56 (2H, m), 8,12-8,16 (1H, m), 11,29 (1H, s).	360	358	
2-4		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 3,84 (3H, s), 7,25 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,59 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 13,59 (1H, s a).	382	380	
2-5		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,22 (6H, s), 5,22 (2H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,46-7,48 (2H, m), 8,28-8,32 (2H, m), 12,98 (1H, s a).	384	382	

2-6		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,20 (6H, s), 6,86 (2H, dt, J = 9,4, 2,4 Hz), 7,17 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,19 (2H, dt, J = 9,5, 2,3 Hz), 10,32 (1H, s a), 12,87 (1H, s a).	294	292	
2-7		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,32 (9H, s), 2,22 (6H, s), 7,20 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,28 (2H, d, J = 8,5 Hz), 13,08 (1H, s a).	334	332	
2-8		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,23 (6H, d, J = 7,3 Hz), 2,22 (6H, s), 2,90-3,05 (1H, m), 7,20 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,3 Hz), 13,09 (1H, s a).	320	318	
2-9		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,24 (6H, s), 7,19 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,85 (1H, d, J = 10,7 Hz), 8,24 (1H, t, J = 7,9 Hz), 13,42 (1H, s a).	364	362	

[Tabla 2-2]

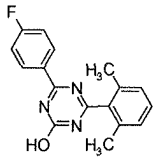
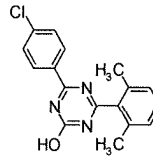
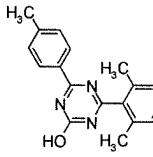
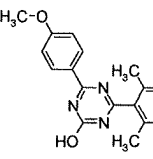
2-10		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 7,50 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67-7,73 (1H, m), 7,94 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,51 (2H, d, J = 8,1 Hz), 13,90 (1H, s a).	370	368	
2-11		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,24 (6H, s), 7,20 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,45-7,47 (3H, m), 7,59-7,63 (2H, m), 7,71 (2H, dd, J = 6,9, 2,0 Hz), 8,37 (2H, dd, J = 6,9, 2,0 Hz), 13,20 (1H, s a).	378	376	
2-12		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,22 (6H, s), 2,89-3,00 (4H, m), 7,16-7,29 (7H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,09 (1H, s a).	382	380	
2-13		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,23 (6H, s), 2,39 (3H, s), 7,20 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,40-7,48 (2H, m), 8,11-8,18 (2H, m), 13,14 (1H, s a).	292	290	
2-14		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,23 (6H, s), 3,83 (3H, s), 7,18-7,24 (3H, m), 7,36 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,83-7,86 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 13,17 (1H, s a).	308	306	

2-15		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,23 (6H, s), 7,21 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,47-7,53 (1H, m), 7,57-7,63 (1H, m), 8,00-8,05 (1H, m), 8,19 (1H, dt, J = 7,9, 1,3 Hz), 13,27 (1H, s a).	296	294	
2-16		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 6,97 (1H, dd, J = 8,1, 0,7 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,1, 0,7 Hz), 7,39 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 10,74 (1H, s a), 13,38 (1H, s a).	368	366	
2-17		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,55 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,50 (2H, d, J = 8,3 Hz), 13,53 (1H, s a).	396	394	
2-18		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,31-1,40 (3H, m), 1,45-1,54 (3H, m), 1,65-1,72 (2H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,22 (6H, s), 2,67-2,71 (1H, m), 7,20 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,51 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 8,29 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 13,16 (1H, s a).	384	382	

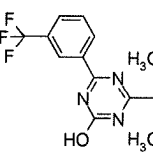
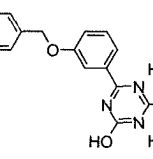
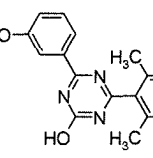
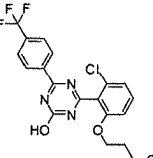
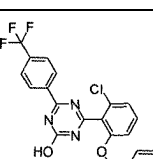
[Tabla 2-3]

2-19		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,29 (3H, s), 7,38-7,41 (1H, m), 7,47-7,52 (2H, m), 7,92 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 13,61 (1H, s a).	366	364	
2-20		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,80 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,55-1,63 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,22 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,55 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,50 (2H, d, J = 8,3 Hz), 13,54 (1H, s a).	410	408	
2-21		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,18 (6H, d, J = 6,0 Hz), 4,65-4,71 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,49 (1H, s a).	410	408	
2-22		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 3,59-3,62 (2H, m a), 4,09 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,81 (1H, s a), 7,24 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,56 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,49 (1H, s).	412	410	
2-23		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,71-1,77 (2H, m), 3,39 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,45 (1H, s a), 7,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,56 (1H, s a).	426	424	

ES 2 704 922 T3

2-24		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,23 (6H, s), 7,20 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,34 (2H, d, J = 8,6 Hz), 13,21 (1H, s a).	296	294
2-25		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,23 (6H, s), 7,20 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,34 (2H, d, J = 8,6 Hz), 13,21 (1H, s a).	312	310
2-26		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,22 (6H, s), 2,40 (3H, s), 7,20 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,32-7,37 (3H, m), 8,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,08 (1H, s a).	292	290
2-27		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,22 (6H, s), 3,85 (3H, s), 7,07 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,31 (2H, d, J = 9,0 Hz), 12,98 (1H, s).	308	306

[Tabla 2-4]

2-28		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,24 (6H, s), 7,21 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,80 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,57 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 7,9 Hz), 13,33 (1H, s a).	346	344
2-29		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,22 (6H, s), 5,19 (2H, s), 7,20 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,27-7,42 (5H, m), 7,43-7,49 (3H, m), 7,92-7,96 (2H, m), 13,17 (1H, s a).	384	382
2-30		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,22 (6H, s), 6,99-7,03 (1H, m), 7,20 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,30-7,37 (2H, m), 7,76-7,80 (2H, m), 9,69 (1H, s), 13,12 (1H, s a).	294	292
2-31		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,76 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,22-1,31 (2H, m), 1,53-1,60 (2H, m), 4,07 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,23 (2H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,56 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,51 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,56 (1H, s a).	424	422
2-32		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,24 (2H, s), 7,35-7,24 (7H, m), 7,57 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,52 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,66 (1H, s a).	458	456

2-33		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,80 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,82-1,92 (1H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,20 (2H, dd, J = 8,3, 3,5 Hz), 7,54 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,56 (1H, s a).	424	422
2-34		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 3,12 (3H, s), 3,53 (2H, t, J = 4,5 Hz), 4,18 (2H, t, J = 4,5 Hz), 7,24 (2H, dd, J = 8,3, 3,8 Hz), 7,55 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,54 (1H, s a).	426	424
2-35		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 3,83 (3H, s), 5,22 (2H, s), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,37-7,32 (1H, m), 7,43-7,38 (2H, m), 7,50-7,45 (2H, m), 7,61-7,53 (1H, m), 8,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,17 (1H, s).	420	418
2-36		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 4,90 (2H, c, J = 8,7 Hz), 7,38 (2H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,64 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,68 (1H, s a).	450	448

[Tabla 2-5]

2-37		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,99-1,10 (2H, m), 1,13-1,30 (3H, m), 1,61-1,83 (6H, m), 2,20 (6H, s), 3,86 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,17 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,26 (2H, d, J = 9,1 Hz), 12,95 (1H, s a).	390	388
2-38		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,28 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,20 (6H, s), 4,70-4,76 (1H, m), 7,02 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,94 (1H, s a).	336	334
2-39		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,88 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,84-1,94 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,54 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,30-7,38 (3H, m), 8,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 13,09 (1H, s a).	334	332
2-40		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,35 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,22 (6H, s), 4,13 (2H, c, J = 6,9 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,97 (1H, s a).	322	320
2-41		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,71-1,80 (2H, m), 2,22 (6H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,06 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,29 (2H, d, J = 9,0 Hz), 12,98 (1H, s a).	336	334

2-42		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,99 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,01-2,08 (1H, m), 2,22 (6H, s), 3,85 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,97 (1H, s a).	350	348
2-43		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,58 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,19 (6H, s), 5,66 (1H, c, J = 6,4 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,17 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,23-7,28 (1H, m), 7,30-7,37 (3H, m), 7,41-7,43 (2H, m), 8,20 (2H, d, J = 9,0 Hz), 12,96 (1H, s a).	398	396
2-44		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,58 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,19 (6H, s), 5,66 (1H, c, J = 6,4 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,30-7,37 (3H, m), 7,41-7,43 (2H, m), 8,20 (2H, d, J = 9,0 Hz), 12,96 (1H, s a).	398	396
2-45		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,32 (2H, s), 7,34-7,27 (4H, m), 7,57 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,71 (1H, td, J = 7,7, 1,7 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,55-8,51 (3H, m), 13,74 (1H, s).	459	457

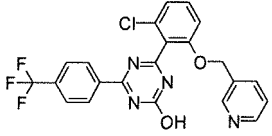
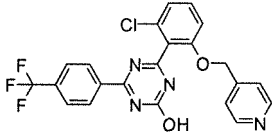
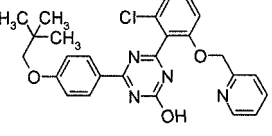
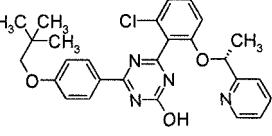
[Tabla 2-6]

2-46		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,23-1,32 (1H, m), 1,35-1,57 (5H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,22 (6H, s), 4,47-4,51 (1H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,96 (1H, s a).	376	374
2-47		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,94 (6H, d, J = 4,2 Hz), 1,26-1,35 (2H, m), 1,41-1,48 (2H, m), 1,56-1,65 (2H, m), 1,81-1,87 (2H, m), 2,22 (6H, s), 4,46-4,50 (1H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,96 (1H, s a).	404	402
2-48		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,23 (6H, s), 5,31 (2H, s), 7,19-7,23 (2H, m), 7,32-7,43 (4H, m), 7,48-7,53 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 8,4, 1,7 Hz), 8,10 (1H, d, J = 1,7 Hz), 13,22 (1H, s a).	418	416
2-49		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,99 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,55 (2H, c, J = 7,5 Hz), 5,22 (2H, s), 7,07 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,22 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,48 (2H, d, J = 8,6 Hz), 13,63 (1H, s).	486	484
2-50		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,30-1,38 (2H, m), 1,50-1,65 (4H, m), 1,74-1,82 (2H, m), 2,22 (6H, s), 2,29-2,36 (1H, m), 3,95 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,97 (1H, s a).	376	374

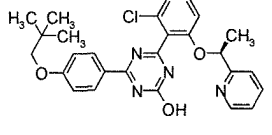
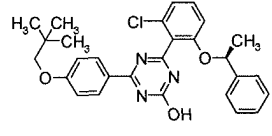
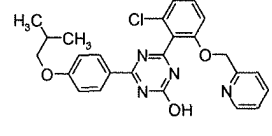
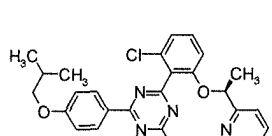
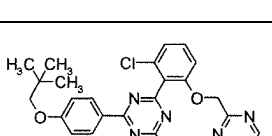
2-51		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,81-1,94 (4H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,22 (6H, s), 2,70-2,78 (1H, m), 4,05 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,97 (1H, s a).	362	360	
2-52		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,38 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,22 (6H, s), 4,19 (2H, c, J = 6,9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,96 (1H, d, J = 1,7 Hz), 13,19 (1H, s a).	356	354	
2-53		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,18 (3H, s), 5,18 (2H, s), 7,04 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,16-7,09 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57-7,49 (1H, m), 7,88 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,47 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,63 (1H, s).	472	470	
2-54		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,20 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,23 (6H, s), 2,80 (2H, c, J = 7,5 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 13,20 (1H, s a).	340	338	

[Tabla 2-7]

2-55		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,11 (3H, s), 5,17 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,17-7,06 (3H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 13,64 (1H, s a).	472	470	
2-56		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,22 (3H, s), 5,16 (2H, s), 7,06 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,55 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,49 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,62 (1H, s a).	472	470	
2-57		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,34-1,23 (2H, m), 1,62-1,38 (6H, m), 1,72-1,63 (2H, m), 1,86-1,77 (2H, m), 2,00-1,88 (1H, m), 2,22 (6H, s), 3,86 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,97 (1H, s a).	404	402	
2-58		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,01 (9H, s), 2,22 (6H, s), 3,74 (2H, s), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,97 (1H, s a).	364	362	
2-59		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,24 (6H, s), 5,46 (2H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,31-7,41 (4H, m), 7,46-7,49 (2H, m), 8,53 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 9,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 13,13 (1H, s a).	385	383	

2-60		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,30 (2H, s), 7,28 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,30-7,35 (2H, m), 7,59 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,73 (1H, dt, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,51 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1,5 Hz), 13,67 (1H, s a).	459	457	
2-61		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,33 (2H, s), 7,23-7,32 (4H, m), 7,57 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,48 (2H, d, J = 5,3 Hz), 8,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,72 (1H, s a).	459	457	
2-62		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,00 (9H, s), 3,73 (2H, s), 5,30 (2H, s), 7,08 (2H, t, J = 4,5 Hz), 7,30-7,20 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,52 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,69 (1H, td, J = 7,7, 1,7 Hz), 8,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,53-8,49 (1H, m), 13,27 (1H, s a).	477	475	
2-63		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,01 (9H, s), 1,46 (3H, d, J = 6,2 Hz), 3,74 (2H, s), 5,60 (1H, c, J = 6,2 Hz), 7,04-7,11 (3H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 7,0, 5,1 Hz), 7,37-7,44 (2H, m), 7,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 8,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 13,32 (1H, s a).	491	489	

[Tabla 2-8]

2-64		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,01 (9H, s), 1,47 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,74 (2H, s), 5,60 (1H, c, J = 6,3 Hz), 7,13-7,02 (3H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 7,1, 5,2 Hz), 7,48-7,36 (2H, m), 7,72 (1H, t, J = 7,1 Hz), 8,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 13,32 (1H, s a).	491	489	
2-65		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,01 (9H, s), 1,40 (3H, d, J = 6,2 Hz), 3,74 (2H, s), 5,62 (1H, c, J = 6,2 Hz), 7,05-7,15 (4H, m), 7,21-7,41 (6H, m), 8,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,21 (1H, s a).	490	488	
2-66		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,04 (1H, td, J = 13,3, 6,6 Hz), 3,86 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,31 (2H, s), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,31-7,21 (3H, m), 7,34 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,57-7,48 (1H, m), 7,70 (1H, td, J = 7,7, 1,6 Hz), 8,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,53 (1H, d, J = 4,9 Hz), 13,29 (1H, s a).	463	461	
2-67		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,09-2,02 (1H, m), 3,87 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,61 (1H, c, J = 6,2 Hz), 7,14-7,04 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,31-7,25 (1H, m), 7,48-7,37 (2H, m), 7,73 (1H, td, J = 7,9, 1,6 Hz), 8,32 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,53 (1H, d, J = 4,9 Hz), 13,33 (1H, s a).	477	475	
2-68		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,02 (9H, s), 3,74 (2H, s), 5,40 (2H, s), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,44 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,51 (1H, s a), 8,27 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,78 (2H, d, J = 4,9 Hz), 13,19 (1H, s a).	478	476	

2-69		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,31-1,42 (4H, m), 1,69-1,76 (2H, m), 2,21 (6H, s), 4,05 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,96 (1H, s a).	364	362
2-70		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38-1,48 (2H, m), 1,67-1,74 (2H, m), 2,21 (6H, s), 4,06 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,96 (1H, s a).	350	348
2-71		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,63 (2H, c, J = 6,6 Hz), 1,72-1,82 (1H, m), 2,21 (6H, s), 4,08 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,96 (1H, s a).	364	362
2-72		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,98 (6H, d, J = 6,5 Hz), 2,00-2,07 (1H, m), 2,19 (3H, s), 3,84 (2H, d, J = 6,5 Hz), 5,31 (2H, s), 7,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,20-7,26 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,50-7,57 (2H, m), 8,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 3,7 Hz), 13,25 (1H, s a).	477	475

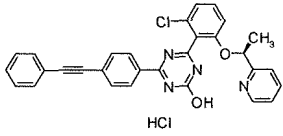
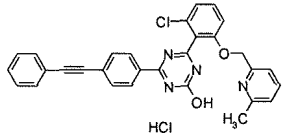
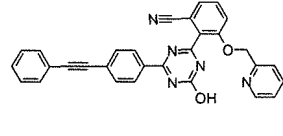
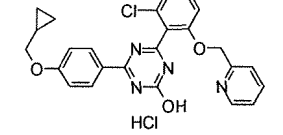
[Tabla 2-9]

2-73		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,90 (6H, t, J = 7,4 Hz), 1,60-1,69 (4H, m), 2,22 (6H, s), 4,36-4,42 (1H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,97 (1H, s a).	364	362
2-74		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,31-0,35 (2H, m), 0,55-0,59 (2H, m), 1,20-1,27 (1H, m), 2,21 (6H, s), 3,91 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,95 (1H, s a).	348	346
2-75		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,94-1,80 (4H, m), 2,11-2,03 (2H, m), 2,76-2,69 (1H, m), 4,05 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,29 (2H, s), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,29-7,23 (3H, m), 7,32 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,56-7,48 (1H, m), 7,71-7,66 (1H, m), 8,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,52-8,50 (1H, m), 13,28 (1H, s a).	475	473
2-76		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,40-1,31 (3H, m), 1,54-1,45 (3H, m), 1,73-1,65 (2H, m), 1,88-1,80 (2H, m), 2,73-2,66 (1H, m), 5,31 (2H, s), 7,31-7,25 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,57-7,51 (3H, m), 7,70 (1H, td, J = 7,7, 1,7 Hz), 8,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (1H, d, J = 4,6 Hz), 13,53 (1H, s a).	497	495
2-77		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,30-0,99 (5H, m), 1,83-1,60 (6H, m), 3,87 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,29 (2H, s), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,29-7,23 (3H, m), 7,32 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,55-7,49 (1H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,9 Hz), 13,27 (1H, s a).	503	501

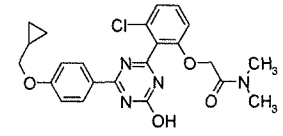
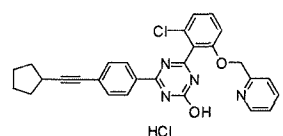
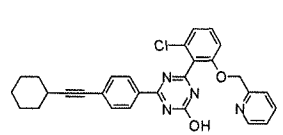
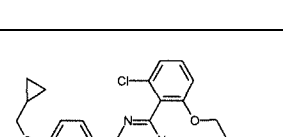
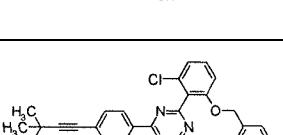
2-78		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,27 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,47-1,31 (2H, m), 1,60-1,51 (1H, m), 1,72-1,63 (1H, m), 4,65-4,59 (1H, m), 5,31 (2H, s), 7,06 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,31-7,24 (3H, m), 7,34 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,53 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,70 (1H, td, J = 7,7, 1,5 Hz), 8,28 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,53 (1H, d, J = 4,2 Hz), 13,28 (1H, s a).	477	475
2-79		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,27 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,47-1,33 (2H, m), 1,61-1,51 (1H, m), 1,72-1,62 (1H, m), 4,65-4,59 (1H, m), 5,31 (2H, s), 7,06 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,31-7,24 (3H, m), 7,34 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,53 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,72-7,68 (1H, m), 8,28 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,53 (1H, d, J = 4,0 Hz), 13,28 (1H, s a).	477	475
2-80		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,31 (2H, s), 7,30-7,25 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,47-7,43 (3H, m), 7,54 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,62-7,57 (2H, m), 7,73-7,67 (3H, m), 8,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (1H, d, J = 4,0 Hz), 13,56 (1H, s a).	491	489

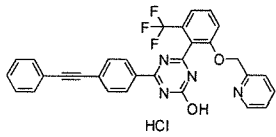
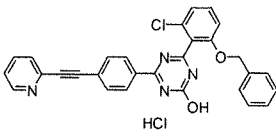
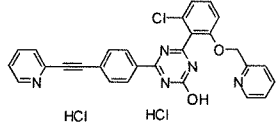
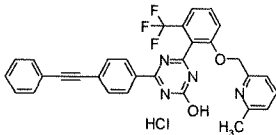
[Tabla 2-10]

2-81		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,76-1,54 (6H, m), 2,04-1,95 (2H, m), 2,95-2,88 (1H, m), 5,31 (2H, s), 7,34-7,25 (4H, m), 7,58-7,51 (3H, m), 7,70 (1H, td, J = 7,7, 1,8 Hz), 8,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,54-8,52 (1H, m), 13,53 (1H, s a).	483	481
2-82		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,81-0,76 (2H, m), 0,96-0,90 (2H, m), 1,64-1,55 (1H, m), 5,31 (2H, s), 7,33-7,25 (4H, m), 7,58-7,50 (3H, m), 7,70 (1H, td, J = 7,7, 1,7 Hz), 8,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 4,0 Hz), 13,52 (1H, s a).	455	453
2-83		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,31 -1,40 (3H, m), 1,45-1,54 (3H, m), 1,65-1,72 (2H, m), 1,81-1,87 (2H, m), 2,67-2,72 (1H, m), 5,44 (2H, s), 7,25-7,30 (2H, m), 7,51-7,56 (4H, m), 8,14 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,94 (1H, s), 13,52 (1H, s a).	565	563
2-84		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,94 (6H, d, J = 4,2 Hz), 1,35-1,25 (2H, m), 1,49-1,40 (2H, m), 1,66-1,55 (2H, m), 1,89-1,79 (2H, m), 4,53-4,44 (1H, m), 5,30 (2H, s), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,31-7,21 (3H, m), 7,34 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,56-7,48 (1H, m), 7,70 (1H, t, J = 7,1 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,53 (1H, d, J = 4,6 Hz), 13,28 (1H, s).	517	515
2-85		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,38 (2H, s), 7,28 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,47-7,40 (5H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61-7,57 (2H, m), 7,72 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,88-7,84 (1H, m), 8,36 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,58 (1H, d, J = 4,4 Hz).	491	489

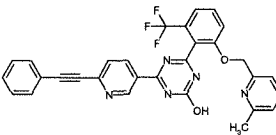
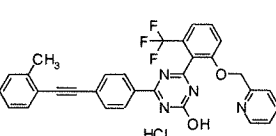
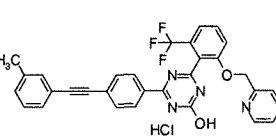
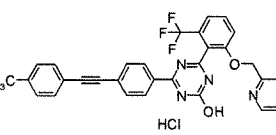
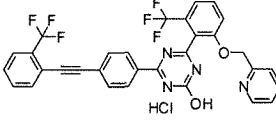
2-86		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,51 (3H, d, J = 6,4 Hz), 5,65 (1H, c, J = 6,4 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 6,9, 5,4 Hz), 7,50-7,41 (5H, m), 7,63-7,59 (2H, m), 7,81-7,73 (3H, m), 8,40 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,55 (1H, d, J = 4,2 Hz).	505	503
2-87		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,53 (3H, s), 5,40 (2H, s), 7,30 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,42-7,35 (2H, m), 7,49-7,44 (3H, m), 7,64-7,56 (3H, m), 7,73 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,91-7,88 (1H, m), 8,37 (2H, d, J = 8,8 Hz).	505	503
2-88		RMN 1H (CDCl3) δ : 5,50 (0,90H, s), 5,60 (1,10H, s), 7,43-7,30 (5,45H, m), 7,69-7,54 (5,00H, m), 7,90-7,78 (2,00H, m), 8,05 (0,45H, d, J = 7,9 Hz), 8,71-8,60 (2,55H, m), 8,88 (0,55H, d, J = 4,2 Hz), 11,44 (0,45H, s), 14,69 (0,55H, s a).	482	480
2-89		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,38-0,32 (2H, m), 0,62-0,56 (2H, m), 1,30-1,20 (1H, m), 3,93 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,32 (2H, s), 7,08 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,36-7,24 (4H, m), 7,54 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,29 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,53 (1H, d, J = 4,6 Hz).	461	459

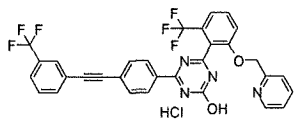
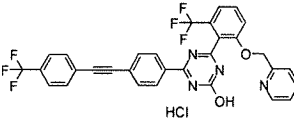
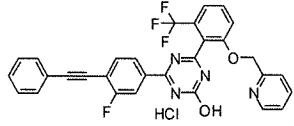
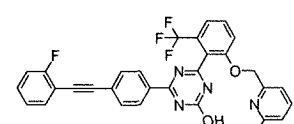
[Tabla 2-11]

2-90		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,32-0,35 (2H, m), 0,55-0,59 (2H, m), 1,20-1,25 (1H, m), 2,79 (3H, s), 2,91 (3H, s), 3,91 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,98 (2H, s), 7,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (1H, t, J = 8,4 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,15 (1H, s a).	455	453
2-91		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,76-1,53 (6H, m), 2,05-1,93 (2H, m), 2,95-2,88 (1H, m), 5,36 (2H, s), 7,28 (1H, dd, J = 7,9, 0,7 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,43-7,36 (2H, m), 7,59-7,50 (3H, m), 7,81 (1H, td, J = 7,7, 1,8 Hz), 8,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,57 (1H, cd, J = 5,0, 0,8 Hz).	483	481
2-92		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,41-1,30 (3H, m), 1,56-1,45 (3H, m), 1,74-1,64 (2H, m), 1,89-1,80 (2H, m), 2,74-2,65 (1H, m), 5,37 (2H, s), 7,28 (1H, dd, J = 8,0, 0,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46-7,40 (2H, m), 7,59-7,52 (3H, m), 7,85 (1H, td, J = 7,8, 1,6 Hz), 8,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,59-8,58 (1H, m).	497	495
2-93		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,33-0,37 (2H, m), 0,54-0,59 (2H, m), 1,23-1,30 (1H, m), 4,21 (2H, d, J = 7,3 Hz), 5,23 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23-7,35 (7H, m), 7,55 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 9,05 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,41 (1H, s a).	461	459
2-94		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,31 (9H, s), 5,38 (2H, s), 7,28 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,47-7,41 (2H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,86 (1H, td, J = 7,7, 1,5 Hz), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,59 (1H, dd, J = 5,0, 0,8 Hz).	471	469

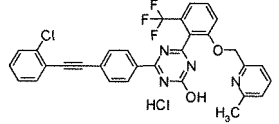
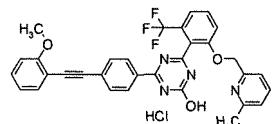
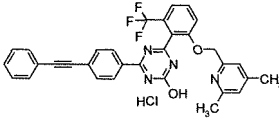
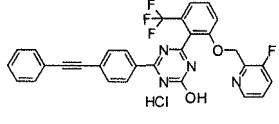
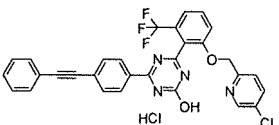
2-95		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,38 (2H, s), 7,39-7,34 (2H, m), 7,46-7,43 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,61-7,57 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,82-7,76 (2H, m), 8,34 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 4,9 Hz).	525	523
2-96		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,25 (2H, s), 7,36-7,24 (8H, m), 7,46 (1H, ddd, J = 7,8, 4,9, 1,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, dt, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (1H, td, J = 7,8, 1,8 Hz), 8,40 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,65 (1H, cd, J = 4,9, 0,9 Hz).	491	489
2-97		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,40 (2H, s), 7,30 (1H, dd, J = 8,2, 0,7 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,51-7,43 (3H, m), 7,58 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,75 (1H, dt, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,80 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 7,95-7,87 (2H, m), 8,40 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 8,61 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,66 (1H, cd, J = 5,0, 0,9 Hz).	492	490
2-98		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,48 (3H, s), 5,37 (2H, s), 7,23 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,48-7,45 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,64-7,59 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,82-7,72 (4H, m), 8,35 (2H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz).	539	537

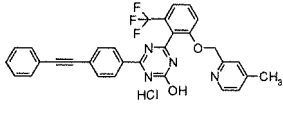
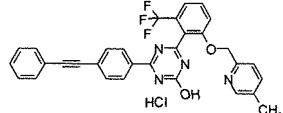
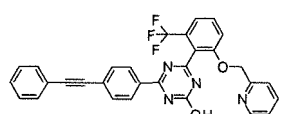
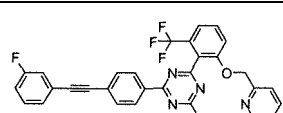
[Tabla 2-12]

2-99		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,41 (3H, s), 5,30 (2H, s), 7,09 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,51-7,45 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,66-7,64 (3H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,2, 0,8 Hz), 8,61 (1H, dd, J = 8,2, 0,8 Hz), 9,40-9,39 (1H, m), 13,78 (1H, s a).	540	538
2-100		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,50 (3H, s), 5,41 (2H, s), 7,29-7,24 (1H, m), 7,35 (2H, dd, J = 4,9, 1,1 Hz), 7,43-7,39 (2H, m), 7,56 (2H, dd, J = 7,7, 4,2 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,86-7,78 (2H, m), 8,36 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,59-8,57 (1H, m).	539	537
2-101		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,34 (3H, s), 5,41 (2H, s), 7,27 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,43-7,39 (4H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 7,87-7,78 (2H, m), 8,35 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 8,59 (1H, d, J = 4,4 Hz).	539	537
2-102		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,35 (3H, s), 5,40 (2H, s), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,42-7,37 (2H, m), 7,49 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,85-7,77 (2H, m), 8,34 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,58 (1H, cd, J = 4,9, 0,9 Hz).	539	537
2-103		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,39 (2H, s), 7,39-7,35 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69-7,64 (2H, m), 7,72 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 7,83-7,75 (3H, m), 7,89-7,85 (2H, m), 8,39 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 8,57 (1H, d, J = 4,9 Hz).	593	591

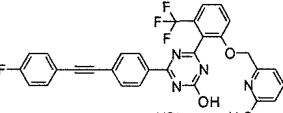
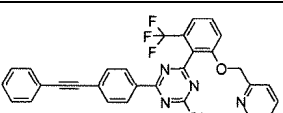
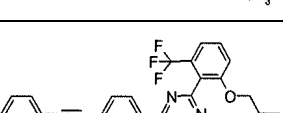
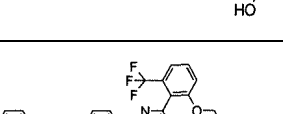
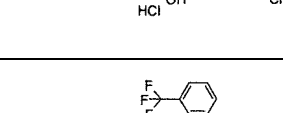
2-104		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,40 (2H, s), 7,40-7,36 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,84-7,76 (5H, m), 7,92 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,99 (1H, s a), 8,37 (2H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz), 8,57 (1H, cd, J = 4,9, 0,9 Hz).	593	591
2-105		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,40 (2H, s), 7,41 - 7,36 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,84-7,77 (8H, m), 8,37 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 8,57 (1H, d, J = 4,9 Hz).	593	591
2-106		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,40 (2H, s), 7,41-7,36 (2H, m), 7,51-7,45 (3H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,64-7,60 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,84-7,79 (3H, m), 8,10 (1H, dd, J = 10,5, 1,4 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 8,57 (1H, cd, J = 4,9, 0,9 Hz).	543	541
2-107		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,54 (3H, s), 5,45 (2H, s), 7,30 (1H, td, J = 7,6, 1,1 Hz), 7,44-7,35 (3H, m), 7,56-7,50 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,71-7,67 (2H, m), 7,75 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 7,81 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,92 (1H, s a), 8,36 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz).	557	555

[Tabla 2-13]

2-108		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,52 (3H, s), 5,43 (2H, s), 7,33 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,43 (1H, td, J = 7,7, 1,4 Hz), 7,48 (1H, td, J = 7,7, 1,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,76-7,72 (3H, m), 7,81 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,90-7,84 (1H, m), 8,37 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz).	573	571
2-109		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,51 (3H, s), 3,88 (3H, s), 5,41 (2H, s), 7,00 (1H, td, J = 7,5, 0,9 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,43 (1H, ddd, J = 8,8, 7,1, 1,3 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 7,5, 1,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69-7,66 (3H, m), 7,85-7,78 (2H, m), 8,34 (2H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz).	569	567
2-110		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,24 (3H, s), 2,49 (3H, s), 5,41 (2H, s), 7,22 (1H, s a), 7,31 (1H, s a), 7,46-7,43 (3H, m), 7,60-7,57 (3H, m), 7,72-7,68 (3H, m), 7,82 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,33 (2H, dd, J = 6,7, 1,8 Hz).	553	551
2-111		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,42 (2H, d, J = 1,6 Hz), 7,42-7,48 (4H, m), 7,54 (1H, t, J = 4,2 Hz), 7,59-7,63 (2H, m), 7,64-7,73 (3H, m), 7,81 (2H, d, J = 4,2 Hz), 8,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,35-8,37 (1H, m).	543	541
2-112		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,37 (2H, s), 7,37 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,44-7,48 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,58-7,66 (3H, m), 7,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,79 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 8,34 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,59 (1H, d, J =	559	557

		2,3 Hz).			
2-113		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,27 (3H, s), 5,43 (2H, s), 7,35 (1H, s), 7,39 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,44-7,48 (3H, m), 7,57-7,63 (3H, m), 7,69-7,75 (3H, m), 7,83 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,35 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,3 Hz).	539	537	
2-114		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 7,36 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,44-7,48 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,59-7,63 (2H, m), 7,66-7,75 (4H, m), 7,79 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,34 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,44 (1H, s).	539	537	
2-115		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,36 (2H, s), 7,41 (1H, dd, J = 8,8, 4,4 Hz), 7,44-7,48 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,58-7,63 (2H, m), 7,65-7,75 (4H, m), 7,79 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,34 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,53 (1H, d, J = 3,0 Hz).	543	541	
2-116		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,53 (3H, s), 5,44 (2H, s), 7,54-7,30 (6H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,74 (2H, dd, J = 6,8, 1,8 Hz), 7,81 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,90 (1H, s a), 8,35 (2H, dd, J = 6,8, 1,8 Hz).	557	555	

[Tabla 2-14]

2-117		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,51 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,33-7,29 (3H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69-7,65 (3H, m), 7,72 (2H, dd, J = 6,8, 1,8 Hz), 7,89-7,78 (2H, m), 8,34 (2H, dd, J = 6,8, 1,8 Hz).	557	555	
2-118		RMN 1H (CDCl3) δ : 3,87 (3H, s), 5,27 (2H, s), 6,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,35-7,39 (3H, m), 7,43-7,51 (2H, m), 7,53-7,60 (3H, m), 7,64 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,50 (2H, d, J = 8,4 Hz).	555	553	
2-119		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,10 (2H, s), 6,16-6,32 (2H, m), 7,32-7,38 (1H, m), 7,44-7,48 (3H, m), 7,54-7,63 (4H, m), 7,70-7,75 (2H, m), 7,77-7,84 (1H, m), 8,34 (2H, d, J = 8,6 Hz).	541	539	
2-120		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 3,89 (3H, s), 5,48 (2H, s), 7,20-7,26 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,58-7,64 (3H, m), 7,69-7,75 (3H, m), 7,84 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,33 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,56 (1H, d, J = 6,0 Hz).	555	553	
2-121		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,47 (2H, s), 7,44-7,48 (3H, m), 7,55-7,63 (4H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,78-7,84 (2H, m), 8,03 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,35 (2H, d, J = 8,6 Hz), 13,58 (1H, s a).	593	591	

ES 2 704 922 T3

2-122		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 5,47 (2H, s), 7,44-7,51 (4H, m), 7,56-7,63 (3H, m), 7,67-7,74 (4H, m), 7,82 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,34 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,83 (1H, d, J = 5,1 Hz).	593	591
2-123		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,50 (3H, s), 5,40 (2H, s), 7,29 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,59-7,46 (4H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71-7,69 (1H, m), 7,75 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 7,84-7,78 (2H, m), 8,36 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz).	573	571
2-124		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,49 (3H, s), 5,39 (2H, s), 7,26 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,53 (2H, dt, J = 8,7, 2,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,63 (2H, dt, J = 8,7, 2,2 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 7,83-7,76 (2H, m), 8,35 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz).	573	571
2-125		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,50 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,40 (2H, s), 7,03 (1H, cd, J = 8,6, 1,2 Hz), 7,19-7,14 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,39-7,32 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,73 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz), 7,85-7,77 (2H, m), 8,34 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz).	569	567

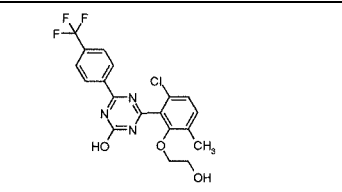
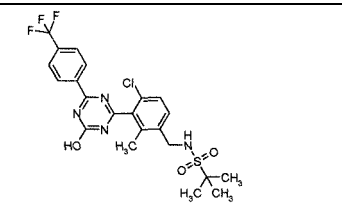
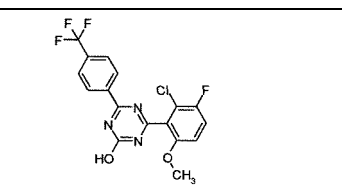
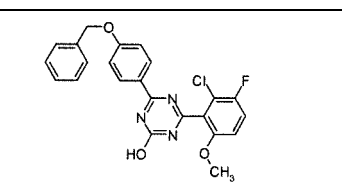
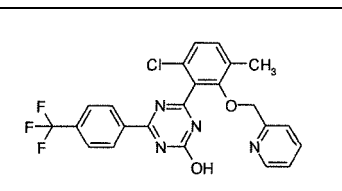
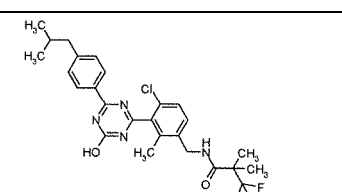
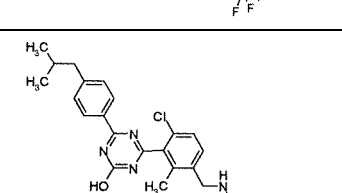
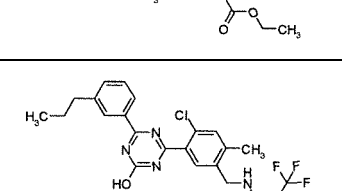
[Tabla 2-15]

2-126		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,49 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,40 (2H, s), 7,01 (2H, dt, J = 9,5, 2,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,57-7,53 (3H, m), 7,70-7,66 (3H, m), 7,80 (2H, t, J = 7,9 Hz), 8,33 (2H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz).	569	567
2-127		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,35 (3H, s), 2,51 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,27 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,72-7,66 (3H, m), 7,88-7,77 (2H, m), 8,33 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz).	553	551
2-128		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,19 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,52 (3H, s), 2,65 (2H, c, J = 7,6 Hz), 5,43 (2H, s), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,72-7,67 (3H, m), 7,81 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,87 (1H, s a), 8,33 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz).	567	565
2-129		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,51 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,32 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,63-7,48 (4H, m), 7,72-7,67 (3H, m), 7,89-7,77 (3H, m), 8,37 (2H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz).	623	621
2-130		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,55 (3H, s), 5,47 (2H, s), 7,40 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,48-7,43 (3H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,77-7,72 (4H, m), 7,82 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,95 (1H, s a), 8,35 (2H, dd, J = 6,7, 1,9 Hz).	623	621

[Tabla 3-11

Ejemplo	Estructura	RMN	MS (M+H)	MS (M-H)	Nota
3-1		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,19 (6H, s), 2,30 (3H, s), 7,01 (2H, s), 7,90 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,51 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,26 (1H, s a).	360	358	
3-2		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 3,72 (3H, s), 4,59 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,41 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,70 (1H, s a).	412	410	
3-3		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,31 (3H, s), 3,71 (3H, s), 7,36 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 13,67 (1H, s a).	396	394	
3-4		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,09 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,30 (3H, s), 3,94 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,66 (1H, s a).	410	408	
3-5		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,91 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,32 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,42 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,73 (1H, s a).	453	451	
3-6		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,17 (3H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,35 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,51 (2H, d, J = 8,6 Hz), 13,61 (1H, s a).	396	394	
3-7		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,90 (3H, s), 2,21 (3H, s), 4,28 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,37 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,62 (1H, s a).	437	435	
3-8		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,16 (9H, s), 2,21 (3H, s), 4,27 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,09 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 13,64 (1H, s a).	479	477	

[Tabla 3-2]

3-9		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,32 (3H, s), 3,47 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,88 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,70 (1H, s a), 7,34 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,51 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,56 (1H, s a).	426	424
3-10		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 1,33 (9H, s), 2,22 (3H, s), 4,30 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,52-7,54 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,51 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,65 (1H, s a).	515	513
3-11		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 3,79-3,87 (3H, m), 7,28 (1H, dd, J = 9,3, 3,7 Hz), 7,67 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,51 (2H, d, J = 8,6 Hz), 13,68 (1H, s a).	400	398
3-12		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 3,82 (3H, s), 5,22 (2H, s), 7,17 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,24-7,27 (1H, m a), 7,35 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,41 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,47 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,63-7,66 (1H, m a), 8,28 (2H, d, J = 9,0 Hz), 13,26 (1H, s a).	438	436
3-13		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 2,36 (3H, s), 5,01 (2H, s), 7,11-7,15 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, td, J = 7,7, 1,7 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,31 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,61 (1H, s a).	473	471
3-14		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,88 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,41 (6H, s), 1,83-1,95 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,54 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,33 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,28-7,38 (3H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,24 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,52-8,60 (1H, m), 13,35 (1H, s a).	521	519
3-15		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,88 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,83-1,94 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,54 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,02 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,69-7,75 (1H, m), 8,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 13,33 (1H, s a).	455	453
3-16		RMN 1H (DMSO-D6) δ : 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,37 (6H, s), 1,60-1,67 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,31 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,30-7,38 (3H, m), 7,52 (1H, s), 8,10-8,15 (2H, m), 8,48 (1H, t, J = 5,7 Hz).	507	505

[Tabla 3-3]

3-17		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,35 (2H, dt, J = 8,0, 2,9 Hz), 0,59 (2H, ddd, J = 9,1, 5,0, 2,9 Hz), 1,20-1,29 (1H, m), 1,38 (6H, s), 2,35 (3H, s), 3,93 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,32 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, s), 7,56 (1H, s), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,49 (1H, t, J = 5,6 Hz), 13,08 (1H, s a).	535	533	
3-18		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,41 (6H, s), 1,98-2,10 (1H, m), 2,18 (3H, s), 3,85 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,32 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,52-8,59 (1H, m), 13,23 (1H, s a).	537	535	
3-19		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,35 (2H, td, J = 5,2, 4,1 Hz), 0,57-0,62 (2H, m), 1,24-1,27 (1H, m), 2,61 (3H, s), 3,94 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,20 (2H, s a).	412	410	
3-20		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,35 (2H, td, J = 5,1, 4,1 Hz), 0,58-0,60 (2H, m), 1,22-1,30 (1H, m), 2,45 (3H, s), 3,94 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,09 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,56 (2H, s), 7,81 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 13,06 (1H, s a).	411	409	
3-21		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,35 (2H, td, J = 5,2, 4,0 Hz), 0,57-0,62 (2H, m), 1,22-1,27 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,77 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,94 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,09 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,56 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,31 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,32 (1H, s), 13,09 (1H, s a).	425	423	
3-22		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,35 (2H, td, J = 5,6, 4,4 Hz), 0,57-0,61 (2H, m), 1,21-1,29 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,81 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,93 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,08 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,59 (1H, s), 7,62 (1H, s), 8,30 (2H, d, J = 9,1 Hz), 13,10 (1H, s a).	439	437	
3-23		RMN 1H (DMSO-D6) δ: 0,35 (2H, td, J = 5,3, 4,0 Hz), 0,57-0,61 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,20-1,30 (2H, m), 1,30-1,40 (2H, m), 1,46-1,53 (2H, m), 2,41 (3H, s), 3,24 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,94 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,09 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,56 (1H, s), 7,74 (1H, s), 8,31 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,37 (1H, t, J = 5,5 Hz), 13,09 (1H, s a).	467	465	

Ejemplo experimental 1: Evaluación de la actividad inhibitoria de la enzima mPGES-1 humana

5 La actividad inhibitoria de la enzima mPGES-1 humana de un artículo de prueba se evaluó de acuerdo con el informe de Xu et al. (XU, D et al. MF63 [2-(6-chloro-1H-phenanthro[9,10-d]imidazol-2-yl)- isophthalonitrile], a selective microsomal prostaglandin E synthase-1 inhibitor, relieves pyresis and pain in preclinical models of inflammation. J Pharmacol Exp Ther. Sep 2008, Vol.326, No.3, páginas 754-763). Es decir, la cantidad de PGE2 producida por la mPGES-1 humana en presencia de un artículo de prueba se midió por el método HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en tiempo), basándose en lo cual, se determinó la actividad inhibitoria de la enzima mPGES-1 humana del

10 artículo de prueba.

1) Preparación de la fracción microsomial de células que expresan mPGES-1 humana

Un fragmento de ADN que contiene mPGES-1 humana, al que se añadió una secuencia de reconocimiento BamHI

para escisión inmediatamente antes del codón de inicio de la traducción y una secuencia de reconocimiento EcoRI para escisión inmediatamente después del codón de terminación de la traducción se amplificó mediante el método de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) usando un ADN plásmido para la expresión de mPGES-1 humana (pME-18S/iPGES-1) preparado en las propias instalaciones como molde. El fragmento de ADN purificado se digirió con BamHI y EcoRI, y se ligó a pcDNA3.1(+) (Invitrogen, número de modelo V790-20), digerido análogamente con BamHI y EcoRI, usando un DNA Ligation kit ver.2.1 (Takara Bio, número de modelo 6022). El ADN plásmido para la expresión de mPGES-1 humana se aisló de Escherichia coli DH5 α (TOYOBO, número de modelo DNA-903) transformada con el producto de ligadura obtenido. La secuencia de bases de mPGES-1 humana clonada en un vector se determinó por el método del colorante en el terminador mediante el uso del BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, n.º 4337455). La secuencia determinada era idéntica a la secuencia de la región de traducción de proteínas de la mPGES-1 humana (número de registro NM_004878) registrada en la base de datos de referencia del NCBI.

El ADN plásmido para la expresión de mPGES-1 humana se transfectó a células derivadas de ovario de hámster chino (Freestyle CHO-S Cell, Invitrogen, n.º R800-07) usando un reactivo transgénico (Freestyle MAX Reagent (Invitrogen, n.º 16447-100)), y se cultivaron con agitación (CO₂ al 8 %, 37 °C) en un medio que contenía 8 mmol/l de L-glutamina (GIBCO Freestyle CHO Expression Medium, Invitrogen, n.º 12651-022) durante 48 h.

Las células CHO-S se suspendieron en tampón de homogenado (100 mmol/l de sulfato de potasio (pH 7,4), 250 mmol/l de sacarosa, 100 mmol/l de EDTA, EDTA libre completo (Roche, n.º 1873580)). Mediante un disruptor por ultrasonidos UD-201 (Tomy Seiko), las células se rompieron a salida:3, ciclo de acción:50 durante 30 segundos. El precipitado se eliminó mediante centrifugación (1.000xg, 5 min, 4 °C), y el sobrenadante se centrifugó (5.000xg, 10 min, 4 °C).

El sobrenadante se centrifugó otra vez (105,000xg, 60 min, 4 °C). El precipitado obtenido se suspendió en tampón de resuspensión (100 mmol/l de sulfato de potasio (pH 7,4), 250 mmol/l de sacarosa, 100 mmol/l de EDTA, glicerol al 10 %) para proporcionar una fracción de microsomas.

La concentración de proteínas en la fracción de microsomas se midió por el método Bradford (Protein Assay Kit, Bio-Rad).

La fracción de microsomas se congeló rápidamente en nitrógeno líquido y se conservó a -80 °C. La fracción de mPGES-1 humana en la fracción de microsomas se detectó mediante transferencia Western, usando un anticuerpo policlonal de conejo dirigido contra mPGES-1 (ThermoFisher Scientific, n.º PAI-10264).

2) Evaluación de la actividad inhibitoria de la enzima mPGES-1 humana

Una solución del artículo de prueba diluida con 0,1 mol/l de fosfato de potasio, pH 7,4 (denominada a partir de ahora en el presente documento como KPB) o DMSO (Nacalai Tesque, n.º 13407-45) se añadió a 5 μ l/pocillo a una placa de 96 pocillos de fondo en V (Corning, n.º 3363). La concentración final de DMSO durante la reacción se ajustó al 2 %(v/v). Adicionalmente, una fracción de microsomas de células CHO-S que expresan mPGES-1 humana, que se diluyó con GSH reducido (12,5 mmol/l de solución KPB, SIGMA, n.º G6529-25G) de forma que la concentración de proteínas fuera 5 μ g/ml, se añadió a 20 μ l/pocillo. La cantidad de la fracción de microsomas usada es la cantidad de la fracción de microsomas dentro de un intervalo donde la cantidad de PGE2 producida en las condiciones de reacción mostradas a continuación y la cantidad de fracción de microsomas utilizada muestra linealidad. Al blanco se añadió GSH reducido (12,5 mmol/l de solución KPB) a 20 μ l/pocillo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, PGH2 (PGH2 disuelta en acetona fría hasta 100 μ g/ml y diluida con D-PBS(-) (Nikken biomedical laboratory, n.º CM6201) hasta 10 μ g/ml, Cayman Chemical, n.º 17020) se añadió a 25 μ l/pocillo, y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 45 segundos. Cloruro de estaño(II) dihidratado (2 mg/ml de una solución de ácido cítrico 10 mmol/l, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., n.º 204-01562) se añadió a 50 μ l/pocillo, y la placa se agitó para interrumpir la reacción enzimática.

La concentración de PGE2 en la mezcla de reacción enzimática anteriormente mencionada se midió con el ensayo Prostaglandina E2 (CISbio Bioassays, n.º 62P2APEC) según el manual. Como patrón de referencia para la curva analítica, se usó PGE2 (Cayman Chemical, n.º 14010). Mediante RUBYstar (BMG Labtech), se midió la fluorescencia resuelta en tiempo a 620 nm y 665 nm con respecto a la luz de excitación a 337 nm. La concentración de PGE2 se extrapoló a partir de la curva analítica de PGE2. El promedio de las concentraciones de PGE2 de los pocillos respectivamente tratados se utilizó como dato.

La actividad inhibitoria enzimática de mPGES-1 (%) del artículo de prueba se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula 1.

[fórmula 1]

actividad inhibitoria enzimática de mPGES-1 (%) = $(PGE2_A - PGE2_X) / (PGE2_A - PGE2_B) \times 100$

PGE2_A: concentración de PGE2 en los pocillos tratados con vehículo

PGE2_B: concentración de PGE2 en el pocillo de blanco

PGE2_X: concentración de PGE2 en los pocillos tratados con el artículo de prueba

ES 2 704 922 T3

El valor de la CI_{50} (50 % de la concentración inhibidora) del artículo de prueba se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula 2.

[fórmula 2]

5 valor de la $CI_{50} = 10^{(\log_{10}(D/E) \times (50 - G) / (F - G) + \log_{10}(E))}$

P: concentración del artículo de prueba que muestra una actividad no inferior a una inhibición del 50 % entre dos puntos a través del 50 % de inhibición

E: concentración del artículo de prueba que muestra una actividad no superior a una inhibición del 50 % entre dos puntos a través del 50 % de inhibición

10 F: actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 (%) cuando la concentración del artículo de prueba es D

G: actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 (%) cuando la concentración del artículo de prueba es E

Los resultados se muestran de la Tabla 4-1 a la Tabla 4-9.

15

[Tabla 4-1]

Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μ M)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μ M)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μ M)
1-1	0,813	1-18	0,114	1-35	0,022
1-2	0,138	1-19	0,411	1-36	0,0007
1-3	0,164	1-20	0,0016	1-37	0,0008
1-4	0,025	1-21	0,988	1-38	0,0015
1-5	0,672	1-22	0,0027	1-39	0,0019
1-6	0,163	1-23	0,134	140	2,231
1-7	0,652	1-24	0,0006	141	0,0023
1-8	27,0	1-25	0,108	1-42	0,0010
1-9	0,601	1-26	0,018	1-43	0,0020
1-10	5 % de inhibición (a 30 μ M)	1-27	0,0010	1-44	0,0006
1-11	42 % de inhibición (a 30 μ M)	1-28	0,0006	1-45	0,138
1-12	0,015	1-29	0,0011	1-46	0,0007
1-13	0,397	1-30	0,0006	1-47	0,043
1-14	1,413	1-31	0,0010	1-48	0,0009
1-15	0,0074	1-32	0,0007	1-49	0,0009
1-16	0,010	1-33	0,0008	1-50	0,0009
1-17	0,735	1-34	0,0059	1-51	0,0010

[Tabla 4-2]

Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μ M)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μ M)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μ M)
1-52	0,0006	1-69	0,0003	1-86	0,0058
1-53	0,0045	1-70	0,0007	1-87	0,0008
1-54	0,0009	1-71	0,0025	1-88	0,0012
1-55	0,0011	1-72	0,0013	1-89	0,0009
1-56	0,0006	1-73	0,0006	1-90	0,0004
1-57	0,0005	1-74	0,0006	1-91	0,0004
1-58	0,0005	1-75	0,0067	1-92	0,0005
1-59	0,0006	1-76	0,0017	1-93	0,0007
1-60	0,0004	1-77	0,0009	1-94	0,0046
1-61	0,0007	1-78	0,0022	1-95	0,0021
1-62	0,0010	1-79	0,0012	1-96	0,081
1-63	0,0005	1-80	0,0031	1-97	0,0091
1-64	0,0019	1-81	0,0006	1-98	0,0009
1-65	0,0086	1-82	0,0008	1-99	0,0007
1-66	0,0041	1-83	0,011	1-100	0,0009
1-67	0,0010	1-84	0,0006	1-101	0,0058
1-68	0,0003	1-85	0,0005	1-102	0,0009

ES 2 704 922 T3

[Tabla 4-3]

Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (µM)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (µM)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (µM)
1-103	0,0013	1-120	0,048	1-137	0,0005
1-104	0,0015	1-121	0,0012	1-138	0,0005
1-105	0,0007	1-122	0,0013	1-139	0,0006
1-106	0,0007	1-123	0,0023	1-140	0,0005
1-107	0,0012	1-124	0,0009	1-141	0,0011
1-108	0,0006	1-125	0,0008	1-142	0,0005
1-109	0,0025	1-126	0,0008	1-143	0,0010
1-110	0,0009	1-127	0,0008	1-144	0,0009
1-111	0,0012	1-128	0,0013	1-145	0,0005
1-112	0,0009	1-129	0,0006	1-146	0,0004
1-113	0,0009	1-130	0,009	1-147	0,0008
1-114	0,0059	1-131	0,0009	1-148	0,0017
1-115	0,0006	1-132	0,0003	1-149	0,0008
1-116	0,0020	1-133	0,0005	1-150	0,0004
1-117	0,0016	1-134	0,004	1-151	0,0004
1-118	0,0019	1-135	0,0005	1-152	0,0004
1-119	0,0010	1-136	0,0005	1-153	0,0005

[Tabla 4-4]

Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (µM)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (µM)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (µM)
1-154	0,0005	1-171	0,0005	1-188	0,0016
1-155	0,0035	1-172	0,017	1-189	1,1
1-156	0,0041	1-173	0,0054	1-190	0,047
1-157	0,0007	1-174	0,0031	1-191	0,015
1-158	0,012	1-175	0,0013	1-192	41 % de inhibición (a 30 µM)
1-159	0,0007	1-176	0,0018	1-193	8,7
1-160	0,0014	1-177	0,0013	1-194	10,5
1-161	0,0013	1-178	0,0014	1-195	6,0
1-162	0,0012	1-179	0,016	1-196	0,042
1-163	0,0010	1-180	0,0041	1-197	0,289
1-164	0,0037	1-181	0,0024	1-198	0,014
1-165	0,0009	1-182	0,0016	1-199	0,031
1-166	0,0011	1-183	0,0013	1-200	0,010
1-167	0,0019	1-184	0,0019	1-201	0,306
1-168	0,0021	1-185	0,0017	1-202	0,0082
1-169	0,0020	1-186	0,0014	1-203	0,020
1-170	0,0015	1-187	0,0053	1-204	0,034

[Tabla 4-5]

Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (µM)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (µM)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (µM)
1-205	0,367	1-222	0,165	1-239	0,428
1-206	0,014	1-223	0,007	1-240	0,428
1-207	0,0043	1-224	5,8	1-241	0,278
1-208	0,016	1-225	4,2	1-242	0,082
1-209	0,059	1-226	2,2	1-243	0,120
1-210	0,288	1-227	0,050	1-244	0,021
1-211	0,063	1-228	0,672	1-245	0,108
1-212	0,032	1-229	0,532	1-246	0,307
1-213	0,088	1-230	0,750	1-247	0,011
1-214	0,024	1-231	0,045	1-248	0,016
1-215	0,452	1-232	0,521	1-249	0,226
1-216	0,039	1-233	0,848	1-250	0,012
1-217	0,126	1-234	1,0	1-251	0,018
1-218	0,070	1-235	0,070	1-252	0,511

ES 2 704 922 T3

1-219	0,041	1-236	0,263	1-253	0,791
1-220	0,016	1-237	1,3	1-254	0,030
1-221	0,079	1-238	0,0074	1-255	0,045

[Tabla 4-6]

Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μM)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μM)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μM)
1-256	0,098	2-6	28 % de inhibición (a 30 μM)	2-23	0,155
1-257	0,017	2-7	3,5	2-24	2,4
1-258	1,9	2-8	1,9	2-25	0,249
1-259	0,176	2-9	6,4	2-26	2,7
1-260	0,147	2-10	0,073	2-27	7,7
1-261	44 % de inhibición (a 30 μM)	2-11	0,0060	2-28	3,7
1-262	0,007	2-12	0,141	2-29	0,503
1-263	0,702	2-13	23,1	2-30	43 % de inhibición (a 30 μM)
1-264	0,163	2-14	14,3	2-31	0,031
1-265	0,056	2-15	16,4	2-32	0,014
1-266	0,011	2-16	0,412	2-33	0,102
1-267	0,150	2-17	0,039	2-34	0,163
2-1	0,283	2-18	0,0080	2-35	0,017
2-2	21,3	2-19	0,211	2-36	0,053
2-3	14,7	2-20	0,052	2-37	0,041
2-4	0,066	2-21	0,341	2-38	1,0
2-5	0,101	2-22	0,219	2-39	0,450

[Tabla 4-7]

Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μM)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μM)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μM)
2-40	1,3	2-57	0,025	2-74	0,424
2-41	0,429	2-58	0,145	2-75	0,0037
2-42	0,239	2-59	0,095	2-76	0,0058
2-43	0,570	2-60	0,121	2-77	0,0037
2-44	0,563	2-61	0,092	2-78	0,0068
2-45	0,012	2-62	0,0093	2-79	0,0037
2-46	0,494	2-63	0,259	2-80	0,0016
2-47	0,295	2-64	0,012	2-81	0,0027
2-48	0,019	2-65	0,151	2-82	0,0017
2-49	0,014	2-66	0,016	2-83	0,051
2-50	0,061	2-67	0,027	2-84	0,017
2-51	0,090	2-68	0,672	2-85	0,0016
2-52	0,100	2-69	0,084	2-86	0,0022
2-53	0,011	2-70	0,158	2-87	0,0018
2-54	0,170	2-71	0,172	2-88	0,0020
2-55	0,010	2-72	0,283	2-89	0,018
2-56	0,018	2-73	0,402	2-90	2,1

[Tabla 4-8]

Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μM)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μM)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μM)
2-91	0,0016	2-108	0,0064	2-125	0,0043
2-92	0,0044	2-109	0,0028	2-126	0,0046
2-93	0,038	2-110	0,0074	2-127	0,0062
2-94	0,0041	2-111	0,0044	2-128	0,013
2-95	0,0050	2-112	0,0059	2-129	0,032
2-96	0,021	2-113	0,0051	2-130	0,035
2-97	0,0089	2-114	0,0049	3-1	0,484
2-98	0,0037	2-115	0,0030	3-2	0,148

ES 2 704 922 T3

2-99	0,0017	2-116	0,0055	3-3	0,141
2-100	0,0056	2-117	0,0047	3-4	0,202
2-101	0,0065	2-118	0,0071	3-5	0,341
2-102	0,0059	2-119	0,0018	3-6	0,056
2-103	0,010	2-120	0,0041	3-7	0,019
2-104	0,018	2-121	0,014	3-8	0,0010
2-105	0,018	2-122	0,015	3-9	0,776
2-106	0,0050	2-123	0,012	3-10	0,016
2-107	0,0038	2-124	0,012	3-11	0,093

[Tabla 4-9]

Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μM)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μM)	Ejemplo	Actividad inhibidora enzimática de mPGES-1 humana (μM)
3-12	0,028	3-16	0,0021	3-20	1,1
3-13	0,034	3-17	0,0008	3-21	0,611
3-14	0,002	3-18	0,0012	3-22	6,9
3-15	0,0051	3-19	24,6	3-23	0,041

5 Ejemplo experimental 2: Evaluación de la acción del inhibidor de mPGES-1 sobre la presión intraocular normal de *Macaca fascicularis*. Este ensayo se llevar a cabo usando *Macaca fascicularis* machos.

Para eliminar las diferencias entre individuos y la influencia de la diferencia en los días de la administración, se usó un ensayo cruzado para la evaluación, como se muestra en la Tabla 5.

10

[Tabla 5]

N.º de animal	Primer ciclo	Segundo ciclo	Tercer ciclo
SX1M01	artículo de prueba 10 mg/kg	artículo de referencia	vehículo
SX1M02	artículo de referencia	vehículo	artículo de prueba 30 mg/kg
SX1M03	artículo de referencia	vehículo	artículo de prueba 30 mg/kg
SX1M04	vehículo	artículo de prueba 30 mg/kg	artículo de referencia
SX1M05	vehículo	artículo de prueba 30 mg/kg	artículo de referencia

Para excluir la influencia del artículo de prueba remanente, se dejó entre las pruebas un periodo de 1 semana de descanso terapéutico. En el día del ensayo, los monos recibieron alimento después de la medición final.

15 El artículo de prueba (compuesto de los Ejemplos 2-98) se suspendió en metilcelulosa al 0,5 % (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se administró mediante sonda nasogástrica usando una jeringuilla de polipropileno (producto esterilizado desechable, Nipro Corporation) y un catéter estomacal (nelaton tipo A N.º 9, Izumo health). La dosis se ajustó a 10 mg/kg/5 ml (N=1) o 30 mg/kg/5 ml (N=4) basándose en el peso corporal de cada individuo el día antes de la administración. Al grupo del vehículo se administró el vehículo (metilcelulosa (MC) al (0,5 %) por un método similar al usado con el artículo de prueba. Como artículo de referencia, se usó la solución oftálmica Xalatan (marca comercial registrada) al 0,005 % (Pfizer Inc., nombre general: latanoprost). El artículo de referencia se administró por instilación de 20 μl del mismo en un ojo usando una micropipeta. Tras la instilación, la parte del lacrimal se fijó suavemente pulsando con cuidado el párpado inferior durante aproximadamente 15 segundos. El otro ojo se trató de la misma forma. La presión intraocular se midió inmediatamente antes de la administración, y 2, 4, 8, 12 y 24 h después de la administración. Antes de medir la presión intraocular, el animal se fijó a un carrito para monos, y se anestesió por vía tópica mediante instilación de un anestésico para superficies oftálmicas (Benoxyl (marca comercial registrada) al 0,4 %, Santen Pharmaceutical Co., Ltd., nombre general: clorhidrato de oxibuprocaina). Se colocó un retractor de párpados (Handaya Co., Ltd.), y se midió la presión intraocular de ambos ojos usando un tonómetro de aplanado neumático (Modelo 30 Classic, Reichert Inc.).

30 Para confirmar la desaparición del artículo de prueba, tras la medición de la presión intraocular a las 24 h después del tercer ciclo de administración, se recogieron muestras de sangre (1 ml) de la vena femoral en condiciones no de anestesia usando una jeringuilla de polipropileno y una aguja de inyección calibre 23 (ambos productos esterilizados desechables) tratada con heparina sódica, y se midió la concentración del compuesto no alterado en el plasma que contenía el artículo de prueba.

40 La diferencia de presión intraocular (ΔmmHg ; con una cifra decimal) desde el valor inmediatamente anterior a la administración se determinó para cada medición de ojo en cada punto temporal de medición, se calculó un promedio de ambos ojos que se tomó como el dato de evaluación del individuo. La media y la desviación estándar (con dos cifras decimales) de la diferencia de presión intraocular se calculó para cada grupo, y el grupo de administración del artículo de prueba o el grupo de administración del artículo de referencia se sometieron a una prueba de

homocedasticidad (nivel de significación del 5 %) basada en el test de la t con el grupo del vehículo. Cuando la dispersión fue igual, se realizó el test de la t de Student y, cuando la dispersión no fue igual, se realizó el test de Aspin-Welch. Además, el efecto hipotensor ocular máximo (Δ mmHg; máximo valor de descenso desde el valor inmediatamente anterior a la administración, con una cifra decimal) se determinó para cada grupo, y los grupos se compararon de la misma forma. Se realizaron los test bilaterales. Hay una variación significativa cuando se encontró una diferencia entre el grupo del vehículo para un nivel de significancia del 5 % y se muestra en la Fig. 1 independientemente como 5 % y 1 %. Puesto que el grupo de administración de artículo de prueba 10 mg/kg solamente incluyó un animal, quedó excluido del análisis estadístico.

10 La presión intraocular de *Macaca fascicularis* usada en este ensayo antes de la administración de un artículo de prueba fue de $19,6 \pm 1,7$ mmHg. Tras la medición de la presión intraocular a las 24 h del tercer ciclo de administración, la concentración de un artículo de prueba inalterado en el plasma del grupo del vehículo y el grupo de administración del artículo de prueba fue menor del límite de detección inferior. Los resultados se muestran en la Fig. 1.

15 Ejemplo experimental 3: Evaluación del efecto de una composición de prostaglandina en el humor acuoso de cobayas

Se preparó un artículo de prueba disuelto en solución salina que contenía polisorbato 80 al 0,5 % (Fluka) y solución oftálmica al 0,003 % (pH 7,0 - 8,0). El artículo de prueba se administró por instilación de 20 μ l del mismo en un ojo usando una micropipeta a cobayas Harley macho. Tras la instilación, la parte del lacrimal se fijó suavemente pulsando con cuidado el párpado inferior durante aproximadamente 15 segundos. El otro ojo se trató de la misma forma. Al grupo del vehículo se administró el medio (solución salina que contenía polisorbato al 0,5 %) por un método similar al usado con el artículo de prueba. Después de 23 h desde la instilación, la solución oftálmica Mydrin P (marca comercial registrada) al 0,5 % (Santen Pharmaceutical Co., Ltd., nombre general: tropicamida/clorhidrato de fenilefrina) se añadió gota a gota mediante una gota a cada uno de los dos ojos de una cobaya para producir midriasis. La cobaya se anestesió con el anestésico por inhalación Escain (marca comercial registrada) (Pfizer Inc., nombre general: isoflurano), la córnea de ambos ojos se golpeó con una aguja de inyección de 30G, y el humor acuoso fugado (humor acuoso primario) se recogió. Una hora después (24 h después de la instilación), la cobaya se volvió a anestesiarse con isoflurano, y el humor acuoso secundario se recogió de la misma forma. La concentración de prostaglandinas en el humor acuoso secundario obtenido de cada grupo (4 cobayas, 8 ojos) se midió en un sistema CL/EM/EM (cromatografía líquida de rendimiento ultraelevado: Nexera (marca registrada) fabricado por Shimadzu Corporation, espectrómetro de masas: AB SCIEX fabricado por QTRAP (marca registrada) 5500), y la relación de concentraciones de cada concentración de prostaglandina con respecto a la totalidad de todas las concentraciones de prostaglandinas. Los resultados se muestran en la tabla 6.

35

[Tabla 6]

Ejemplo	PGE2 (%)	PGF2 α (%)	δ -ceto-PGF1a (%)	PGD2 (%)	TXB2(%)
vehículo	80,8	7	6,8	4,7	0,7
1-51	50,7	14	21,7	13,2	0,4
1-81	60	9,8	15,7	13,2	1,3
1-98	38	14,2	31,2	16,3	0,3
1-109	29,5	14,1	37,5	18,9	0,1
1-122	37,3	11,7	27,7	23	0,2
1-128	36,2	13,9	29,7	19,3	0,8
1-129	62,5	10,2	18,1	9,2	0
1-130	73,6	8	11,2	6,2	1
1-131	42,9	9,8	27,9	18,8	0,6
1-135	56,1	12,7	19,4	10,9	0,9
1-136	66,7	7,9	17,3	7,4	0,7
1-137	49,5	11,3	24,8	14,1	0,3
1-150	69	8,9	14	8	0,2
1-169	28,7	13,5	40,3	17	0,5
1-178	30	13	36,6	20,1	0,3
1-184	57	10,3	21,2	10,7	0,8
1-185	50	11	25,4	12,1	1,6
2-98	37,8	14,8	27,3	20,1	0

Ejemplo experimental 4: Evaluación de la acción del inhibidor de mPGES-1 sobre la presión intraocular normal de *Macaca fascicularis*. Este ensayo se llevó a cabo usando *Macaca fascicularis* machos.

40 Para eliminar las diferencias entre individuos y la influencia de la diferencia en los días de la administración, se usó un ensayo cruzado para la evaluación, como se muestra en la Tabla 7.

[Tabla 7]

N.º de animal	Primer ciclo	Segundo ciclo	Tercer ciclo	Cuarto ciclo
---------------	--------------	---------------	--------------	--------------

SX1M01	vehículo	artículo de prueba	artículo de prueba + artículo de referencia	artículo de referencia
SX1M02	artículo de prueba	vehículo	artículo de referencia	artículo de prueba + artículo de referencia
SX1M03	artículo de referencia	artículo de prueba + artículo de referencia	artículo de prueba	vehículo
SX1M04	artículo de prueba + artículo de referencia	artículo de prueba	vehículo	artículo de referencia
SX1M05	vehículo	artículo de referencia	artículo de prueba + artículo de referencia	artículo de prueba
SX1M06	artículo de prueba	vehículo	artículo de referencia	artículo de prueba + artículo de referencia

Para excluir la influencia del artículo de prueba remanente, se dejó entre las pruebas un periodo de 1 semana de descanso terapéutico. En el día del ensayo, los monos recibieron alimento después de la medición final.

- 5 Se preparó un artículo de prueba disuelto en solución salina que contenía polisorbato 80 al 0,5 % (Fluka) y solución oftálmica al 0,1 % (pH 7,9-8,1). Al grupo del vehículo se administró el medio (solución salina que contenía polisorbato al 0,5 %) por un método similar al usado con el artículo de prueba. Como artículo de referencia, se usó la solución oftálmica Xalatan (marca comercial registrada) al 0,005 % (Pfizer Inc., nombre general: latanoprost). El artículo de prueba se administró por instilación de 30 µl del mismo a un ojo 5 veces y 1 vez con vehículo en intervalos de 5 min usando una micropipeta (un total de 6 veces de instilación para cada ojo). Cada uno del vehículo y el artículo de referencia se administró 1 vez, y a continuación el vehículo se instiló 5 veces (un total de 6 veces de instilación para cada ojo). En el grupo de combinación de artículo de prueba + artículo de referencia, el artículo de prueba se instiló 5 veces después de la instilación del artículo de referencia (un total de 6 veces de instilación para cada ojo). Tras la instilación para cada tiempo, la parte del lacrimal se fijó suavemente pulsando con cuidado el párpado inferior durante aproximadamente 15 segundos. La presión intraocular se midió inmediatamente antes de la administración, y 2, 4, 8, 12 y 24 h después de la administración. Antes de medir la presión intraocular, el animal se fijó a un carrito para monos, y se anestesió por vía tópica mediante instilación de un anestésico para superficies oftálmicas (Benoxyl (marca comercial registrada) al 0,4 %, Santen Pharmaceutical Co., Ltd., nombre general: clorhidrato de oxibuprocaina). Se colocó un retractor de párpados (Handaya Co., Ltd.), y se midió la presión intraocular de ambos ojos usando un tonómetro de aplanado neumático (Modelo 30 Classic, Reichert Inc.).

La diferencia de presión intraocular (Δ mmHg; con una cifra decimal) desde el valor inmediatamente anterior a la administración se determinó para cada medición de ojo en cada punto temporal de medición, se calculó un promedio de ambos ojos que se tomó como el dato de evaluación del individuo. La media y la desviación estándar (con dos cifras decimales) de la diferencia de presión intraocular se calculó para cada grupo, y el grupo de administración del artículo de prueba o el grupo de administración del artículo de referencia se sometieron a una prueba de homocedasticidad (nivel de significación del 5 %) basada en el test de la t con el grupo del vehículo. Cuando la dispersión fue igual, se realizó el test de la t de Student y, cuando la dispersión no fue igual, se realizó el test de Aspin-Welch. Además, el efecto hipotensor ocular máximo (Δ mmHg; máximo valor de descenso desde el valor inmediatamente anterior a la administración, con una cifra decimal) se determinó para cada grupo, y los grupos se compararon de la misma forma. Se realizaron los test bilaterales. Hay una variación significativa cuando se encontró una diferencia entre el grupo del vehículo para un nivel de significancia del 5 %.

Los Ejemplos de formulación de la presente invención incluyen las siguientes formulaciones. Sin embargo, la presente invención no está limitada a dichos Ejemplos de formulación.

Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsulas)

1)	compuesto del Ejemplo 1-86	30	mg
2)	celulosa microcristalina	10	mg
3)	lactosa	19	mg
4)	estearato de magnesio	1	mg

40 1), 2), 3) y 4) se mezclaron y se introdujeron en una cápsula de gelatina.

Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimidos)

1)	compuesto del Ejemplo 86	10 g
2)	lactosa	50 g
3)	almidón de maíz	15 g
4)	carmelosa cálcica	44 g
5)	estearato de magnesio	i g

La cantidad total de 1), 2), 3) y 30 g de 4) se amasaron con agua, se secaron al vacío y se tamizaron. El polvo tamizado se mezcló con 14 g de 4) y 1 g de 5), y la mezcla se conformó en comprimidos en una máquina formadora de comprimidos. De esta manera, se obtuvieron 1000 comprimidos que contenían 10 mg del compuesto del Ejemplo 1-86.

5

Ejemplo de formulación 3 (producción de un colirio)

en 100 ml de colirio		
1)	compuesto del Ejemplo 1-86	100 mg
2)	polisorbato 80	500 mg
3)	cloruro sódico	900 mg
4)	hidróxido sódico	c.s.
5)	agua esterilizada purificada	c.s.

10 Los componentes anteriores se combinaron asépticamente hasta pH 7,9 - 8,1 para proporcionar un colirio.

Ejemplo de formulación 4 (producción de un colirio)

en 100 ml de colirio		
1)	compuesto del Ejemplo 1-86	100 mg
2)	polisorbato 80	100 mg
3)	dihidrogenofosfato de sodio deshidratado	100 mg
4)	cloruro sódico	900 mg
5)	cloruro de benzalconio	5 mg
6)	hidróxido sódico	c.s.
7)	agua esterilizada purificada	c.s.

15 Los componentes anteriores se combinaron asépticamente hasta pH 7,9 - 8,1 para proporcionar un colirio.

Ejemplo de formulación 5 (producción de un colirio)

en 100 ml de colirio		
1)	compuesto del Ejemplo 1-86	100 mg
2)	ácido bórico	7 00 mg
3)	bórax	c.s.
4)	cloruro sódico	500 mg
5)	edetato de sodio	0,05 mg
6)	cloruro de benzalconio	0,0005 mg
7)	agua esterilizada purificada	c.s.

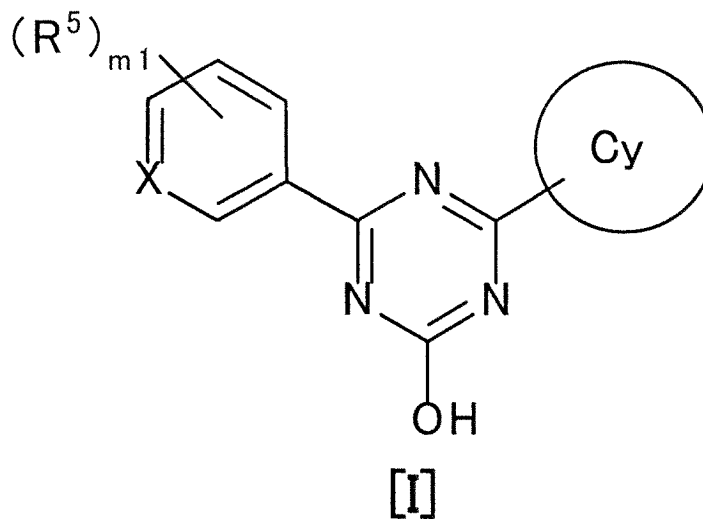
20 Los componentes anteriores se combinaron asépticamente hasta pH 7,9 - 8,1 para proporcionar un colirio.

Aplicabilidad industrial

25 Puesto que el compuesto de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen una actividad inhibidora de mPGES-1, pueden conseguir un medicamento eficaz para la profilaxia o el tratamiento del dolor, reumatismo, artrosis, fiebre, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, escleroderma sistémico, cáncer incluido el cáncer colorrectal y enfermedades para las que es eficaz la supresión de la producción de PGE2.

REIVINDICACIONES

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

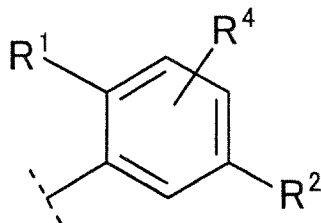


5

donde

10 X es CH o N,
el anillo Cy es

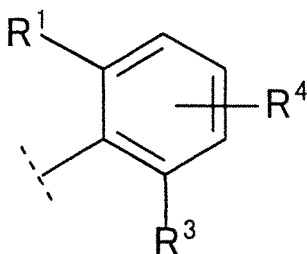
la fórmula:



15

o

la fórmula:



20

{donde R¹ es

25 (1) halógeno,
(2) alquilo C₁₋₆,
(3) ciano o
(4) haloalquilo C₁₋₄,

30 R² es

- (1) halógeno,
 (2) hidroxí,
 (3) carboxi,
 (4) alquilo C₁₋₆,
 5 (5) alcoxi C₁₋₆,
 (6) haloalcoxi C₁₋₄,
 (7) haloalquilo C₁₋₄,
 (8) alquil C₁₋₆-carbonilo,
 10 (9) -C(O)NR^{a1}R^{a2} (cada uno de R^{a1} y R^{a2} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆) o
 (10) -(C_nH_{2n})-R^b

(n es 1, 2, 3 o 4, -(C_nH_{2n}) - puede ser una cadena lineal o ramificada y R^b es

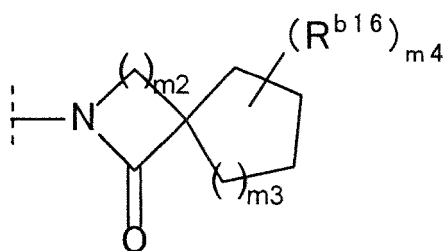
- 15 (a) hidroxí,
 (b) carboxi,
 (c) alcoxi C₁₋₆,
 (d) alquil C₁₋₆-carbonilo,
 20 (e) -C(O)NR^{b1}R^{b2} (cada uno de R^{b1} y R^{b2} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆),
 (f) -OC(O)NR^{b3}R^{b4} (cada uno de R^{b3} y R^{b4} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆),
 (g) -NR^{b5}C(O)NR^{b6}R^{b7} (cada uno de R^{b5}, R^{b6} y R^{b7} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆),
 (h) -NR^{b8}R^{b9} (cada uno de R^{b8} y R^{b9} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₄),
 (i) -NR^{b10}S(O)₂R^{b11} (cada uno de R^{b10} y R^{b11} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇),
 25 (j) -NR^{b12}C(O)OR^{b13} (R^{b12} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R^{b13} es alquilo C₁₋₆),
 (k) -NR^{b14}C(O)R^{b15} (R^{b14} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y

R^{b15} es

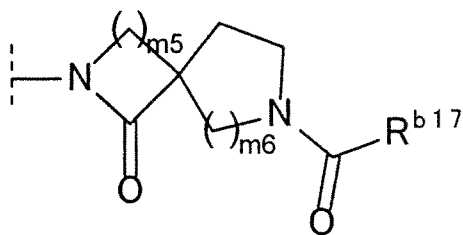
- 30 (i) arilo C₆₋₁₀,
 (ii) alquilo C₁₋₈ (dicho alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxí, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀),
 (iii) adamantilo o
 35 (iv) cicloalquilo C₃₋₇ (dicho cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxil alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₄ y/u opcionalmente forma un anillo condensado con un anillo de benceno) o

R^{b14} y R^{b15} opcionalmente forman una lactama de 4, 5 o 6 miembros junto con el átomo de nitrógeno al que está unido R^{b14} y el átomo de carbono al que está unido R^{b15} (dicha lactama está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 alquilos C₁₋₆ y/u opcionalmente forma un anillo condensado con un anillo de benceno)),

(1) la fórmula:



45 donde cada uno de m₂ y m₃ es independientemente 1, 2 o 3, m₄ es 0, 1, 2, 3 o 4, R^{b16} es alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ y cuando m₄ es 2, 3 o 4, cada R^{b16} se selecciona independientemente o
 (m) la fórmula:



donde cada uno de m_5 y m_6 es independientemente 1, 2 o 3 y R^{b17} es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ,

5 R^3 es

- (1) halógeno,
 (2) hidroxilo,
 (3) alquilo C_{1-6} o
 10 (4) $-OR^c$ (R^c es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes (a) hasta (f));

- (a) halógeno,
 (b) hidroxilo,
 15 (c) alcoxi C_{1-6} ,
 (d) $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ (cada uno de R^{c1} y R^{c2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}),
 (e) arilo C_{6-10} (dicho arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- (i) halógeno,
 (ii) hidroxilo,
 20 (iii) alquilo C_{1-6} ,
 (iv) alcoxi C_{1-6} y
 (v) haloalquilo C_{1-4}) y

- (f) heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre (dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- (i) halógeno,
 (ii) hidroxilo,
 30 (iii) alquilo C_{1-6} ,
 (iv) alcoxi C_{1-6} y
 (v) haloalquilo C_{1-4}) y

35 R^4 es

- (1) hidrógeno,
 (2) halógeno,
 40 (3) alquilo C_{1-6} o
 (4) alcoxi C_{1-6} ,

R^5 es

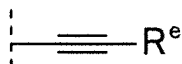
- (1) halógeno,
 (2) hidroxilo,
 45 (3) alquilsulfanilo C_{1-6} ,
 (4) alquilo C_{1-6} (dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, arilo C_{6-10} y alcoxi C_{1-6}),
 50 (5) cicloalquilo C_{3-7} ,
 (6) $-OR^d$ (R^d es

- (a) alquínilo C_{2-6} ,
 (b) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alquilos C_{1-6} o
 55 (c) alquilo C_{1-8} (dicho alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los siguiente (i) a (v);

- (i) halógeno,

- (ii) arilo C₆₋₁₀,
 (iii) alcoxi C₁₋₆,
 (iv) cicloalquilo C₃₋₇ (dicho cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₄) y
 (v) heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre (dicho heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₄)) o

(7) la fórmula:



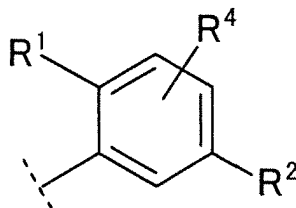
donde R^e es

- (a) alquilo C₁₋₆,
 (b) cicloalquilo C₃₋₇,
 (c) heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre o
 (d) arilo C₆₋₁₀ (dicho arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- (i) halógeno,
 (ii) alquilo C₁₋₆,
 (iii) haloalquilo C₁₋₄,
 (iv) alcoxi C₁₋₆ y
 (v) haloalcoxi C₁₋₄) y

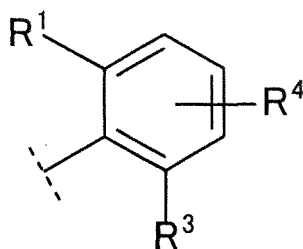
m1 es 0, 1, 2 o 3 y, cuando m1 es 2 o 3, cada R⁵ se selecciona independientemente, excluyendo 4,6-bis-(2,5-dimetil-fenil)-1,3,5-triazin-2-ol.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el anillo Cy es la fórmula:



en la que R¹, R² y R⁴ son como se definen en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el anillo Cy es la fórmula:



en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen en la reivindicación 1.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es CH.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es N.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ es

- (1) cloro,
- (2) metilo,
- (3) ciano o
- (4) trifluorometilo.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R⁴ es hidrógeno.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R² es -(C_nH_{2n})-R^b (n es 1 o 2, - (C_nH_{2n}) - puede ser una cadena lineal o ramificada y R^b es

- (a) -C(O)NR^{b1}R^{b2},
- (b) -NR^{b5}C(O)NR^{b6}R^{b7},
- (c) -NR^{b10}S(O)₂R^{b11} o
- (d) -NR^{b14}C(O)R^{b15}

(R^{b1}, R^{b2}, R^{b5}, R^{b6}, R^{b7}, R^{b10}, R^{b11}, R^{b14} y R^{b15} son como se definen en la reivindicación 1)).

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R² es -CH₂-R^b (R^b es como se define en la reivindicación 8).

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R³ es

- (1) halógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) alquilo C₁₋₆ o

(4) -OR^c {R^c es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes (a) hasta (f)}

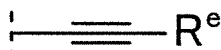
- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) alcoxi C₁₋₆,
- (d) -C(O)NR^{c1}R^{c2} (cada uno de R^{c1} y R^{c2} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆),
- (e) fenilo (dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

- (i) halógeno,
- (ii) hidroxilo,
- (iii) alquilo C₁₋₆,
- (iv) alcoxi C₁₋₆ y
- (v) haloalquilo C₁₋₄) y

(f) piridilo (dicho piridilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

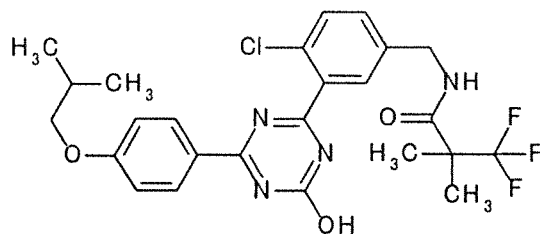
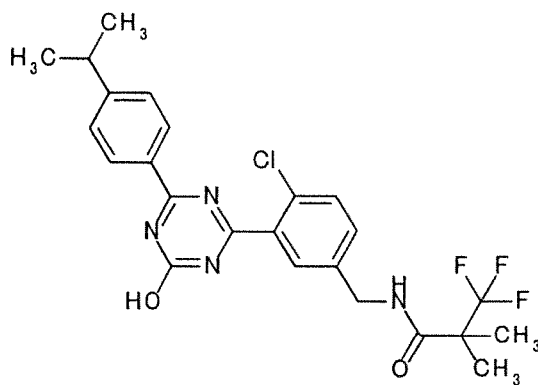
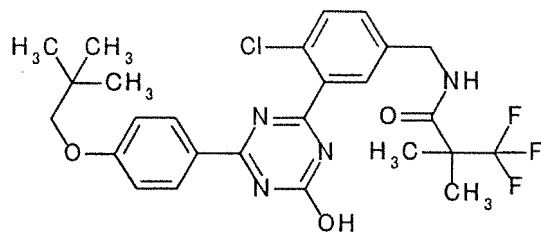
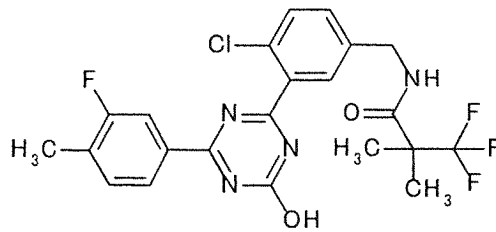
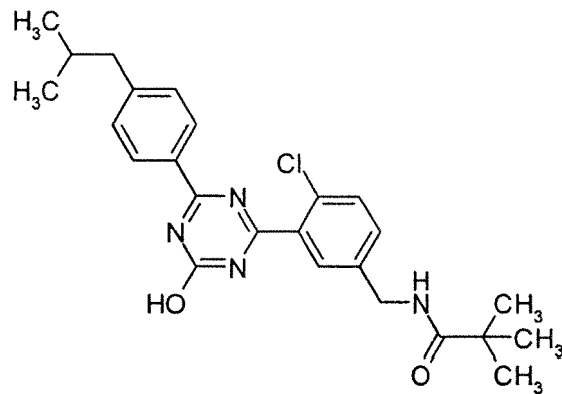
- (i) halógeno,
- (ii) hidroxilo,
- (iii) alquilo C₁₋₆,
- (iv) alcoxi C₁₋₆ y
- (v) haloalquilo C₁₋₄)).

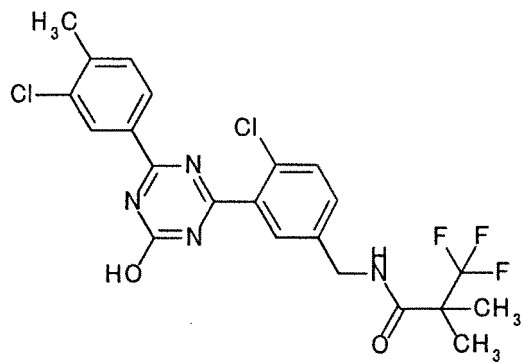
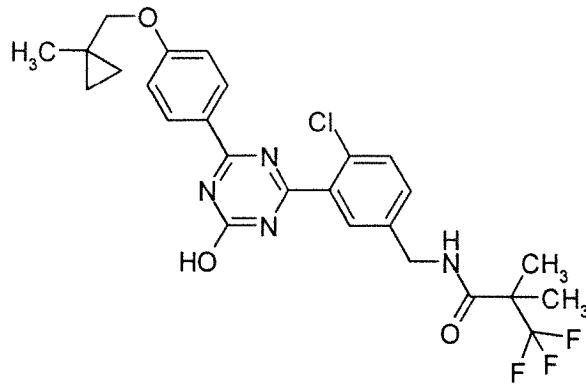
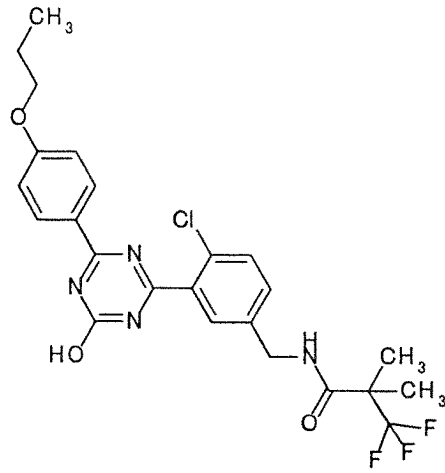
11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde m1 es 1 y R⁵ es la fórmula:

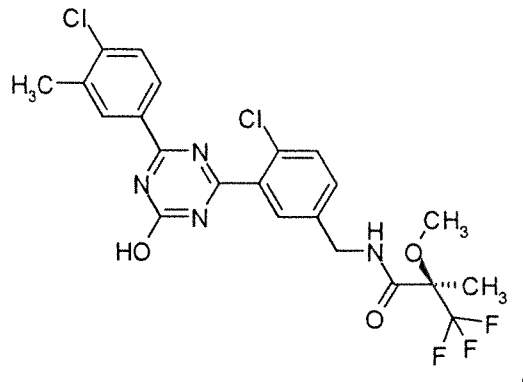
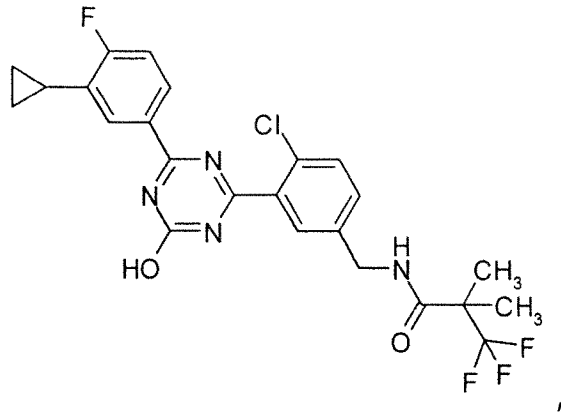
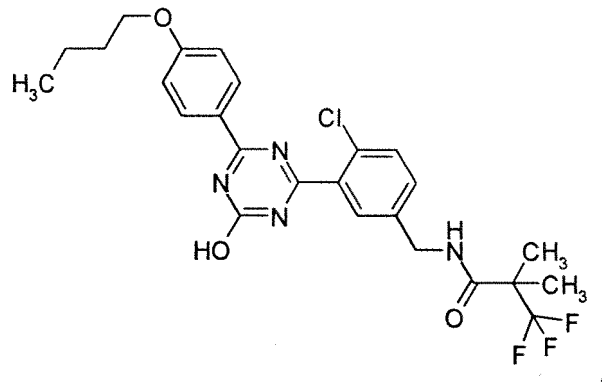
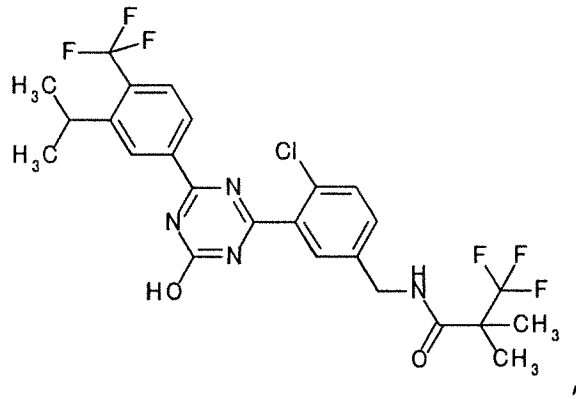


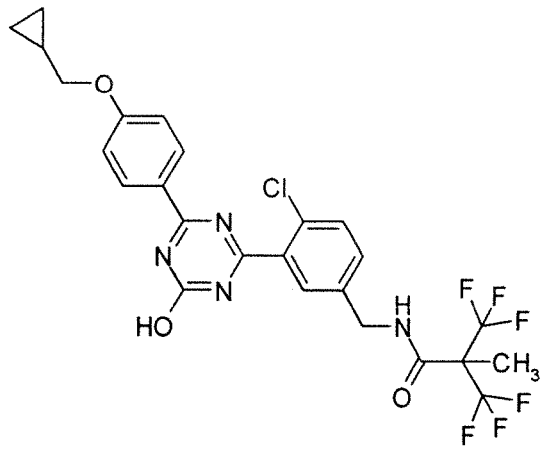
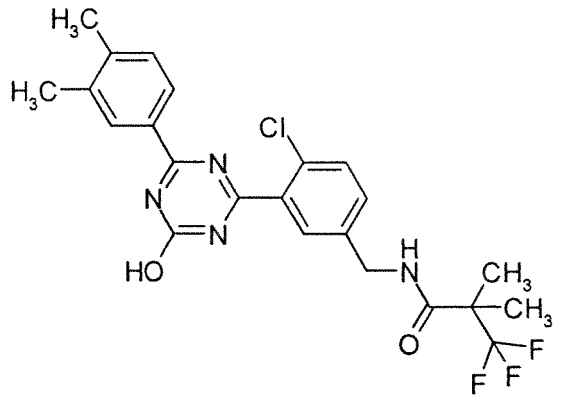
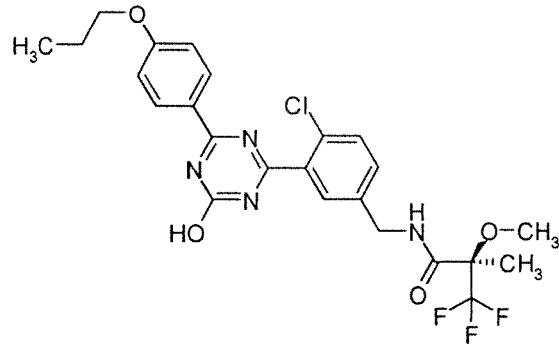
donde R^e es como se define en la reivindicación 1.

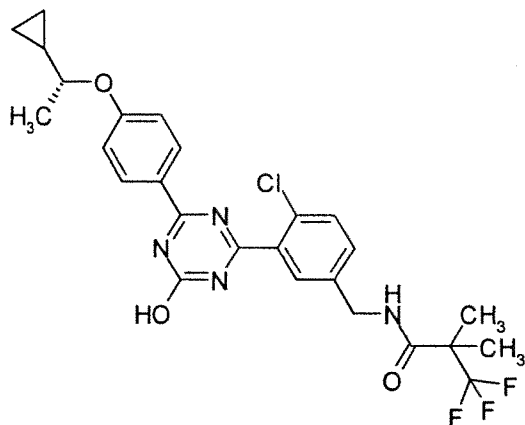
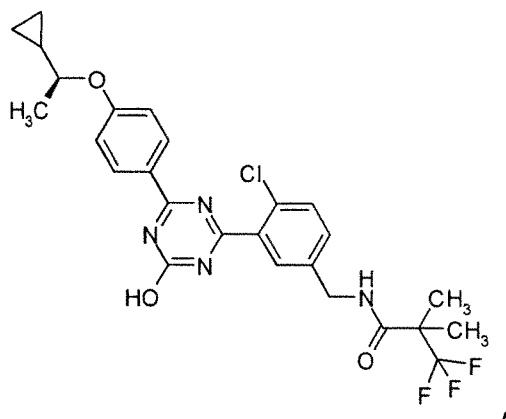
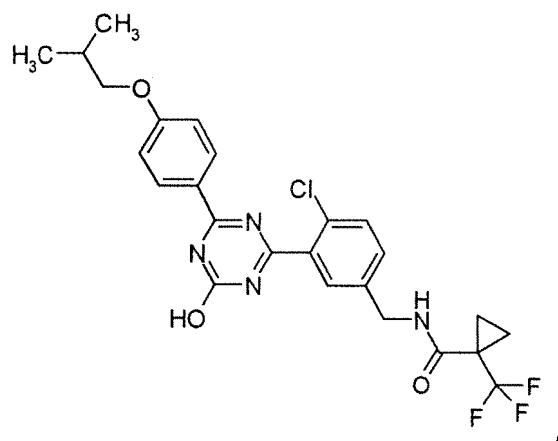
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
seleccionado entre las fórmulas siguientes:



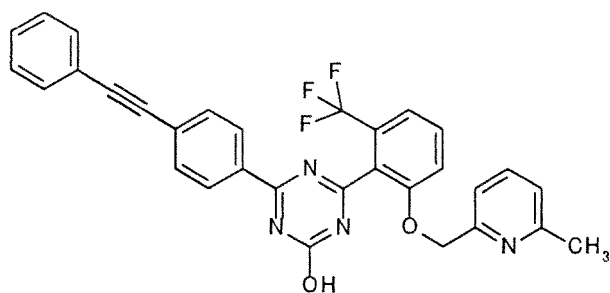








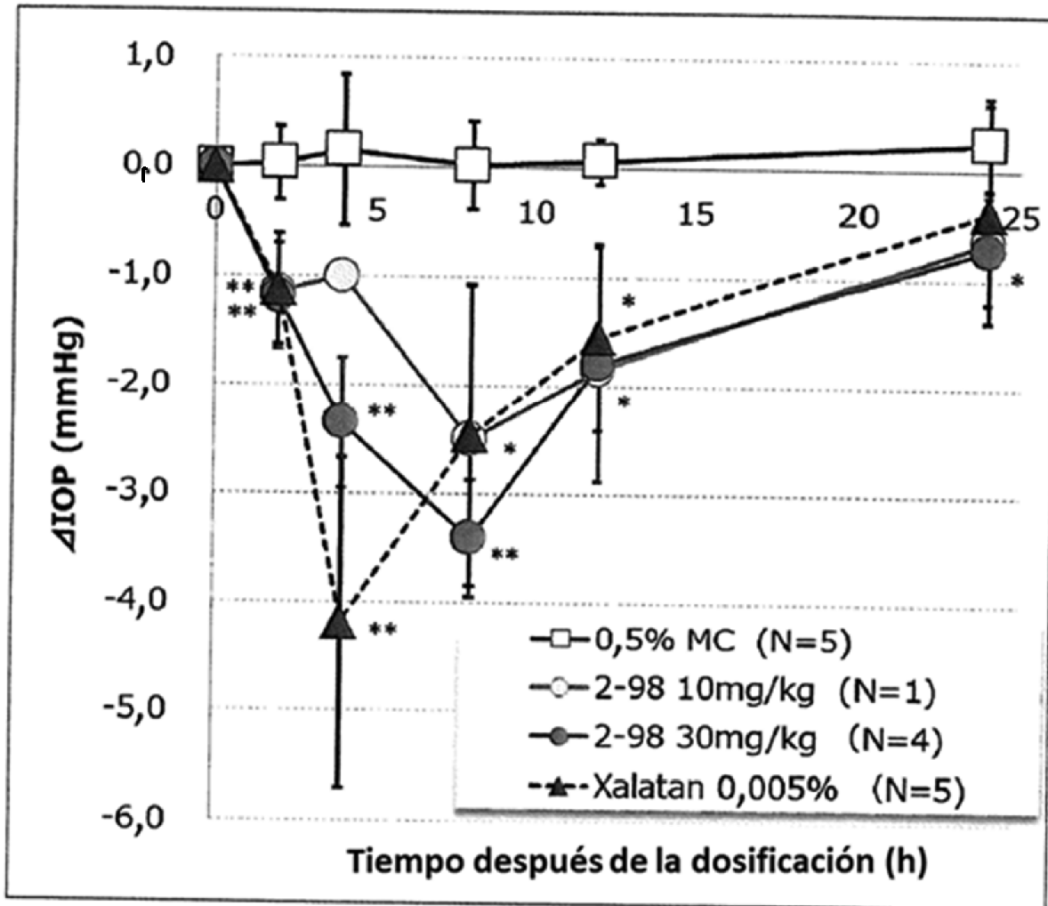
y



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Un inhibidor de mPGES-1 que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 15. Un agente terapéutico o profiláctico para su uso en el tratamiento de dolor, reumatismo, fiebre, artrosis, arterioesclerosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retiniana isquémica, esclerodermia sistémica o cáncer, que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 16. Un agente terapéutico o profiláctico para su uso en el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular, que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una o más clases de otros agentes terapéuticos para glaucoma combinados.
- 20 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de mPGES-1.
- 25 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de dolor, reumatismo, fiebre, artrosis, arterioesclerosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retiniana isquémica, esclerodermia sistémica o cáncer.
19. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, que es para su uso en el tratamiento o la prevención de glaucoma o hipertensión ocular, donde el uso comprende además la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una o más clases de otros agentes terapéuticos para glaucoma.

Fig. 1



Media ± DE: *:P < 0,05, **:P < 0,01