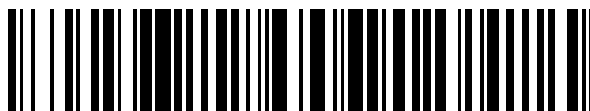


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 851**

51 Int. Cl.:

C07D 307/92	(2006.01)	A61K 31/41	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61K 31/4192	(2006.01)
C07D 407/12	(2006.01)	A61K 31/443	(2006.01)
C07F 9/655	(2006.01)	A61K 31/4525	(2006.01)
C07H 7/06	(2006.01)	A61K 31/496	(2006.01)
C07H 15/26	(2006.01)	A61K 31/5375	(2006.01)
A61K 31/343	(2006.01)	A61K 31/7012	(2006.01)
A61K 31/351	(2006.01)	A61K 31/7024	(2006.01)
A61K 31/357	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/397	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.06.2015 PCT/JP2015/066625**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15190489**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2015 E 15807132 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 3153508**

54 Título: **Derivados de naftofurano para uso como agentes antineoplásicos**

30 Prioridad:

09.06.2014 JP 2014119113
05.02.2015 JP 2015021492

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2020

73 Titular/es:

KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.
(50.0%)
38, Nishinokyo Tsukinowa-cho Nakagyo-ku
Kyoto-shi, Kyoto 604-8444, JP y
SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.
(50.0%)

72 Inventor/es:

YOSHIMURA, YOSHINOBU;
KASAI, MASAYASU;
SHOJI, YOSHIMICHI y
TAKEDA, SHIGEMITSU

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 792 851 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de naftofurano para uso como agentes antineoplásicos

Campo técnico

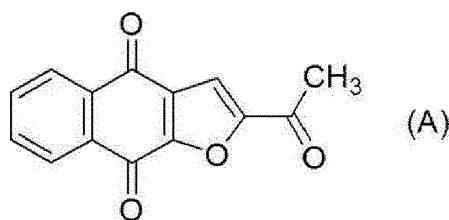
5 La presente invención se refiere a un profármaco de un compuesto naftofurano o su sal farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene el profármaco anteriormente mencionado o su sal farmacéuticamente aceptable. Asimismo, la presente invención se refiere a un agente antineoplásico que contiene el profármaco anteriormente mencionado o su sal farmacéuticamente aceptable, y un agente para uso en un método para la profilaxis o el tratamiento de metástasis del cáncer y/o recurrencia del cáncer.

10 **Técnica anterior**

Un profármaco es un compuesto que difícilmente demuestra la eficacia esperada por sí mismo, pero después de la administración al cuerpo, se convierte en un fármaco como compuesto activo, sometiéndose al metabolismo por hidrólisis, oxidación, reducción y similares, bajo condiciones fisiológicas que demuestran eficacia. Tiene por objetivo la persistencia de las acciones farmacológicas, el aumento de la solubilidad en agua, la reducción de efectos colaterales, la mejoría de la estabilidad *in vivo*, la mejoría del sabor y el olor, y la mejoría de la biodisponibilidad por administración oral (particularmente, una fácil absorción del tubo digestivo) y similares, en comparación con la administración del fármaco propiamente dicho como compuesto activo.

20 Cuando se diseña un profármaco, se debe lograr la conversión a un compuesto activo sometiéndolo a metabolismo por hidrólisis, oxidación, reducción y similares bajo condiciones fisiológicas. Un ejemplo típico de esto es un método que incluye modificar un grupo funcional que tenga el compuesto activo por sí mismo, como por ejemplo un grupo amino, grupo hidroxilo, grupo carboxilo y similar, con un grupo particular. Por ejemplo, se sabe que se elimina un grupo modificador por hidrólisis y similar bajo condiciones fisiológicas para restaurar un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo en un compuesto, en donde su grupo amino es eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado o terci-
25 butilado cuando el compuesto activo tiene un grupo amino; un compuesto en donde su grupo hidroxilo es acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado o dimetilaminometilcarbonilado cuando el compuesto activo tiene un grupo hidroxilo; un compuesto en donde su grupo hidroxilo es etilesterificado, fenilesterificado, carboximetilesterificado, dimetilaminometilesterificado, pivaloiloximetilesterificado, 1-etoxicarboniloxietilesterificado, ftalidilesterificado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificado o 1-ciclohexiloxycarboniloxietilesterificado cuando el compuesto activo tiene un grupo carboxilo, y similar.

30 Un compuesto naftofurano representado por la siguiente fórmula (A) (en lo sucesivo a veces denominado compuesto (A)) tiene una acción inhibitoria sobre las vías de Stat3, β -catenina, Nanog y similares, particularmente induce apoptosis de las células madre del cáncer, y es un compuesto que se espera suprima la recurrencia o las metástasis del cáncer (documentos de patente 1 - 5, documentos no de patente 1 - 4).



35 Ya que el compuesto (A) tiene baja solubilidad y es inadecuado para inyección, se desarrolla como una preparación oral. No obstante, dado que exhibe baja capacidad de absorción oral, es necesaria la administración de una dosis alta incluso cuando se realizan estudios farmacéuticos de pulverización de polvo a granel, el uso de agentes solubilizantes y similares, lo que aumenta la preocupación sobre los efectos colaterales inesperados como trastornos del tubo digestivo y similares. Por lo tanto, se desea lograr una mejor capacidad de absorción oral, persistencia de la acción farmacológica y reducción de efectos colaterales y toxicidad, convirtiendo a un profármaco. Asimismo, dado que la administración oral a menudo es difícil para pacientes con cáncer, también se desea el desarrollo de una inyección. Por consiguiente, se desea una mejor solubilidad convirtiendo a un profármaco.

40 El documento de patente 6 describe ésteres de 4,9-dihidroxi-nafto [2,3-b]furanos, además de su conversión a 4,9-dihidroxi-nafto [2,3-b]furanos terapéuticamente activos *in vivo* y el uso de estos ésteres en el tratamiento de indicaciones que incluyen enfermedades proliferativas.

45 El documento de patente 7 se refiere a un profármaco que comprende un ácido beta-ceto carboxílico, una sal de ácido beta-ceto carboxílico o un grupo funcional éster de ácido beta-ceto carboxílico.

Lista de documentos

Documentos de patente

Documento de patente 1: JP-A-2013-522326

Documento de patente 2: JP-A-2013-522325

5 Documento de patente 3: JP-A-2010-539098

Documento de patente 4: JP-A-2010-539097

Documento de patente 5: JP-A-2010-539095

Documento de patente 6: WO 2012/119265

Documento de patente 7: US 2012/065179

10 Documentos no de patente

Documento no de patente 1: 2014 ASCO Annual Meeting abstracts, No. 2530

Documento no de patente 2: 2014 ASCO Annual Meeting abstracts, No. 2546

Documento no de patente 3: 2014 ASCO Annual Meeting abstracts, No. TPS3660

Documento no de patente 4: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2015, 112(6), páginas 1839-1844

15 **Compendio de la invención**

Problemas a resolver mediante la invención

Ya que el compuesto anteriormente mencionado (A) no tiene un grupo funcional tal como un grupo amino, grupo hidroxilo o grupo carboxilo, no se puede aplicar un método de profármaco convencional modificando un grupo. Si bien el compuesto (A) tiene una estructura en la que un grupo acetilo se une a un heterociclo aromático, hay solamente unos pocos ejemplos de un profármaco por conversión a un grupo acetilo, y es necesario desarrollar un nuevo método para convertir a profármacos.

El problema de la presente invención consiste en proporcionar un compuesto de profármaco con mejor solubilidad, capacidad de absorción oral, persistencia y menos efectos colaterales, tales como trastornos del tubo digestivo, de un compuesto naftofurano representado por la fórmula (B) que se mencionará en lo sucesivo. Asimismo, se da a conocer un agente antineoplásico superior en solubilidad, capacidad de absorción oral y persistencia, y que exhibe menos efectos colaterales y más seguridad.

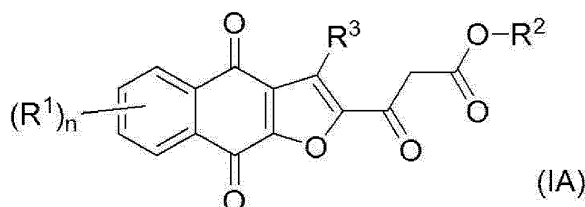
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los problemas antes mencionados y hallaron un nuevo método para un profármaco, y también que un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA) o fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, tiene una capacidad de absorción oral superior, y además se convierte fácilmente a un compuesto naftofurano representado por la fórmula (B) que se mencionará en lo sucesivo, que exhibe acción antineoplásica extremadamente superior como medicamento en el cuerpo, y exhibe persistencia superior, lo que resulta en la culminación de la presente invención.

El compuesto y su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención tienen alta capacidad de absorción oral, se convierten después de la administración a un compuesto que tiene acción antineoplásica superior sobre las células de cáncer, son capaces de inducir apoptosis de las células madre cancerosas, y exhiben persistencia superior. Por consiguiente, pueden ser un agente antineoplásico superior particularmente capaz de prevenir o tratar metástasis y/o recurrencia del cáncer.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

40 [1] un compuesto representado por la fórmula (IA):



en donde

R¹ en el número de n son cada uno en forma independiente

un átomo de hidrógeno,

un átomo de halógeno, o

- 5 dos R¹ enlazados a los átomos de carbono adyacentes en un anillo benceno se unen opcionalmente para formar alquilenodioxo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo α,

R² es

alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α,

alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α,

- 10 alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α,

cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α,

arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α,

arilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α, o

grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α,

- 15 R³ es un átomo de hidrógeno,

n es un número entero entre 1 y 4, y

el grupo de sustituyentes α consiste en

un átomo de halógeno,

hidroxi,

- 20 amino opcionalmente sustituido,

carboxi,

alcoxicarbonilo C₁₋₆,

grupo ácido sulfónico (grupo sulfo),

grupo ácido fosfórico,

- 25 grupo ácido di-alquil C₁₋₆ fosfórico,

ciano,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

cicloalquilo C₃₋₇,

cicloalquil C₃₋₇ alquilo C₁₋₆,

- 30 alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

alquiltio C₁₋₆,

arilo opcionalmente sustituido,

ariloxi opcionalmente sustituido,

aril alcoxi C₁₋₆,

- 35 grupo heterociclilo opcionalmente sustituido,

alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido

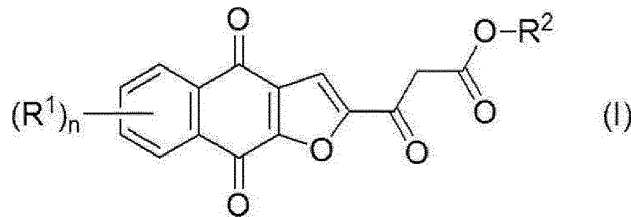
heterociclilcarbonilo,

alquilcarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 cicloalquilcarboniloxi C₃₋₇ opcionalmente sustituido,
 arilcarboniloxi,
 heterocicililcarboniloxi,

5 alcoxycarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 heterocicilil alcoxycarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 cicloalquiloxicarboniloxi C₃₋₇,
 heterocicililoxicarboniloxi,
 heterocicililoxi opcionalmente sustituido,

10 tri alquilamonio C₁₋₆,
 alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y
 alquilsulfamoilcarbonilo C₁₋₆,
 o su sal farmacéuticamente aceptable;

[2] un compuesto según [1] representado por la fórmula (I):



15 en donde

R¹ es
 un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R² es

20 alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α ,
 alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α ,
 alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α ,
 cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α ,
 arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α ,

25 aril alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α , o
 grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α ,
 n es un número entero entre 1 y 4, y

el grupo de sustituyentes α consiste en un átomo de halógeno,
 hidroxilo,

30 amino opcionalmente sustituido,
 carboxilo,
 alcoxycarbonilo C₁₋₆,
 grupo ácido sulfónico (grupo sulfo),

- grupo ácido fosfórico,
 grupo ácido di alquil C₁₋₆ fosfórico,
 ciano,
 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
- 5 cicloalquilo C₃₋₇,
 cicloalquil C₃₋₇ alquilo C₁₋₆,
 alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 alquiltio C₁₋₆,
 arilo opcionalmente sustituido,
- 10 ariloxi opcionalmente sustituido,
 aril alcoxi C₁₋₆,
 grupo heterociclilo opcionalmente sustituido,
 alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 heterociclicarbonilo,
- 15 alquilcarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 cicloalquilcarboniloxi C₃₋₇ opcionalmente sustituido,
 arilcarboniloxi,
 heterociclicarboniloxi,
 alcoxicarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
- 20 heterociclic alcoxicarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 cicloalquiloxicarboniloxi C₃₋₇,
 heterociclicloxicarboniloxi,
 heterociclicloxi opcionalmente sustituido,
 tri alquilamino C₁₋₆,
- 25 alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y
 alquilsulfamoilcarbonilo C₁₋₆,
 o su sal farmacéuticamente aceptable;
 [3] el compuesto [1] o [2] anteriormente mencionado, en donde el grupo de sustituyentes α consiste en
 un átomo de halógeno,
- 30 hidroxilo,
 amino opcionalmente sustituido,
 carboxilo,
 alcoxicarbonilo C₁₋₆,
 grupo ácido sulfónico (grupo sulfo),
- 35 grupo ácido fosfórico,
 grupo ácido di alquil C₁₋₆ fosfórico,
 ciano,

- alquilo C₁₋₆,
 cicloalquilo C₃₋₇,
 alcoxi C₁₋₆,
 arilo opcionalmente sustituido,
- 5 ariloxi opcionalmente sustituido,
 aril alcoxi C₁₋₆,
 grupo heterociclilo opcionalmente sustituido,
 alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 heterociclilcarbonilo,
- 10 alquilcarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 cicloalquilcarboniloxi C₃₋₇ opcionalmente sustituido,
 heterociclilcarboniloxi,
 alcoxicarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 heterociclil alcoxicarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
- 15 cicloalquiloxicarboniloxi C₃₋₇,
 heterocicliloxicarboniloxi,
 heterocicliloxi opcionalmente sustituido y tri alquilamino C₁₋₆,
 o su sal farmacéuticamente aceptable;
- [4] el compuesto de [2] anteriormente mencionado, en donde
- 20 R² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con el sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con el sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α, arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α, aril alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con el sustituyente(s) seleccionado del grupo α, o el grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con el sustituyente(s) seleccionado del grupo de sustituyentes α, y
- 25 el grupo de sustituyentes α consiste en
 un átomo de halógeno, hidroxí, amino opcionalmente sustituido, carboxi, grupo ácido sulfónico (grupo sulfo), grupo ácido fosfórico, ciano, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, arilo y heterociclilo,
 o su sal farmacéuticamente aceptable;
- 30 [5] el compuesto [2] anteriormente mencionado, en donde R² es
 (1) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxí, amino opcionalmente sustituido, carboxi, grupo ácido sulfónico (grupo sulfo), grupo ácido fosfórico, grupo ácido di alquil C₁₋₆ fosfórico, grupo heterociclilo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilcarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxicarboniloxi C₃₋₇ y heterocicliloxicarboniloxi;
- 35 (2) alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxí, amino opcionalmente sustituido, carboxi, grupo ácido sulfónico (grupo sulfo), grupo ácido fosfórico y grupo heterociclilo;
- (3) grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxí y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o
- 40 (4) aril alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxí, amino opcionalmente sustituido, carboxi, grupo ácido sulfónico (grupo sulfo), grupo ácido fosfórico y grupo heterociclilo,
 o su sal farmacéuticamente aceptable;
- [6] el compuesto según [2] anteriormente mencionado, en donde R² es

(1) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y heterociclicarbonilo; o

(2) alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado del grupo amino opcionalmente sustituido y heterociclico; o

5 (3) grupo heterociclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable;

[7] el compuesto según uno cualquiera de [1] - [6] anteriormente mencionados, en donde R¹ en el número de n es un átomo de hidrógeno, o su sal farmacéuticamente aceptable;

10 [8] una composición farmacéutica que comprende un compuesto según uno cualquiera de [1] - [7] anteriormente mencionados o su sal farmacéuticamente aceptable como ingrediente activo;

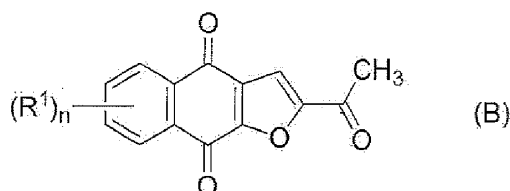
[9] un compuesto según cualquiera de [1] - [7] anteriormente mencionados o su sal farmacéuticamente aceptable para uso en un método para tratar el cáncer;

15 [10] un compuesto según cualquiera de [1] - [7] anteriormente mencionados o su sal farmacéuticamente aceptable para uso en un método de terapia como agente profiláctico o terapéutico para el cáncer, metástasis del cáncer y/o recurrencia del cáncer;

[11] un compuesto para uso según [9] o [10] anteriormente mencionados, para uso en dirigir una célula madre de cáncer.

Efecto de la invención

20 Un compuesto representado por la fórmula (IA) anteriormente mencionada (en lo sucesivo algunas veces denominado compuesto (IA)) y su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención son profármacos que se someten, después de la administración al cuerpo, a metabolismo tal como hidrólisis bajo condiciones fisiológicas y se convierten a un compuesto representado por la siguiente fórmula (B) (en lo sucesivo algunas veces denominado compuesto (B)), y un compuesto representado por la fórmula (I) (en lo sucesivo algunas veces denominado compuesto (I)) y su sal farmacéuticamente aceptable, que se abarcan en el compuesto (IA), son profármacos que se someten, después de la administración al cuerpo, a metabolismo tal como hidrólisis bajo condiciones fisiológicas y también se convierten a un compuesto representado por la fórmula (B). Tiene alta capacidad de absorción oral y persistencia superior, y son útiles como agentes antineoplásicos, o agentes para la profilaxis o el tratamiento de metástasis del cáncer y/o recurrencia del cáncer.



30 Además, un medicamento que contiene el compuesto (IA) o el compuesto (I) de la presente invención como ingrediente activo exhibe alta capacidad de absorción oral y menos efectos colaterales, y por lo tanto puede ser un agente terapéutico muy seguro para el cáncer o un agente para la profilaxis o el tratamiento de metástasis del cáncer y/o recurrencia del cáncer. Asimismo, dado que el compuesto (IA) o el compuesto (I) de la presente invención exhiben mejor solubilidad en agua, el compuesto (IA) o el compuesto (I) se pueden preparar cada uno como una inyección, que es difícil de preparar a partir del compuesto (B).

35 El compuesto (IA) o el compuesto (I) de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, son útiles como agentes para la profilaxis o el tratamiento, entre otros, de cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer colorectal, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer nasofaríngeo, cáncer hipofisario, cáncer de vesícula biliar, cáncer de tiroides, cáncer de las glándulas salivales, 40 cáncer de vejiga urinaria, carcinoma de células renales, melanoma, hepatoma, cáncer de cuello uterino, carcinoma endometrial, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing, meduloblastoma, sarcoma, tumor cerebral, cáncer gástrico, mieloma múltiple, leucemia o linfoma.

Descripción de las realizaciones

La presente invención se explica en detalle a continuación.

45 La definición del término y cada símbolo utilizado en la presente memoria se explican a continuación.

En la presente memoria, "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo

o un átomo de yodo.

En la presente memoria, "alquilo C₁₋₆" significa un grupo hidrocarbonado saturado monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene 1 - 6 átomos de carbono. Los ejemplos del "alquilo C₁₋₆" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 4-metilfenilo y hexilo.

- 5 En la presente memoria, "alquilo C₁₋₁₂" significa un grupo hidrocarbonado saturado monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene 1 - 12 átomos de carbono. Los ejemplos del "alquilo C₁₋₁₂" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 4-metilfenilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

- 10 En la presente memoria, "cicloalquilo C₃₋₇" significa un grupo monovalente inducido por un anillo hidrocarbonado saturado que tiene 3 - 7 átomos de carbono. El "cicloalquilo" puede estar reticulado. Los ejemplos del "cicloalquilo C₃₋₇" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

En la presente memoria, "cicloalquil C₃₋₇ alquilo C₁₋₆" significa un grupo monovalente en donde el "cicloalquilo C₃₋₇" antes mencionado está enlazado al "alquilo C₁₋₆" anteriormente mencionado. Los ejemplos del "cicloalquil C₃₋₇ alquilo C₁₋₆" incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo.

- 15 En la presente memoria, "alquileo C₁₋₄" significa un grupo hidrocarbonado saturado divalente de cadena lineal o ramificada que tiene 1 - 4 átomos de carbono. Los ejemplos del "alquileo C₁₋₄" incluyen metileno, etileno, propano-1,3-diilo y butano-1,4-diilo.

- 20 En la presente memoria, "cicloalqueno C₃₋₇" significa un grupo monovalente inducido de un anillo hidrocarbonado insaturado que tiene 3 - 7 átomos de carbono. El "cicloalqueno" puede estar reticulado. Los ejemplos del "cicloalqueno C₃₋₇" incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno y ciclohepteno.

- 25 En la presente memoria, "alqueno C₂₋₆" significa un grupo hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y 2 - 6 átomos de carbono. Los ejemplos del "alqueno C₂₋₆" incluyen vinilo, 1-propeno (alilo), 2-propeno, isopropeno, 2-metil-1-propeno, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-buten-2-ilo, 3-metil-2-butenilo, 3-metil-2-buten-2-ilo, 1-penteno, 2-penteno, 3-penteno, 4-penteno, 2-penteno-2-ilo, 2-penteno-3-ilo, 4-metil-1-penteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, butadieno (p. ej., but-1,3-dien-1-ilo), y pentadieno (p. ej., penta-1,3-dien-1-ilo).

- 30 En la presente solicitud, "alquino C₂₋₆" significa un grupo hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y 2 - 6 átomos de carbono. Los ejemplos del "alquino C₂₋₆" incluyen eteno, 1-propino, 2-propino, 1-butino, 2-butino, 3-butino, 3-metil-2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 3-pentino, 4-pentino y 4-metil-1-pentino.

En la presente memoria, "alcoxi C₁₋₆" significa un grupo en el que el grupo "alquilo C₁₋₆" anteriormente mencionado se enlaza a un átomo de oxígeno, es decir un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 - 6 átomos de carbono. Los ejemplos del "alcoxi C₁₋₆" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, 1-etilpropiloxi y hexiloxi.

- 35 En la presente memoria, "alquilenodioxi C₁₋₄" significa un grupo divalente en el que un átomo de oxígeno se enlaza a cada uno de los dos sitios de unión del grupo "alquileo C₁₋₄" anteriormente mencionado. Los ejemplos del "alquilenodioxi C₁₋₄" incluyen metilendioxi, etilendioxi, propano-1,3-dioxi y butano-1,4-dioxi.

- 40 En la presente memoria, "alquiltio C₁₋₆" significa un grupo en el que el grupo "alquilo C₁₋₆" anteriormente mencionado se enlaza a un átomo de azufre, es decir un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene 1 - 6 átomos de carbono. Los ejemplos del "alquiltio C₁₋₆" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, isopentiltio, neopentiltio, 1-etilpropiltio y hexiltio.

- 45 En la presente memoria, "alcoxycarbonilo C₁₋₆" significa un grupo en el que el grupo "alcoxi C₁₋₆" anteriormente mencionado se enlaza a un carbonilo, es decir, un grupo alcoxi-carbonilo de cadena lineal o de cadena que tiene 1 - 6 átomos de carbono. Los ejemplos del "alcoxycarbonilo C₁₋₆" incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo, isopentiloxycarbonilo, neopentiloxycarbonilo, 1-etilpropiloxycarbonilo y hexiloxycarbonilo.

- 50 En la presente memoria, "alquilsulfamoilcarbonilo C₁₋₆" significa un grupo en el que el átomo de nitrógeno de un grupo "alquilsulfamoilo C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆-S(O)₂NH₂)" se enlaza a un carbonilo, es decir, un grupo alquilsulfamoil-carbonilo, es decir un grupo alquilsulfamoil-carbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 - 6 átomos de carbono. Los ejemplos del "alquilsulfamoilcarbonilo C₁₋₆" incluyen metanosulfamoilcarbonilo.

En la presente memoria, "grupo ácido di alquil fosfórico C₁₋₆" significa un grupo monovalente en el que los diferentes dos grupos "alquilo C₁₋₆" iguales o diferentes mencionados se esterifican a un grupo ácido fosfórico. Los ejemplos del "grupo ácido di alquil C₁₋₆ fosfórico" incluyen un grupo ácido dimetilfosfórico, grupo ácido dietilfosfórico, grupo ácido dipropilfosfórico, grupo ácido diisopropilfosfórico, grupo ácido dibutilfosfórico, grupo ácido diisobutilfosfórico,

grupo ácido di sec-butilfosfórico y grupo ácido di-terc-butilfosfórico.

En la presente solicitud, "arilo" significa un grupo hidrocarbonado aromático monovalente que tiene 6 - 14 átomos de carbono. Los ejemplos del "arilo" incluyen fenilo, naftilo (p. ej., 1-naftilo, 2-naftilo), acenaftilenilo, azuleno, antrilo y fenantrilo.

5 En la presente memoria, "ariloxi" significa un grupo monovalente en el que el grupo "arilo" anteriormente mencionado se enlaza a un átomo de oxígeno. Los ejemplos del "ariloxi" incluyen fenoxi, naftiloxi (p. ej., 1-naftiloxi, 2-naftiloxi), acenaftileniloxi, azulenoiloxi, antriloxi y fenantriloxi.

10 En la presente memoria, "ariltio" significa un grupo monovalente en el que el grupo "arilo" anteriormente mencionado se enlaza a un átomo de azufre. Los ejemplos del "ariltio" incluyen feniltio, naftiltio (p. ej., 1-naftiltio, 2-naftiltio), acenaftileniltio, azulenoiltio, antriltio y fenantriltio.

En la presente memoria, "aril alquilo C₁₋₆" significa un grupo monovalente en donde el grupo "arilo" anteriormente mencionado se enlaza al "alquilo C₁₋₆" anteriormente mencionado. Los ejemplos del "aril alquilo C₁₋₆" incluyen bencilo, naftilmetilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo y 1-fenilpropilo.

15 En la presente memoria, "aril alcoxi C₁₋₆" significa un grupo monovalente en el que el grupo "aril alquilo C₁₋₆" anteriormente mencionado se enlaza a un átomo de oxígeno. Los ejemplos del "aril alcoxi C₁₋₆" incluyen benciloxi, naftilmetiloxi, 2-feniletiloxi, 1-feniletiloxi y 1-fenilpropiloxi.

20 En la presente memoria, "grupo heterociclilo" significa un grupo heterociclilo de 3 a 14 miembros (monocíclico, bicíclico o tricíclico) que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre, y se pueden mencionar un heterociclo aromático y heterociclo no aromático.

25 En la presente memoria, "grupo heterociclilo aromático" significa un grupo heterociclilo monocíclico monovalente de 5 a 14 miembros y un grupo heterociclilo aromático condensado, en donde cada uno contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre. El grupo heterociclilo aromático condensado en la presente invención es bi o tricíclico, y opcionalmente tiene un heteroátomo en anillos plurales. Como el grupo heterociclilo aromático monocíclico, se puede mencionar un grupo de anillos de 5 o 6 miembros; y como un grupo heterociclilo aromático condensado, un grupo en donde cada anillo que constituye el grupo es un anillo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos del "grupo heterociclilo aromático" incluyen grupos heterociclilo aromático monocíclico tales como grupos furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo y pirimidinilo, heterociclilo tales como indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo (p. ej., 5-bencimidazolilo), benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, furo[2,3-b]piridilo, tieno[2,3-b]piridilo, naftiridinilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, quinolilo, carbazolilo y dibenzotiofenilo.

35 En la presente memoria, "grupo heterociclilo no aromático" significa un grupo heterociclilo no aromático monocíclico monovalente de 3 a 14 miembros o un grupo heterociclilo no aromático condensado, en donde cada uno contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre. El grupo heterociclilo no aromático condensado en la presente invención es bi o tricíclico y opcionalmente tiene un heteroátomo en ambos anillos. Como el grupo heterociclilo no aromático monocíclico se puede mencionar un grupo de anillos de 3 a 9 miembros; y como un grupo heterociclilo no aromático condensado, se puede mencionar un grupo en donde cada anillo constituye el grupo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos del "grupo heterociclilo no aromático" incluyen grupos heterociclilo no aromático monocíclico tales como oxetanilo (p. ej., 3-oxetanilo), tetrahidrofurilo (p. ej., tetrahidrofuran-3-ilo), dioxolilo (p. ej., 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (p. ej., 1,3-dioxolan-4-ilo), oxazolidinilo, imidazolinilo (p. ej., 1-imidazolinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo), aziridinilo (p. ej., 1-aziridinilo, 2-aziridinilo), azetidino (p. ej., 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino), pirrolidinilo (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), piperidilo (p. ej., 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo), dioxanilo (p. ej., 1,4-dioxan-2-ilo), azepanilo (p. ej., 1-azepanilo, 2-azepanilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo), azocanilo (p. ej., 1-azocanilo, 2-azocanilo, 3-azocanilo, 4-azocanilo), azonanilo (p. ej., 1-azonanilo, 2-azonanilo, 3-azonanilo, 4-azonanilo, 5-azonanilo), piperazinilo (p. ej., 1,4-piperazin-1-ilo, 1,4-piperazin-2-ilo), diazepinilo (p. ej., 1,4-diazepin-1-ilo, 1,4-diazepin-2-ilo, 1,4-diazepin-5-ilo, 1,4-diazepin-6-ilo), diazocanilo (p. ej., 1,4-diazocan-1-ilo, 1,4-diazocano-2-ilo, 1,4-diazocano-5-ilo, 1,4-diazocano-6-ilo, 1,5-diazocan-1-ilo, 1,5-diazocano-2-ilo, 1,5-diazocano-3-ilo), tetrahidropiranilo (p. ej., tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidropiran-2-ilo), morfolinilo (p. ej., 4-morfolinilo), tiomorfolinilo (p. ej., 4-tiomorfolinil), 2-oxazolidinilo, dihidrofurilo y dihidropiranilo, grupos heterociclilo no aromáticos condensados tales como dihidroquinolilo, dihidroisoquinolilo (p. ej., 3,4-dihidroisoquinolin-2-ilo), dihidroindol (p. ej., 2,3-dihidroindol-5-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo) y dihidroisoindol (p. ej., 2,3-dihidroisoindol-2-ilo).

55 En la presente memoria, "heterocicilcarbonilo" significa un grupo monovalente en el que el grupo "heterociclilo" anteriormente mencionado se enlaza a un carbonilo. Los ejemplos preferidos del "heterocicilcarbonilo" incluyen morfolinocarbonilo y piperidinocarbonilo.

En la presente memoria, "heterocicilcarboniloxi" significa un grupo monovalente en el que el grupo "heterocicilcarbonilo" anteriormente mencionado se enlaza a un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferidos del

"heterociclicarboniloxi" incluyen tetrahidropiran-4-ilcarboniloxi, piperidin-4-ilcarboniloxi, pirrolidin-2-ilcarboniloxi y azetidín-3-ilcarboniloxi.

5 En la presente memoria, "alquilcarboniloxi C₁₋₆" significa un grupo monovalente en el que el grupo "alquilo C₁₋₆" anteriormente mencionado se enlaza a carboniloxi. Los ejemplos del "alquilcarboniloxi C₁₋₆" incluyen acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pentanoiloxi, isopentanoiloxi, 1-metilbutiriloxi, pivaloiloxi, hexanoiloxi, isohexanoiloxi, 3,3-dimetilbutiriloxi, 1-etilbutiriloxi y 4-metilhexanoiloxi, heptanoiloxi.

En la presente memoria, "arilcarboniloxi" significa un grupo monovalente en donde el grupo "arilo" anteriormente mencionado se enlaza a carboniloxi. Los ejemplos preferidos del "arilcarboniloxi" incluyen benzoiloxi.

10 En la presente memoria, "cicloalquilcarboniloxi C₃₋₇" significa un grupo monovalente en el que el grupo "cicloalquilo C₃₋₇" anteriormente mencionado se enlaza a carboniloxi. Los ejemplos del "cicloalquilcarboniloxi C₃₋₇" incluyen ciclopropilcarboniloxi, ciclobutilcarboniloxi, ciclopentilcarboniloxi, ciclohexilcarboniloxi y cicloheptilcarboniloxi.

15 En la presente memoria, "alcoxicarboniloxi C₁₋₆" significa un grupo monovalente en donde el grupo "alcoxicarbonilo C₁₋₆" anteriormente mencionado se enlaza a un átomo de oxígeno. Los ejemplos del "alcoxicarboniloxi C₁₋₆" incluyen metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, isopropoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, isobutoxicarboniloxi, sec-butoxicarboniloxi, terc-butoxicarboniloxi, pentiloxicarboniloxi, isopentiloxicarboniloxi, neopentiloxicarboniloxi, 1-etilpropiloxicarboniloxi y hexiloxicarboniloxi.

En la presente memoria, "heterociclic alcoxicarboniloxi C₁₋₆" significa un grupo monovalente en donde el grupo "heterociclilo" anteriormente mencionado se enlaza al "alcoxicarboniloxi C₁₋₆" anteriormente mencionado. Los ejemplos preferidos del "heterociclic alcoxicarboniloxi C₁₋₆" incluyen dioxolan-4-ilmetoxicarboniloxi.

20 En la presente memoria, "cicloalquiloxicarboniloxi C₃₋₇" significa un "cicloalquiloxicarboniloxi C₃₋₇" en donde el resto cicloalquilo C₃₋₇ es el grupo "cicloalquilo C₃₋₇" antes mencionado. Los ejemplos del "cicloalquiloxicarboniloxi C₃₋₇" incluyen ciclopropiloxicarboniloxi, ciclobutiloxicarboniloxi, ciclopentiloxicarboniloxi, ciclohexiloxicarboniloxi y cicloheptiloxicarboniloxi.

25 En la presente memoria, "heterocicliciloxicarboniloxi" significa un "heterocicliciloxicarboniloxi" en el que el resto heterociclicilo es el grupo "heterociclicilo" anteriormente mencionado. Los ejemplos preferidos del "heterocicliciloxicarboniloxi" incluyen tetrahidropiran-4-iloxicarboniloxi.

En la presente memoria, "heterocicliciloxi" significa un grupo monovalente en el que el grupo "heterociclicilo" anteriormente mencionado se enlaza a un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferidos del "heterocicliciloxi" incluyen tetrahidropiran-2-iloxi.

30 En la presente memoria, "tri alquilamonio C₁₋₆" significa un "tri alquilamonio C₁₋₆" en el que el resto alquilo C₁₋₆ es el grupo "alquilo C₁₋₆" anteriormente mencionado. Los ejemplos preferidos del "tri alquilamonio C₁₋₆" incluyen trimetilamonio y trietilamonio.

"Opcionalmente sustituido" significa una realización de estar insustituido o sustituido con 1 - 4 sustituyentes. Cuando están di- a tetra sustituidos, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

35 "Sustituido" significa una realización de estar sustituido con 1 - 4 sustituyentes. Cuando están di- a tetra-sustituidos, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

40 En la presente memoria, "alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" significa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, nitro, amino opcionalmente sustituido, un grupo ácido sulfónico (grupo sulfo), un grupo ácido fosfórico, un grupo ácido di alquil fosfórico C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, un grupo heterociclicilo, alquilcarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclicilcarboniloxi, cicloalquiloxicarboniloxi C₃₋₇ y heterocicliciloxicarboniloxi. Los ejemplos preferidos del "alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" incluyen 2-aminoetilo, 2-hidroxietilo y 2-carboxietilo.

45 En la presente memoria, "alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido" significa alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, nitro, amino opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, alquilsulfamoilcarbonilo C₁₋₆ y un grupo heterociclicilo. Los ejemplos preferidos del "alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido" incluyen 2-dietilaminoetoxi, 2-carboxietoxi, 2-methanesulfamoilcarboniletoxi, 2-hidroxietoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, 1,3-dihidroxil-2-propoxi y 2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi.

50 En la presente memoria, "amino opcionalmente sustituido" significa un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, aril alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y un grupo heterociclicilo. Los ejemplos del "amino opcionalmente sustituido" incluyen amino, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, ciclopropilamino, ciclobutilamino, 1-propenilamino (alilamino), fenilamino, naftilamino (e.g., 1-naftilamino, 2-naftilamino), bencilamino, naftilmetilamino, 2-feniletilamino, piridilamino, dimetilamino,

dietilamino, N-metil-N-etilamino y N-metil-N-(2-amino-3-metilbutiril)amino.

5 En la presente memoria, "arilo opcionalmente sustituido" significa un arilo opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, aril alquilo C₁₋₆, un grupo heterociclilo, un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, ciano y nitro. Los ejemplos preferidos del "arilo opcionalmente sustituido" incluyen 4-carboxifenilo.

10 En la presente memoria, "ariloxi opcionalmente sustituido" significa ariloxi opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre amino y carboxi, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, aril alquilo C₁₋₆, un grupo heterociclilo, un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, ciano y nitro. Los ejemplos preferidos del "ariloxi opcionalmente sustituido" incluyen 4-(2-amino-2-carboxietil)fenoxi.

15 En la presente memoria, "grupo heterociclilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, aril alquilo C₁₋₆, un grupo heterociclilo, un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, ciano, nitro y oxo. Los ejemplos preferidos del "grupo heterociclilo opcionalmente sustituido" incluyen 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidroxitetrahidropirán-2-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo, 2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(2-propenil)piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo y 3-piridilo.

20 En la presente memoria, "alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" significa un alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, aril alquilo C₁₋₆, un grupo heterociclilo, un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, ciano y nitro. Los ejemplos preferidos del "alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" incluyen carboxiacetilo.

25 En la presente memoria, "alquilcarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido" significa alquilcarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, aril alquilo C₁₋₆, un grupo heterociclilo, un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, ciano y nitro. Los ejemplos preferidos del "alquilcarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido" incluyen

acetiloxi,

isobutililoxi,

pivaloiloxi,

30 hidroxiacetiloxi,

1-etilbutiriloxi,

2-hidroxi-2-metilpropioniloxi,

3-hidroxi-2-propioniloxi,

3-hidroxi-2,2-dimetilpropioniloxi,

35 3-acetoxi-2,2-dimetilpropioniloxi,

3-metoxi-2,2-dimetilpropioniloxi,

2'-aminopropioniloxi-2,2-dimetilpropioniloxi,

2,3-dihidroxi-2-propioniloxi,

2,6-diaminohexanoiloxi,

40 2-amino-3-metilbutiriloxi,

2-aminopropioniloxi,

2-amino-3-hidroxi-2-propioniloxi,

2-amino-3-fenilpropioniloxi,

aminoacetiloxi,

45 3-aminopropioniloxi, y

3-carboxipropioniloxi.

En la presente memoria, "cicloalquilcarboniloxi C₃₋₇ opcionalmente sustituido" significa cicloalquilcarboniloxi C₃₋₇ opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, aril alquilo C₁₋₆, un grupo heterociclilo, un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, ciano y nitro. Los ejemplos preferidos del "cicloalquilcarboniloxi C₃₋₇ opcionalmente sustituido" incluyen ciclohexilcarboniloxi y 4,4-difluorociclohexilcarboniloxi.

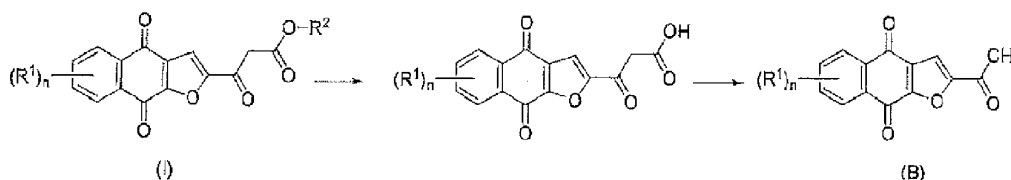
En la presente memoria, "alcoxicarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido" significa alcoxicarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, aril alquilo C₁₋₆, un grupo heterociclilo, un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, ciano y nitro. Los ejemplos preferidos del "alcoxicarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido" incluyen etoxicarboniloxi, 1-etilpropiloxicarboniloxi y 2,3-dihidroxi-propiloxicarboniloxi.

En la presente memoria, "heterociclil alcoxicarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido" significa heterociclil alcoxicarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, aril alquilo C₁₋₆, un grupo heterociclilo, un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, ciano y nitro. Los ejemplos preferidos del "heterociclil alcoxicarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido" incluyen (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxicarboniloxi.

En la presente memoria, "alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" significa alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados entre alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, un grupo heterociclilo, un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, ciano y nitro. Los ejemplos preferidos del "alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" incluyen metanosulfonilo, 2-hidroxietanosulfonilo y 2-aminoetanosulfonilo.

En la presente memoria, "heterocicliloxi opcionalmente sustituido" significa heterocicliloxi opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, aril alquilo C₁₋₆, un grupo heterociclilo, un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, ciano y nitro. Los ejemplos preferidos del "heterocicliloxi opcionalmente sustituido" incluyen 3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetiltetrahidropiran-2-ilo.

El compuesto (I) de la presente invención o su sal farmacéuticamente aceptable es un profármaco que se ha de convertir al compuesto (B) sometido a metabolismo, p. ej., mediante hidrólisis bajo condiciones fisiológicas después de la administración al cuerpo. El compuesto (I) se considera convertido al compuesto (B) por hidrólisis del grupo éster representado por CO₂R² por hidrolasas tales como esterasa bajo condiciones fisiológicas *in vivo*, seguido de descarboxilación.



Por lo tanto, la capacidad de absorción y la persistencia del compuesto (B) se pueden controlar seleccionando, como un grupo representado por R², un grupo que no sea hidrolizado fácilmente bajo un entorno de pH o por una enzima digestiva en el tubo digestivo y, una vez absorbido, sea hidrolizado rápidamente por hidrolasas tales como esterasa *in vivo*. A su vez, la capacidad de absorción intestinal se puede mejorar controlando las propiedades (p. ej., solubilidad en agua, liposolubilidad) del compuesto (I) introduciendo un grupo funcional que mejore la solubilidad en agua en un grupo representado por R², que además permite el uso como inyección.

A partir de dichos aspectos, un grupo para R² es

(1) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, carboxi, grupo ácido sulfónico (grupo sulfo), grupo ácido fosfórico, grupo ácido di alquil C₁₋₆ fosfórico, grupo heterociclilo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilcarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilcarboniloxi, cicloalquiloxicarboniloxi C₃₋₇ y heterocicliloxicarboniloxi;

(2) alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, carboxi, grupo ácido sulfónico (grupo sulfo), grupo ácido fosfórico y grupo heterociclilo;

(3) grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o

(4) se prefiere aril alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, carboxi, grupo ácido sulfónico (grupo sulfo), grupo ácido fosfórico y grupo heterociclilo, y

(1) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y heterociclicarbonilo;

(2) alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre amino opcionalmente sustituido y un grupo heterociclilo; o

5 (3) más preferiblemente un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

En otra realización del grupo para R²,

(1) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, carboxi, grupo ácido sulfónico (grupo sulfo), grupo ácido fosfórico, grupo heterociclilo, alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclicarbonilo, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇ y heterociclicarbonilo;

10 (2) alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, carboxi, grupo ácido sulfónico (grupo sulfo), grupo ácido fosfórico y grupo heterociclilo; o

(3) se prefiere aril alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, carboxi, grupo ácido sulfónico (grupo sulfo), grupo ácido fosfórico y grupo heterociclilo, y

15 (1) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo, alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclicarbonilo, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇ y heterociclicarbonilo;

(2) más preferiblemente alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con amino opcionalmente sustituido.

Incluso en otra realización del grupo para R²,

(1) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, carboxi, grupo ácido sulfónico (grupo sulfo), grupo ácido fosfórico y grupo heterociclilo; o

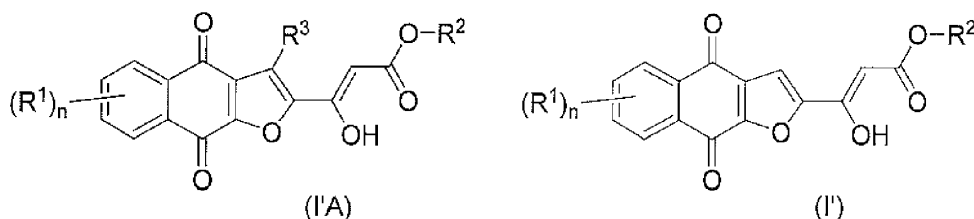
20 (2) se prefiere aril alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, carboxi, grupo ácido sulfónico (grupo sulfo), grupo ácido fosfórico y grupo heterociclilo, aunque no es excluyente siempre y cuando se logre el objetivo anteriormente mencionado.

Como grupo para R¹, se prefiere un átomo de hidrógeno.

25 El método para producir un profármaco de la presente invención preferiblemente se aplica al compuesto (B), pero no se limita a estos.

Cuando el compuesto (IA) o el compuesto (I) contienen un isómero óptico, estereoisómero o rotámero, estos también se incluyen en el compuesto (IA) o el compuesto (I).

30 El compuesto (IA) y el compuesto (I) tienen una estructura β-cetoéster en las fórmulas estructurales, y pueden tener, en vista de sus propiedades, la forma de un tautómero enol representado por la siguiente fórmula (I'A) o (I'). El tautómero representado por la fórmula (I'A) o (I') o su sal también se incluyen en el compuesto de la presente invención (IA) o en el compuesto (I).



(en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.)

35 La sal del tautómero representada por la fórmula (I'A) o (I') anteriormente mencionada no se limita particularmente, y por ejemplo, se pueden mencionar una sal de metal alcali; sal de metal alcalino térreo; sal con una base orgánica; y sal de aminoácido. Como la sal de metal alcali, se pueden mencionar preferiblemente, sal de sodio, sal de potasio y sal de litio, como la sal de metal alcalino térreo se pueden mencionar preferiblemente, sal de magnesio y sal de calcio, como la sal con base orgánica se pueden mencionar preferiblemente sal de N-metil morfolina, sal de etanolamina, sal de piperazina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de tributilamina, sal de terc-butilamina, sal de diisopropilamina, sal de diciclohexilamina, sal de N-metilpiperidina, sal de meglumina, sal de trometamina, sal de colina, sal de benzatina, sal de 4-fenilciclohexilamina, sal de piridina, sal de 4-pirrolidinopiridina y sal de picolina, y como la sal de aminoácido se pueden mencionar preferiblemente sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico y sal de ácido aspártico.

El compuesto (IA) y el compuesto (I) de la presente invención se pueden convertir a sus sales farmacéuticamente

aceptables de acuerdo con un método conocido per se. Cuando el compuesto (I) de la presente invención tiene un grupo ácido o un grupo básico, se somete a reacción con una base o ácido para dar una sal básica o una sal ácida.

Una "sal básica" farmacéuticamente aceptable del compuesto (IA) o el compuesto (I) de la presente invención es preferiblemente una sal de metal alcali tal como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio; sal de metal alcalino térreo tal como sal de magnesio y sal de calcio; una sal con base orgánica tal como sal de N-metilmorfina, sal de etanolamina, sal de piperazina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de tributilamina, sal de terc-butilamina, sal de diisopropiletilamina, sal de diciclohexilamina, sal de N-metilpiperidina, sal de meglumina, sal de trometamina, sal de colina, sal de benzatina, sal de 4-fenilciclohexilamina, sal de piridina, sal de 4-pirrolidinopiridina, y sal de picolina, o una sal de aminoácido tal como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico y sal de ácido aspártico, preferiblemente una sal de metal alcali.

Una "sal ácida" farmacéuticamente aceptable del compuesto (IA) o el compuesto (I) de la presente invención es preferiblemente una sal de ácido inorgánico tal como hidroháluro (p. ej., hidrófluro, hidrócloro, hidrobromo, hidroyodo), nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; sal de ácido orgánico tal como alcanosulfonato inferior (p. ej., metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, etanosulfonato), arilsulfonato (p. ej., bencenosulfonato, p-toluenosulfonato), acetato, trifluoroacetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato y maleato; o sal de aminoácidos tal como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico, sal de ácido aspártico, lo más preferiblemente hidroháluro (particularmente, hidrócloro).

Una composición farmacéutica que contiene el compuesto (IA) o el compuesto (I) de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable, se puede administrar a mamíferos (p. ej., ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, ser humano, etc.). Los ejemplos del vehículo incluyen excipientes (p. ej., almidón, lactosa, azúcar, carbonato de calcio, fosfato de calcio, etc.), aglutinante (p. ej., almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina, etc.), lubricante (p. ej., estearato de magnesio, talco, etc.) y desintegrante (p. ej., carboximetilcelulosa, talco, etc.).

Después de mezclar los distintos componentes anteriormente mencionados, la mezcla se puede formular como preparaciones para administración oral como cápsula, comprimido, gránulo fino, gránulo y jarabe seco, o para administración parenteral tal como inyección, y en supositorios por medios conocidos per se.

Si bien el contenido del compuesto (IA) o el compuesto (I), o su sal farmacéuticamente aceptable en la formulación farmacéutica de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación, es en general aproximadamente 0,01 - 100 % en peso, preferiblemente aproximadamente 0,1 - 50 % en peso, más preferiblemente aproximadamente 0,5 - 20 % en peso, en relación a toda la preparación.

Método de producción

El compuesto (IA) o el compuesto (I) de la presente invención se pueden producir utilizando las características basadas en la clase del esqueleto básico o sustituyente, y aplicando diversos métodos de producción conocidos. Los ejemplos del método conocido incluyen los métodos descritos en "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", 2ª edición, ACADEMIC PRESS, INC., 1989, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers Inc., 1989.

En este caso, dependiendo de la clase del grupo funcional, a veces es eficaz para las técnicas de producción proteger el grupo funcional con un grupo protector adecuado en la etapa de un material de inicio o intermedio, o reemplazarlo con un grupo fácilmente convertible al grupo funcional.

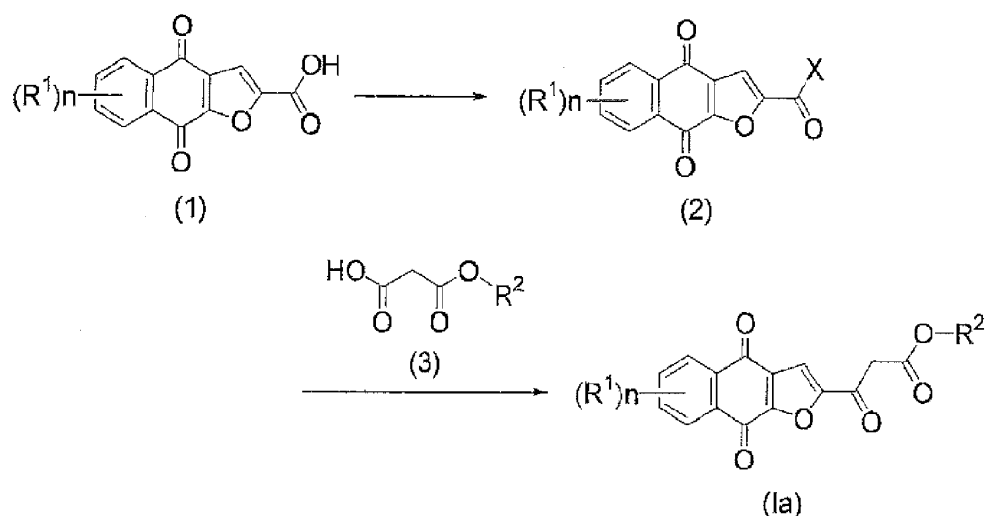
Los ejemplos de dicho grupo funcional incluyen el grupo amino, el grupo hidroxilo y el grupo carboxilo, y los ejemplos de su grupo protector incluyen los grupos protectores descritos en T.W. Greene and P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª ed., 1999)", de donde se puede seleccionar uno apropiado y utilizarse de acuerdo con sus condiciones de reacción. De acuerdo con dicho método, se puede obtener un compuesto deseado introduciendo el sustituyente, efectuando la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario, o convirtiendo a un grupo deseado.

El método de producción del compuesto de la presente invención se describe a continuación. No obstante, el método de producción no está en absoluto limitado por los siguientes métodos.

Método de producción 1

En el método de producción 1, un compuesto representado por la fórmula (Ia) (compuesto (Ia)) se produce sometiendo un compuesto representado por la fórmula (1) (compuesto (1)) a un método conocido per se para dar un compuesto representado por la fórmula (2) (compuesto (2)) como un haluro ácido, y sometiendo a reacción el compuesto (2) obtenido con un compuesto representado por la fórmula (3) (compuesto (3)).

El compuesto (1) que se ha de utilizar en este método de producción se puede producir de acuerdo con un método conocido per se (p. ej., los métodos descritos en los documentos de patente 1 - 5, el método descrito en J. Med. Chem., 2012, 55, 7273-7284 etc.).



[en donde n, R¹ y R² son como se definió anteriormente, y X es un átomo de halógeno (átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo)].

5 En el método de producción 1, la reacción del compuesto (2) y el compuesto (3) se lleva a cabo en presencia de una base, tal como cloruro de magnesio y trietilamina, en un disolvente inerte. El compuesto (3) se puede usar no solamente en la forma de un ácido libre sino también como una sal tal como sal de potasio, sal de sodio y sal de litio.

10 El disolvente inerte que se ha de utilizar incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidinona y triamida hexametilfosfórica; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o-diclorobenceno, m-diclorobenceno, fluorobenceno, triclorometilbenceno y trifluorometilbenceno; acetonitrilo; y una mezcla de estos.

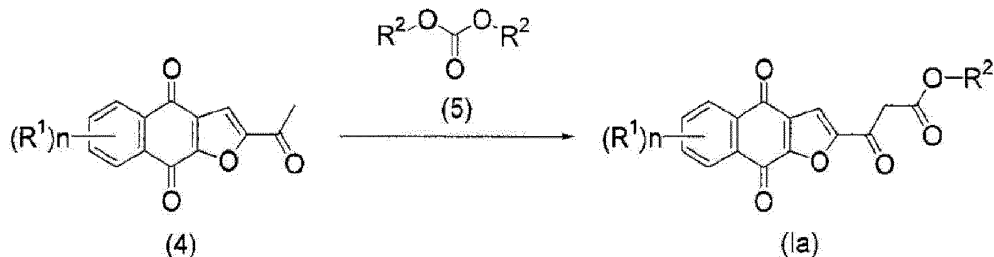
15 Si bien las condiciones de reacción, tales como temperatura de la reacción y tiempo de la reacción, varían dependiendo de, p. ej., el reactivo de reacción y el disolvente de reacción que se han de utilizar, en general oscilan entre -20 y 100°C durante 30 min a 20 h.

20 La cantidad del compuesto (3) que se ha de utilizar no está particularmente limitada, y en general es 1 - 5 mol, preferiblemente 1 - 3 mol, por 1 mol del compuesto (2), y las cantidades de cloruro de magnesio y la base que se han de utilizar oscilan cada una en general entre 2 y 5 mol, preferiblemente 2 - 3 mol, por 1 mol del compuesto (2). El compuesto (3) que se ha de utilizar en este método de producción se puede producir de acuerdo con un método conocido per se.

Método de producción 2

En el método de producción 2, el compuesto (1a) se produce sometiendo a reacción un compuesto representado por la fórmula (4) (compuesto (4)) y un compuesto representado por la fórmula (5) (compuesto (5)).

25 El compuesto (4) que se ha de utilizar en este método de producción se puede producir de acuerdo con un método conocido per se (p. ej., los métodos descritos en los documentos de patente 1 - 5 etc.).



[en donde n, R¹ y R² son como se definieron anteriormente].

En el método de producción 2, la reacción del compuesto (4) y el compuesto (5) se lleva a cabo en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un disolvente inerte.

30 El disolvente inerte que se ha de utilizar incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-

5 propanol y butanol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidinona y triamida hexametilfosfórica; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o-dihlorobenceno, m-diclorobenceno, fluorobenceno, triclorometilbenceno y trifluorometilbenceno; acetonitrilo; y mezclas de estos.

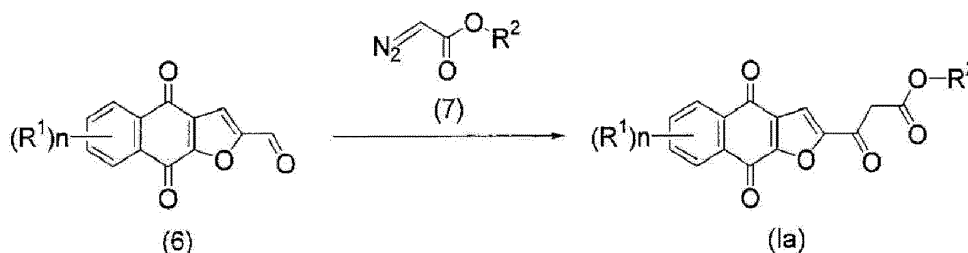
Si bien las condiciones de reacción, tales como la temperatura de reacción y el tiempo de reacción, varían dependiendo de, p. ej., el reactivo de reacción y el disolvente de reacción que se utilicen, en general oscilan entre -20 y 100°C durante 30 min a 20 h.

10 La cantidad del compuesto (5) que se ha de utilizar no está particularmente limitada, y en general es 1 - 5 mol, preferiblemente 1 - 3 mol, por 1 mol del compuesto (4), y la cantidad de la base tal como hidruro de sodio que se ha de utilizar en general es 1 - 5 mol, preferiblemente 1 - 3 mol, por 1 mol del compuesto (4). El compuesto (5) que se utilizará en el método de producción se puede producir de acuerdo con un método conocido per se.

Método de producción 3

15 En el método de producción 3, el compuesto (1a) se produce sometiendo a reacción un compuesto representado por la fórmula (6) (compuesto (6)) y un compuesto representado por la fórmula (7) (compuesto (7)).

El compuesto (6) que se ha de utilizar en este método de producción se puede producir de acuerdo con un método conocido per se (p. ej., los métodos descritos en los documentos de patente 1 - 5, el método descrito en J. Med. Chem., 2012, 55, 7273-7284 etc.).



20 [en donde n, R¹ y R² son como se definieron anteriormente].

En el método de producción 3, la reacción del compuesto (6) y el compuesto (7) se lleva a cabo en presencia de ácido de Lewis y reactivo de Meerwein tal como tetrafluorborato de trimetiloxonio o tetrafluorborato de trietiloxonio en un disolvente inerte.

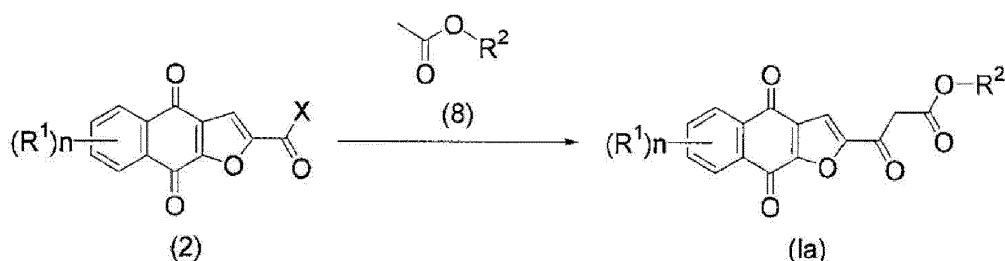
25 El disolvente inerte que se ha de utilizar incluye, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidinona y triamida hexametilfosfórica; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o-diclorobenceno, m-diclorobenceno, fluorobenceno, triclorometilbenceno y trifluorometilbenceno; acetonitrilo; y mezclas de estos.

30 Si bien las condiciones de reacción, como la temperatura de reacción y el tiempo de reacción, varían dependiendo de, p. ej., el reactivo de reacción y el disolvente de reacción que se utilicen, por lo general oscilan entre -20 y 100°C durante 30 min a 20 h.

35 La cantidad del compuesto (7) que se ha de utilizar no está particularmente limitada, y en general es 1 - 5 mol, preferiblemente 1 - 3 mol, por 1 mol del compuesto (6), y la cantidad de cada uno del ácido de Lewis y el reactivo de Meerwein que se ha de utilizar es en general 0,05 - 2 mol, preferiblemente 0,05 - 1 mol, por 1 mol del compuesto (6). El compuesto (7) que se ha de utilizar en este método de producción se puede producir de acuerdo con un método conocido per se.

Método de producción 4

40 En el método de producción 4, el compuesto (1a) se produce sometiendo a reacción (2) y un compuesto representado por la fórmula (8) (compuesto (8)).



[en donde n, R¹, R² y X son como se definieron anteriormente].

En el método de producción 4, la reacción del compuesto (2) y el compuesto (8) se lleva a cabo en presencia de un compuesto de organolitio tal como n-butil-litio, y una base orgánica tal como diisopropilamina en un disolvente inerte.

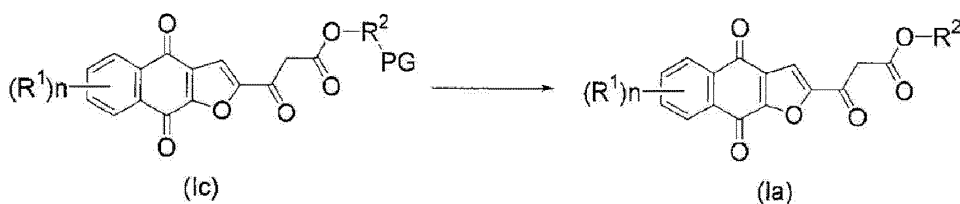
- 5 El disolvente inerte que se ha de utilizar incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidinona y triamida hexametilfosfórica; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o-diclorobenceno, m-diclorobenceno, fluorobenceno, triclorometilbenceno y trifluorometilbenceno; acetonitrilo; y una mezcla de estos.
- 10

Si bien las condiciones de reacción, tales como la temperatura de reacción y el tiempo de reacción, varían dependiendo de, p. ej., el reactivo de reacción y el disolvente de reacción que se han de utilizar, en general oscilan entre -80 y 20°C durante 30 min a 20 h.

- 15 La cantidad del compuesto (8) que se ha de utilizar no está particularmente limitada, y en general es 1 - 5 mol, preferiblemente 1 - 3 mol, por 1 mol del compuesto (2), la cantidad del compuesto organolitio que se ha de utilizar en general oscila entre 1 - 3 mol, preferiblemente 1 - 2 mol, por 1 mol del compuesto (2), y la cantidad de la base orgánica que se ha de utilizar es en general 1 - 5 mol, preferiblemente 1 - 3 mol, por 1 mol del compuesto (2). El compuesto (8) que se ha de utilizar en este método de producción se puede producir de acuerdo con un método conocido per se.

20 Método de producción 5

En el método de producción 5, el compuesto (1a) de la presente invención se produce eliminando el grupo protector del compuesto (1c) que tiene el grupo protector, que se puede producir de acuerdo con el método de producción 1 al método de producción 4.

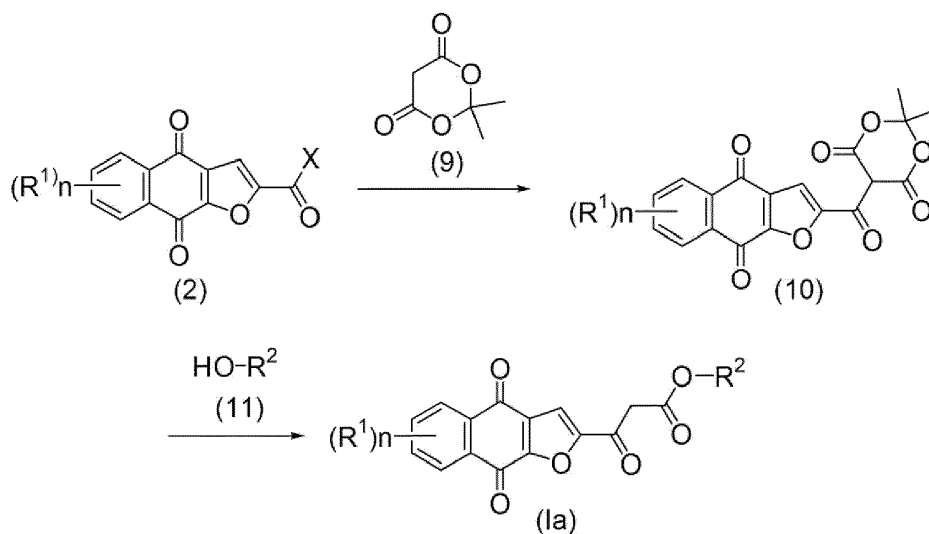


- 25 [en donde n, R¹ y R² son como se definieron anteriormente, y PG es un grupo protector de R².]

En el compuesto (1c), R² está protegido por un grupo protector. En esta etapa, el grupo protector se elimina. El método de desprotección de cada grupo protector se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito, por ejemplo, en T.W. Greene and P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3^a ed., 1999)".

Método de producción 6

- 30 En el método de producción 6, el compuesto (1a) se produce sometiendo a reacción el compuesto (2) y el compuesto (9) para dar un compuesto representado por la fórmula (10) (compuesto (10)), y sometiendo a reacción el compuesto (10) y un compuesto representado por la fórmula (11) (compuesto (11)).



[en donde n, R^1 , R^2 y X son como se definieron anteriormente].

En el método de producción 6, la reacción del compuesto (2) y el compuesto (9) se lleva a cabo en presencia de una base tal como N,N-dimetilaminopiridina en un disolvente inerte.

- 5 El disolvente inerte que se ha de utilizar incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidinona y triamida hexametilfosfórica; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o-diclorobenceno, m-diclorobenceno, fluorobenceno, triclorometilbenceno y trifluorometilbenceno; acetonitrilo; y una mezcla de estos.

Si bien las condiciones tales como la temperatura de reacción y el tiempo de reacción varían dependiendo de, por ejemplo, el reactivo de reacción y el disolvente de reacción que se han de utilizar, en general oscilan entre -20 y 100°C durante 30 min a 20 h.

- 15 La cantidad del compuesto (9) que se ha de utilizar no está particularmente limitada, y en general es 1 - 5 mol, preferiblemente 1 - 3 mol, por 1 mol del compuesto (2), y la cantidad de la base que se ha de utilizar es en general 1 - 5 mol, preferiblemente 2 - 3 mol, por 1 mol del compuesto (2).

En el método de producción 6, la reacción del compuesto (10) y el compuesto (11) se lleva a cabo en un disolvente inerte.

- 20 El disolvente inerte que se ha de utilizar incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidinona y triamida hexametilfosfórica; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o-diclorobenceno, m-diclorobenceno, fluorobenceno, triclorometilbenceno y trifluorometilbenceno; acetonitrilo; y una mezcla de estos.

Si bien las condiciones de reacción, tales como la temperatura de reacción y el tiempo de reacción, varían dependiendo, p. ej., del reactivo de reacción y el disolvente de reacción que se han de utilizar, en general oscilan entre 0 y 150°C durante 10 min a 20 h.

- 30 La cantidad del compuesto (11) que se ha de utilizar no está particularmente limitada, y en general es 1 - 5 mol, preferiblemente 1 - 3 mol, por 1 mol del compuesto (10).

El compuesto (IA) o el compuesto (I) de la presente invención anteriormente producidos se pueden aislar y purificar por un método conocido, por ejemplo, extracción, precipitación, destilación, cromatografía, recristalización fraccionada y recristalización.

- 35 Cuando el compuesto (IA) o el compuesto (I) de la presente invención o un intermedio en su producción tienen un carbono asimétrico, están presentes isómeros ópticos. Estos isómeros ópticos se pueden aislar cada uno y purificar por un método convencional tal como recristalización fraccionada (resolución de sal) para recristalización con una sal apropiada y cromatografía en columna. Los isómeros anteriormente mencionados se pueden producir también por síntesis asimétrica. Como un documento de referencia de un método para resolver un isómero óptico del isómero anteriormente mencionado a partir de un racemato, se puede mencionar J. Jacques et al, "Enantiomers,

Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc.".

Si bien la dosis del compuesto (IA) o el compuesto (I), o su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención varía dependiendo del sujeto de administración, los síntomas y otros factores, se administra una sola dosis de aproximadamente 1 - 500 mg aproximadamente 1 - 3 veces por día para administración oral a un adulto, por ejemplo, un paciente con cáncer.

El compuesto (IA) o el compuesto (I), o su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención son compuestos de profármacos que tienen gran solubilidad y gran capacidad de absorción oral, que se convierten, después de la administración, al compuesto (B) que tiene una acción antineoplásica particularmente superior sobre las células cancerosas y es capaz de inducir apoptosis de las células madre de cáncer, y de exhibir persistencia superior. Son útiles como agentes antineoplásicos, o agentes para la profilaxis o el tratamiento de metástasis del cáncer y/o recurrencia del cáncer.

Si bien el tipo de cáncer que será la diana de profilaxis o tratamiento no está particularmente limitado, son útiles para la profilaxis o el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer colorectal, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer nasofaríngeo, cáncer hipofisario, cáncer de vesícula biliar, cáncer de tiroides, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de vejiga urinaria, carcinoma de células renales, melanoma, hepatoma, cáncer de cuello uterino, carcinoma endometrial, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing, meduloblastoma, sarcoma, tumor cerebral, cáncer gástrico, mieloma múltiple, leucemia y linfoma, y tienen una acción inductora de apoptosis particularmente superior sobre las células madre de cáncer.

El compuesto (IA) o el compuesto (I), o su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención se pueden usar en combinación con otros medicamentos, por ejemplo, agentes antineoplásicos existentes, siempre y cuando su eficacia no se vea obstaculizada. En este caso, el período de administración no está limitado, y se pueden administrar simultáneamente, o en momentos separados, al sujeto de administración. Como la dosis, una dosis clínicamente utilizada se puede seleccionar apropiadamente como la norma. La relación de mezcla del compuesto (IA) o el compuesto (I), o su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención a un fármaco concomitante se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con, por ejemplo, el sujeto de administración, la ruta de administración, la enfermedad diana, el síntoma y la combinación.

Los ejemplos del agente antineoplásico existente incluyen agente quimioterapéutico, agente terapéutico hormonal, agente inmunoterapéutico y fármaco dirigido molecular.

Como el "agente quimioterapéutico", se utilizan por ejemplo agente alquilante, antagonista metabólico, antibiótico antitumoral y fármaco antineoplásico de origen vegetal.

Como el "agente alquilante", se utilizan, por ejemplo, mostaza nitrogenada, hidrocloreuro de N-óxido-mostaza nitrogenada, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carboquona, tosilato de improsulfán, busulfán, hidrocloreuro de nimustina, mitobronitol, melfalán, dacarbazina, ranimustina, fosfato sódico de estramustina, trietilenmelamina, carmustina, lomustina, estreptoambamustina, hidrocloreuro de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfán, trofosfamida, zinostatina estimalámero, adozelesina, cistemustina, bizelesina y sus preparaciones DDS.

Como el "antagonista metabólico" se utilizan, por ejemplo, mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribósido, tioinosina, metotrexato, pemetrexed, enocitabina, citarabina, citarabina ocfosfato, hidrocloreuro de ancitabina, fármaco 5-FU (p. ej., fluorouracilo, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, galocitabina, emitefur, capecitabina), aminopterina, nelzarabina, leucovorin cálcico, tabloid, butocina, folinato cálcico, levofolinato cálcico, cladribina, emitefur, fludarabina, gemcitabina, hidroxycarbamida, pentostatina, piritrexim, idoxuridina, mitoguazona, tiazofurina, ambamustina, bendamustina y sus preparaciones DDS.

Como el "antibiótico antineoplásico" se usan, por ejemplo, actinomicina D, actinomicina C, mitomicina C, cromomicina A3, hidrocloreuro de bleomicina, sulfato de belomicina, sulfato de peplomicina, hidrocloreuro de daunorrubicina, hidrocloreuro de doxorubicina, hidrocloreuro de aclarubicina, hidrocloreuro de pirarubicina, hidrocloreuro de epirubicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, hidrocloreuro de zorubicina, hidrocloreuro de mitoxantrona, hidrocloreuro de idarubicina y sus preparaciones de DDS.

Como el "fármaco antineoplásico de origen vegetal" se utilizan, por ejemplo, etopósido, fosfato de etopósido, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, tenipósido, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina y sus preparaciones de DDS.

Como el "agente terapéutico hormonal", se utilizan, por ejemplo, fosfestrol, dietilstilbestrol, clorotrianiseno, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, danazol, alilestrenol, gestriona, mepartricina, raloxifeno, ormeloxifeno, levormeloxifeno, anti-estrógenos (p. ej., citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno), preparación de pastillas, mepitiostano, testololactona, aminoglutetimida, agonista de LH-RH (p. ej., acetato de goserelina, buserelina, leuporelina), droloxifeno, epitioestanol, etinilestradiol sulfonato, inhibidor de aromatasas (p. ej., hidrocloreuro de fadrozol, anastrozol, letrozol, exemestano, vorozol, formestano), anti-andrógenos

(p. ej., flutamida, bicalutamida, nilutamida), inhibidor de 5 α -reductasa (p. ej., finasterida, epristerida), fármaco de adrenocortico hormona (p. ej., dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolona), inhibidor de la síntesis androgénica (p. ej., abiraterona), retinoides y fármacos que retardan el metabolismo de retinoides (p. ej., liarozol).

- 5 Como el "agente inmunoterapéutico" se usa, por ejemplo, modificador de respuesta biológica (p. ej., picibanil, krestin, esquizofilán, lentinano, ubenimex, interferón, interleucina, factor estimulante de macrófage colonias, granulocitos factor estimulante de colonias, eritropoyetina, linfo toxina, vacuna BCG, corynebacterium parvum, levamisol, polisacárido K, procodazol, anticuerpo anti-CTLA4).

- 10 Como el "fármaco dirigido molecular" se usa, por ejemplo, tositumomab, ibritumomab, alemtuzumab, axitinib, bevacizumab, afatinib, bortezomib, bosutinib, carfilzomib, cetuximab, dasatinib, denosumab, edrecolomab, erlotinib, everolimus, vismodegib, gefitinib, gemtuzumab ozogamicina, imatinib, ipilimumab, lapatinib, lenalidomida, nilotinib, nimotuzumab, olaparib, panitumumab, pazopanib, pertuzumab, rituximab, siltuximab, sorafenib, sunitinib, tamibaroteno, temsirolimus, talidomida, trastuzumab, tretinoin, vandetanib, vorinostat, cabozantinib, trametinib, dabrafenib, alectinib, ceritinib, ibrutinib, palbociclib, regorafenib.

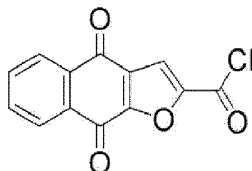
Ejemplos

- 15 La presente invención se explica en detalle a continuación con referencia a los Ejemplos.

Ejemplo 1

3-(4,9-Dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de isobutilo

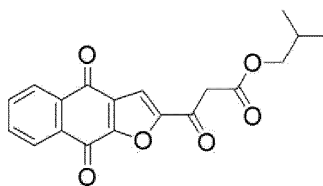
(1a) Cloruro de 4,9-dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-carbonilo



- 20 Ácido 4,9-dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-carboxílico (150 mg, 0,62 mmol), sintetizado por el método descrito en J. Med. Chem., 2012, 55, 7273-7284, se suspendió en cloruro de metileno (6 ml), luego se añadió cloruro de oxalilo (0,06 ml, 0,70 mmol) y luego una gota de N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente en la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar cloruro de 4,9-dioxo-4,9-dihidro-nafto [2,3-b]furan-2-carbonilo en la forma de un polvo amarillo (160 mg, 25 rendimiento 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,69 (1H, s), 7,87-7,96 (2H, m), 8,09-8,18 (2H, m).

(1b) 3-(4,9-Dioxo-4,9-dihidro-nafto [2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de isobutilo



- 30 Se disolvió malonato de monoisobutilo (200 mg, 1,25 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se añadieron trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) y cloruro de magnesio (150 mg, 1,6 mmol) bajo enfriamiento, y la mezcla se dejó agitar en una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la disolución obtenida se le añadieron, bajo enfriamiento, una disolución del compuesto (165 mg, 0,633 mmol) del Ejemplo 1(1a) en cloruro de metileno (4,5 ml)-acetonitrilo (1,5 ml), y luego trietilamina (0,19 ml, 1,4 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 6M. Después de separar en dos 35 capas, la capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el polvo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo, 10:1 \rightarrow 7:1, V/V), y el disolvente en la fracción objeto se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió n-hexano, y la mezcla se recogió por filtración para dar 3-(4,9-dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de isobutilo en la forma de un polvo amarillo (147 mg, rendimiento 70%).

- 40 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 0,86 (5,4H, d, J=6,7 Hz), 0,93 (0,6H, d, J=6,7 Hz), 1,81-1,92 (0,9H, m), 1,92-2,03 (0,1H, m), 3,89 (1,8H, d, J=6,7 Hz), 4,00 (0,2H, d, J=6,7 Hz), 4,23 (1,8H, s), 6,02 (0,1H, s), 7,72 (0,1H, s), 7,85-7,96 (2H, m), 8,08-8,18 (2H, m), 8,16 (0,9H, s).

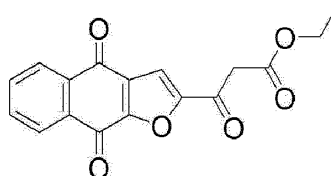
MS (ESI) m/z: 363 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

ES 2 792 851 T3

De acuerdo con el Ejemplo 1, se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 2 - 5.

Ejemplo 2

3-(4,9-Dioxo-4,9-dihidro-nafto [2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de etilo

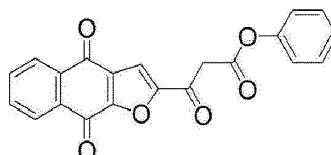


- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :1,20 (2,7H, t, J=7,1 Hz), 1,28 (0,3H, t, J=7,1 Hz), 4,14 (1,8H, q, J=7,1 Hz), 4,20 (1,8H, s), 4,25 (0,2H, q, J=7,1 Hz), 6,00 (0,1H, s), 7,74 (0,1H, s), 7,87-7,96 (2H, m), 8,09-8,19 (2H, m), 8,15 (0,9H, s), 11,90-12,10 (0,1H, br).

MS (ESI) m/z: 335 (M+Na) $^+$.

Ejemplo 3

- 10 3-(4,9-Dioxo-4,9-dihidro-nafto [2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de fenilo

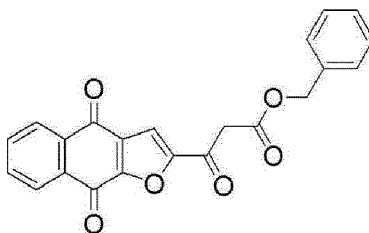


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :4,50 (1,8H, s), 6,22 (0,1H, s), 6,70-6,77 (0,2H, m), 7,13-7,20 (1,8H, m), 7,21-7,33 (1,2H, m), 7,39-7,47 (1,8H, m), 7,81 (0,1H, s), 7,88-7,96 (2H, m), 8,09-8,19 (2H, m), 8,23 (0,9H, s), 11,05-11,90 (0,1H, br).

- 15 MS (ESI) m/z: 383 (M+Na) $^+$.

Ejemplo 4

3-(4,9-Dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de bencilo

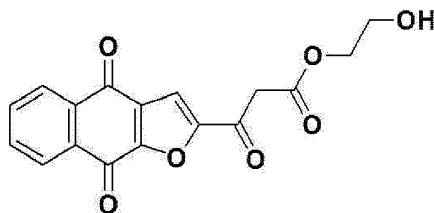


- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :4,29 (1,8H, s), 5,18 (1,8H, s), 5,28 (0,2H, s), 6,07 (0,1H, s), 7,26-7,46 (5H, m), 7,74 (0,1H, s), 7,87-7,97 (2H, m), 8,10-8,20 (2H, m), 8,15 (0,9H, s), 11,82-11,94 (0,1H, br).

MS (ESI) m/z: 397 (M+Na) $^+$.

Ejemplo 5

3-(4,9-Dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de 2-hidroxi-etilo



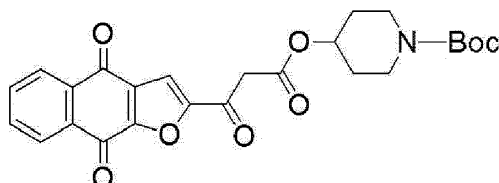
- 25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,52-3,70 (2H, m), 4,00-4,15 (2H, m), 4,22 (1,8H, s), 4,81 (1H, t, J=5,4 Hz), 6,01 (0,1H, s), 7,73 (0,1H, s), 7,88-7,96 (2H, m), 8,10-8,17 (2,9H, m), 11,83-12,02 (0,1H, br).

MS (ESI) m/z: 351 [M+Na]⁺

Ejemplo 6

Hidrocloruro de 3-(4,9-dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de 4-piperidilo

(6a) 4-[3-(4,9-Dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propioniloxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



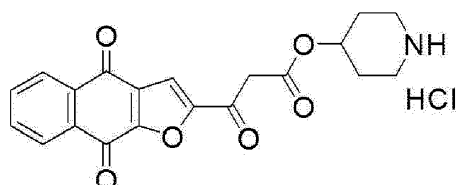
5

De acuerdo con el Ejemplo 1, se sintetizó 4-[3-(4,9-dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propioniloxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,36 (8,1H, s), 1,40 (0,9H, s), 1,43-1,54 (2H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 3,14-3,24 (2H, m), 3,43-3,53 (2H, m), 4,20 (1,8H, s), 4,88-4,97 (0,9H, m), 5,06-5,16 (0,1H, m), 6,01 (0,1H, s), 7,73 (0,1H, s), 7,87-7,96 (2H, m), 8,09-8,18 (2H, m), 8,14 (0,9H, s).

10

(6b) Hidrocloruro de 3-(4,9-dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de 4-piperidilo



15

El compuesto del Ejemplo 6(6a) (302 mg, 0,643 mmol) se suspendió en ácido fórmico (3 ml), se añadió disolución de isopropanol en cloruro de hidrógeno 8,3 M (0,31 ml, 2,6 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Se añadió acetato de etilo (15 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol (3 ml) para dar hidrocloruro de 4-piperidil 3-(4,9-dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato en la forma de un polvo amarillo (188 mg, rendimiento 72%).

20

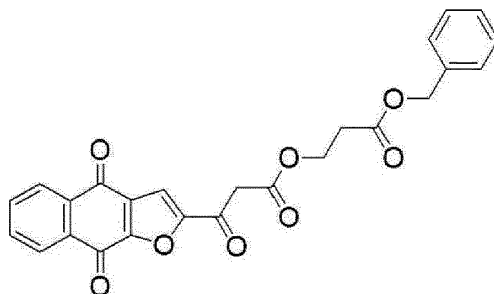
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,72-1,87 (2H, m), 1,94-2,09 (2H, m), 3,01-3,15 (4H, m), 4,25 (1,8H, s), 4,95-5,06 (0,9H, m), 5,06-5,16 (0,1H, m), 6,02 (0,1H, s), 7,72 (0,1H, s), 7,88-7,98 (2H, m), 8,10-8,20 (2H, m), 8,17 (0,9H, s), 8,60-8,98 (2,1H, br).

MS (ESI) m/z: 368 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

3-(4,9-Dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de 2-carboxietilo

(7a) 3-(4,9-Dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de 2-benciloxicarboniletilo



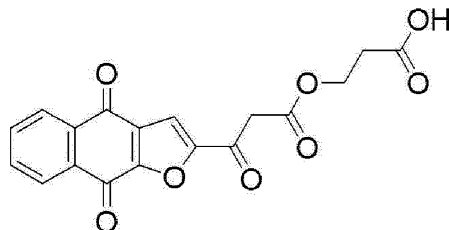
25

De acuerdo con el Ejemplo 1, se sintetizó 3-(4,9-dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de 2-benciloxicarboniletilo.

30

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,73 (0,3H, t, J=6,1 Hz), 2,78 (1,7H, t, J=6,1 Hz), 3,98 (0,3H, s), 4,48 (0,3H, t, J=6,1 Hz), 4,53 (1,7H, t, J=6,1 Hz), 5,13 (0,3H, s), 5,18 (1,7H, s), 5,95 (0,85H, s), 7,25 (0,85H, s), 7,30-7,44 (5H, m), 7,65 (0,15H, s), 7,73-7,84 (2H, m), 8,16-8,29 (2H, m), 11,87 (0,85H, s).

(7b) 3-(4,9-Dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de 2-carboxietilo



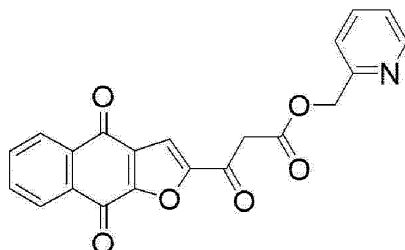
5 El compuesto del Ejemplo 7(7a) (462 mg, 0,914 mmol) se disolvió en una disolución mixta de metanol (40 ml), se añadió tetrahidrofurano (16 ml), 10%Pd-C (64 mg), y la mezcla se sometió a hidrogenación catalítica a 0,2 MPa a temperatura ambiente durante 20 min. El Pd-C se separó por filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol, 100:1, V/V) y el disolvente en la fracción objeto se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (8 ml) al polvo obtenido, y el polvo se recogió por filtración para dar 3-(4,9-dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato 2-carboxietilo en la forma de un polvo amarillo (220 mg, rendimiento 68%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :2,57 (1,8H, t, J=6,1 Hz), 2,67 (0,2H, t, J=6,1 Hz), 4,20 (1,8H, s), 4,27 (1,8H, t, J=6,1 Hz), 4,37 (0,2H, t, J=6,1 Hz), 5,98 (0,1H, s), 7,75 (0,1H, s), 7,87-7,97 (2H, m), 8,09-8,19 (2H, m), 8,13 (0,9H, s), 12,20-12,50 (1,1H, br).

MS (ESI) m/z: 379 (M+Na) $^+$.

Ejemplo 8

15 3-(4,9-Dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de 2-piridilmetilo



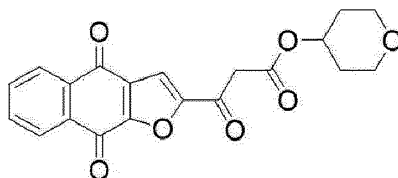
De acuerdo con el Ejemplo 1, se sintetizó el compuesto del título.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :4,35 (1,8H, s), 5,25 (1,8H, s), 5,35 (0,2H, s), 6,11 (0,1H, s), 7,30-7,39 (1H, m), 7,41-7,46 (0,9H, m), 7,46-7,51 (0,1H, m), 7,75 (0,1H, s), 7,78-7,88 (1H, m), 7,88-7,96 (2H, m), 8,10-8,18 (2H, m), 8,19 (0,9H, s), 8,51-8,56 (0,9H, m), 8,56-8,59 (0,1H, m).

MS (ESI) m/z: 398 (M+Na) $^+$.

Ejemplo 9

3-(4,9-Dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de 4-tetrahidropiraniolo



25 De acuerdo con el Ejemplo 1, se sintetizó el compuesto del título.

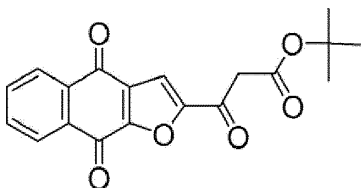
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :1,48-1,60 (1,8H, m), 1,60-1,68 (0,2H, m), 1,80-1,89((1,8H, m), 1,89-1,98 (0,2H, m), 3,41-3,50 (2H, m), 3,68-3,79 (1,8H, m), 3,80-3,88 (0,2H, m), 4,21 (1,8H, s), 4,89-5,00 (0,9H, m), 5,01-5,11 (0,1H, m), 6,02 (0,1H, s), 7,74 (0,1H, s), 7,88-7,97 (2H, m), 8,10-8,19 (2H, m), 8,15 (0,9H, s), 11,70-12,10 (0,1H, br).

MS (ESI) m/z: 391 (M+Na) $^+$.

30

Ejemplo 10

3-(4,9-Dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de terc-butilo



De acuerdo con el Ejemplo 1, se sintetizó el compuesto del título.

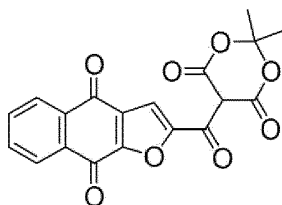
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,41 (5,4H, s), 1,52 (3,6H, s), 4,07 (1,2H, s), 5,91 (0,4H, s), 7,71 (0,4H, s), 7,86-7,97 (2H, m), 8,07-8,19 (2H, m), 8,10 (0,6H, s), 12,09 (0,4H, s).

MS (ESI) m/z: 363 (M+Na) $^+$.

Ejemplo 11

3-(4,9-Dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de 2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-ilmetilo

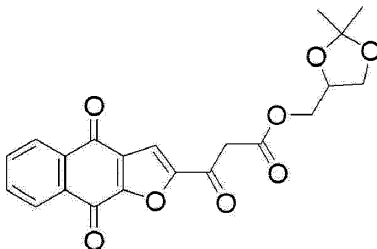
- 10 (11a) 2-(2,2-Dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxano-5-carbonil)nafto[2,3-b]furan-4,9-diona



- 15 Se disolvió ácido de Meldrum (2,00 g, 13,9 mmol) en cloruro de metileno (60 ml), se añadió N,N-dimetilaminopiridina (3,00 g, 24,6 mmol) y la mezcla se enfrió hasta -10°C . Se añadió gota a gota una disolución del compuesto del Ejemplo 1(1a) (3,23 g, 12,4 mmol) en cloruro de metileno (120 ml) a no más de -5°C durante 30 min, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo obtenido, y el residuo se recogió por filtración. Al polvo obtenido se le añadió cloroformo (500 ml), y la mezcla se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1,5 M (150 ml), agua (150 ml) y salmuera saturada (200 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió éter dietílico, y el residuo se recogió por filtración para dar un polvo amarillo (3,93 g). El polvo obtenido (400 mg) se suspendió en acetato de etilo (10 ml), y la suspensión se calentó hasta aproximadamente 70°C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El material insoluble se recogió por filtración para dar 2-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxano-5-carbonil)nafto[2,3-b]furan-4,9-diona en la forma de un polvo amarillo (350 mg).

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,61 (6H, s), 7,01 (1H, s), 7,83-7,93 (2H, m), 8,04-8,16 (2H, m).

(11b) 3-(4,9-Dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de 2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-ilmetilo



- 25 El compuesto del Ejemplo 11(11a) (800 mg, 2,17 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol (1,43 g, 10,8 mmol) se suspendieron en tetrahidrofurano (25 ml), y la suspensión se agitó a 60°C durante 2 h. La suspensión se dejó enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:cloroformo, 0:10 \rightarrow 10:90, V/V). El disolvente en la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar un polvo amarillo (567 mg). Al polvo obtenido se le añadió éter metil t-butílico (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El material insoluble se recogió por filtración. Al polvo obtenido se le añadió éter metil t-butílico (6 ml) nuevamente, y el material insoluble se recogió por filtración para dar 3-(4,9-dioxo-4,9-

dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propionato de 2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-ilmetilo en la forma de un polvo amarillo (438 mg, rendimiento 51%).

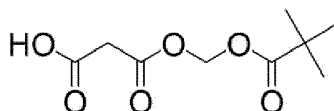
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ:1,22-1,28 (6H, m), 3,63-3,80 (1H, m), 3,95-4,04 (1H, m), 4,05-4,13 (1H, m), 4,15-4,30 (3,8H, m), 6,02 (0,1H, s), 7,75 (0,1H, s), 7,87-7,95 (2H, m), 8,08-8,17 (2,9H, m), 11,70-11,90 (0,1H, br).

5 MS (ESI) m/z: 421 (M+Na)⁺.

Ejemplo 12

2,2-Dimetilpropionato de 3-(4,9-dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propioniloximetilo

(12a) Malonato de mono(2,2-dimetilpropioniloximetilo)



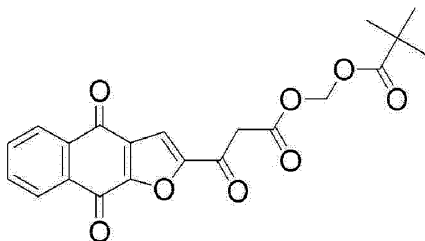
10 Se suspendieron malonato de monobencilo (2,00 g, 10,3 mmol), pivalato de clorometilo (1,55 g, 10,3 mmol), yoduro de sodio (1,54 g, 10,3 mmol) y carbonato de potasio (1,71 g, 12,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml), y la suspensión y agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (n-hexano:acetato de etilo, 9:1→7:3, V/V). El disolvente en la fracción objeto se evaporó a presión reducida para dar malonato de bencilo y 2,2-dimetilpropioniloximetilo en la forma de un aceite incoloro (1,05 g, rendimiento 33%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ:1,16-1,21 (9H, m), 3,47 (2H, s), 5,12-5,18 (2H, m), 5,70-5,82 (2H, m), 7,28-7,40 (5H, m).

20 Se humedeció 10% Pd-C (105 mg) con tolueno (0,2 ml), se añadió una disolución de malonato de bencilo y 2,2-dimetilpropioniloximetilo (1,05 g, 3,41 mmol) en metanol (30 ml), y la mezcla se sometió a hidrogenación catalítica a 0,3 MPa a temperatura ambiente durante 30 min. El material insoluble en la mezcla de reacción se separó por filtración a través de celite, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar malonato de mono(2,2-dimetilpropioniloximetilo) en la forma de un aceite negro pálido (709 mg, rendimiento 95%).

25 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ:1,18-1,23 (9H, m), 3,48 (2H, s), 5,75-5,83 (2H, m).

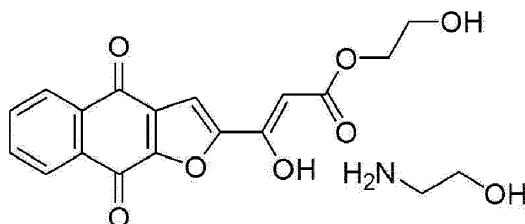
(12b) 2,2-Dimetilpropionato de 3-(4,9-Dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propioniloximetilo



30 El compuesto del Ejemplo 12(12a) (709 mg, 3,25 mmol) se disolvió en acetonitrilo (8,5 ml), se añadieron trietilamina (0,78 ml, 5,6 mmol) y cloruro de magnesio (407 mg, 4,27 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó en una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2,5 h. A la disolución obtenida se le añadieron una disolución del compuesto del Ejemplo 1(1a) (446 mg, 1,71 mmol) en cloruro de metileno (17 ml) y luego trietilamina (0,52 ml, 3,7 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El polvo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo, 6:4→acetato de metilo:cloroformo, 25:75, V/V), y el disolvente en la fracción objeto se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió t-butilmetiléter, y el residuo se recogió por filtración para dar 2,2-dimetilpropionato de 3-(4,9-dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-oxo-propioniloximetilo en la forma de un polvo amarillo (358 mg, rendimiento 53%).

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ:1,12-1,18 (9H, m), 4,31 (1,8H, s), 5,75 (1,8H, m), 5,85 (0,2H, m), 5,99 (0,1H, s), 7,76 (0,1H, s), 7,87-7,96 (2H, m), 8,09-8,18 (2,9H, m), 11,52-11,77 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 421 (M+Na)⁺.

Sal de 3-(4,9-dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-hidroxi-acrilato de 2-hidroxi-etilo y etanolamina



- 5 El compuesto del Ejemplo 5 (1,00 g, 3,05 mmol) se suspendió en acetato de etilo (150 ml), se añadió etanolamina (1,84 ml, 30,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. El material insoluble se recogió por filtración y se lavó sucesivamente con acetato de etilo y etanol para dar sal de 2-hidroxi-etil 3-(4,9-dioxo-4,9-dihidro-nafto[2,3-b]furan-2-il)-3-hidroxi-acrilato etanolamina en la forma de un polvo rojo (1,13 g, rendimiento 95%).

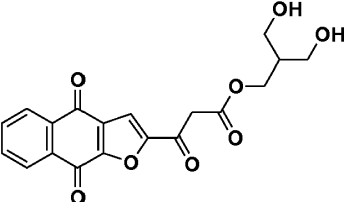
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,82 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,51-3,59 (4H, m), 3,86-3,96 (2H, m), 4,05-4,30 (1H, br), 5,11 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,80-7,98 (2H, m), 8,03-8,18 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 351 (M+Na)⁺.

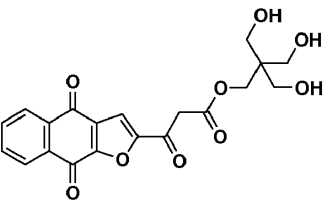
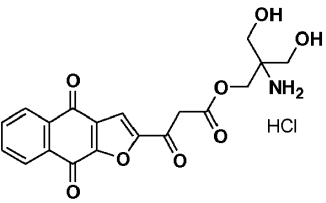
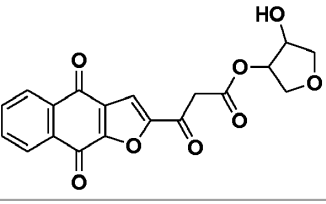
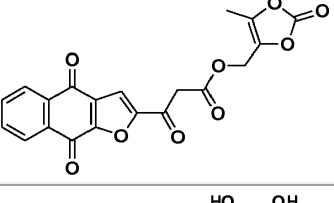
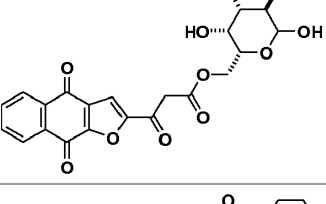
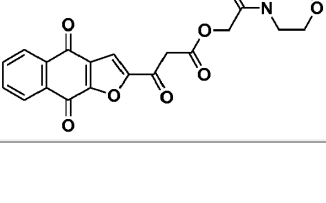
- 10 Los Ejemplos 14 - 154 que se exponen en la siguiente Tabla 1-1 - Tabla 1-23 se sintetizaron de acuerdo con los Ejemplos 1, 6, 7, 11, 12 y 13.

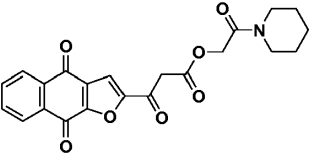
[Tabla 1-1]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 14		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 3,60-3,75 (2H, m), 4,20-4,38 (3,8H, m), 4,47 (1,8H, s), 4,54 (0,2H, s), 5,99-6,04 (0,1H, m), 7,18-7,36 (5H, m), 7,74-7,78 (0,1H, m), 7,89-7,96 (2H, m), 8,11-8,20 (2,9H, m), 11,87-11,92 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 441 [M+Na] ⁺
Ej. 15		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 3,23-3,36 (2H, m), 3,59-3,77 (1H, m), 3,95-4,27 (3,8H, m), 4,43-5,26 (2H, br), 6,01 (0,1H, s), 7,73 (0,1H, s), 7,87-7,98 (2H, m), 8,08-8,18 (2,9H, m), 11,83-11,97 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 381[M+Na] ⁺
Ej. 16		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 3,28-3,40 (2H, m), 3,60-3,77 (1H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,10-4,15 (1H, m), 4,21 (1,8H, s), 4,63 (1H, t, J=5,6 Hz), 4,90 (1H, d, J=5,1 Hz), 6,01 (0,1H, s), 7,73 (0,1H, s), 7,87-7,98 (2H, m), 8,09-8,19 (2,9H, m), 11,80-11,92 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 381 [M+Na] ⁺
Ej. 17		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 3,28-3,40 (2H, m), 3,60-3,77 (1H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,10-4,15 (1H, m), 4,21 (1,8H, s), 4,62 (1H, t, J=5,6 Hz), 4,90 (1H, d, J=5,1 Hz), 6,01 (0,1H, s), 7,73 (0,1H, s), 7,87-7,98 (2H, m), 8,09-8,19 (2,9H, m), 11,80-12,00 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 381 [M+Na] ⁺
Ej. 18		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 3,53 (3H, m), 3,64-3,85 (1H, m), 4,03-4,16 (2H, m), 4,20 (1,8H, s), 4,40-4,73 (3H, m), 5,99 (0,1H, s), 7,72 (0,1H, s), 7,86-7,98 (2H, m), 8,09-8,18 (2,9H, m), 11,70-12,03 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 411 [M+Na] ⁺

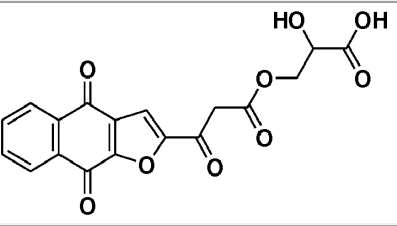
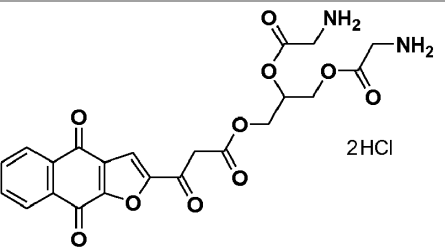
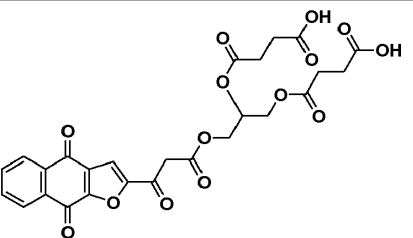
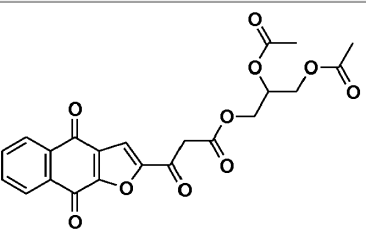
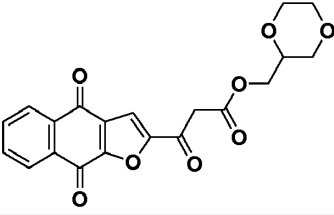
Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 19		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,77-1,88 (1H, m), 3,32-3,56 (4H, m), 4,11 (2H, d, $J=5,9$ Hz), 4,20 (1,8H, s), 4,36-4,67 (2H, br), 5,98 (0,1H, s), 7,70 (0,1H, s), 7,86-7,97 (2H, m), 8,07-8,19 (2,9H, m), 11,78-12,00 (0,1H, br). MS (ESI) m/z : 395 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

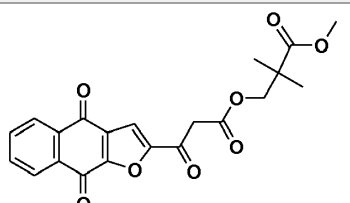
[Tabla 1-2]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 20		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,31-3,48 (6H, m), 4,02 (1,8H, s), 4,13-4,20 (2H, m), 4,27-4,63 (3H, m), 5,94 (0,1H, s), 7,67 (0,1H, s), 7,87-7,96 (2H, m), 8,09-8,18 (2,9H, m), 11,60-12,07 (0,1H, br) . MS (ESI) m/z : 401 $[\text{M-H}]^-$
Ej. 21		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,49-3,64 (4H, m), 4,18-4,33 (3,8H, s), 5,36-5,54 (2H, br), 5,99 (0,1H, s), 7,63 (0,1H, s), 7,88-7,98 (2H, m), 8,00-8,23 (5,9H, m) . MS (ESI) m/z : 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Ej. 22		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,38-3,54 (1H, m), 3,64-3,78 (1H, m), 3,78-3,90 (1H, m), 3,92-4,02 (1H, m), 4,16-4,40 (2,8H, m), 5,10-5,25 (2H, m), 6,04 (0,1H, s), 7,72 (0,1H, s), 7,87-7,96 (2H, m), 8,09-8,17 (2,9H, m), 11,40-12,20 (0,1H, br). MS (ESI) m/z : 393 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
Ej. 23		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,16 (2,7H, s), 2,21 (0,3H, s), 4,28 (1,8H, s), 5,06 (1,8H, s), 5,14 (0,2H, s), 6,01 (0,1H, s), 7,75 (0,1H, s), 7,88-7,96 (2H, m), 8,09-8,16 (2,9H, m), 11,60-11,75 (0,1H, s). MS (ESI) m/z : 419 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
Ej. 24		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,40-4,49 (7,8H, m), 5,07-5,19 (0,8H, m), 5,98-6,03 (0,2H, m), 7,67-7,72 (0,2H, m), 7,93-7,99 (2H, m), 8,12-8,25 (2,8H, m), 12,08 (0,2H, s). MS (ESI) m/z : 469 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
Ej. 25		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,38-3,50 (2H, m), 3,59-3,77 (6H, m), 4,17 (0,4H, s), 4,82 (0,4H, s), 4,88 (1,6H, s), 6,13 (0,8H, s), 7,43 (0,8H, s), 7,73 (0,2H, s), 7,75-7,84 (2H, m), 8,16-8,27 (2H, m), 11,74-11,86 (0,8H, br). MS (ESI) m/z : 434 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

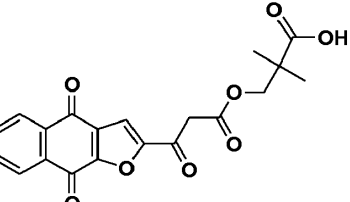
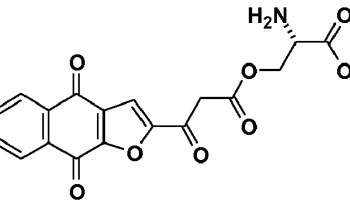
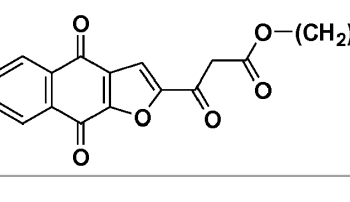
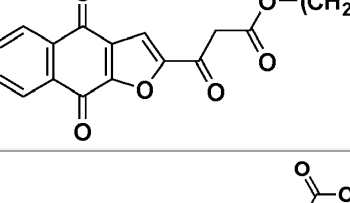
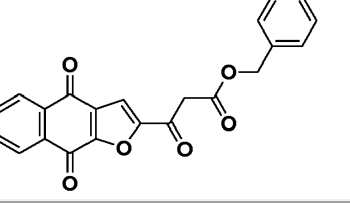
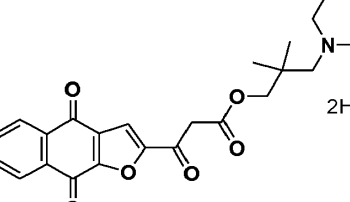
Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 26		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,38-1,64 (6H, m), 3,27-3,40 (4H, m), 4,29 (1,7H, s), 4,86 (1,7H, s), 4,97 (0,3H, s), 6,06 (0,15H, s), 7,76 (0,15H, s), 7,88-7,96 (2H, m), 8,09-8,22 (2,85H, m), 11,73-11,84 (0,15H, br). MS (ESI) m/z: 432 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[Tabla 1-3]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 27		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,70-3,84 (2H, m), 3,89-4,20 (1,8H, m), 4,94-5,08 (1H, m), 5,88-6,01 (0,1H, br), 7,63-7,71 (0,1 H, m), 7,86-7,97 (2H, m), 8,08-8,20 (2,9H, m). MS (ESI) m/z: 395 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
Ej. 28		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,76-3,94 (4H, m), 4,25-4,52 (5,8H, m), 5,32-5,47 (1H, m), 5,99 (0,1H, s), 7,73 (0,1H, s), 7,74-7,85 (2H, m), 8,18-8,28 (2,9H, m), 8,36-8,57 (6H, m), 11,45-11,92 (0,1H, br).
Ej. 29		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,38-2,58 (8H, m), 4,13-4,34 (5,8H, m), 5,13-5,29 (1H, m), 6,01 (0,1H, s), 7,75 (0,1H, s), 7,87-7,97 (2H, m), 8,09-8,19 (2,9H, m), 11,68-11,78 (0,1H, br), 12,03-12,37 (2H, br). MS (ESI) m/z: 581 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
Ej. 30		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,97-2,09 (6H, m), 4,07-4,47 (6H, m), 5,10-5,27 (1H, m), 5,98 (0,1H, s), 7,73 (0,1H, s), 7,88-7,96 (2H, m), 8,10-8,20 (2,9H, m), 11,70-11,80 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 465 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
Ej. 31		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,24-3,84 (7H, m), 4,00-4,20 (2H, m), 4,25 (1,8H, s), 6,03 (0,1H, s), 7,74 (0,1H, s), 7,87-7,96 (2H, m), 8,09-8,17 (2,9H, m), 11,71-11,88 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 407 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 32		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,12 (5,4H, s), 1,22 (0,6H, s), 3,57 (2,7H, s), 3,64 (0,3H, s), 4,13 (1,8H, m), 4,20-4,24 (2H, m), 5,98 (0,1H, s), 7,73 (0,1H, s), 7,87-7,96 (2H, m), 8,09-8,18 (2,9H, m), 11,75-11,88 (0,1H, br) . MS (ESI) m/z: 421 [M+Na] $^+$

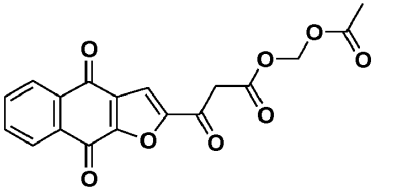
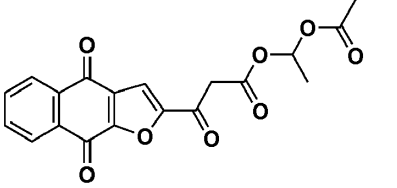
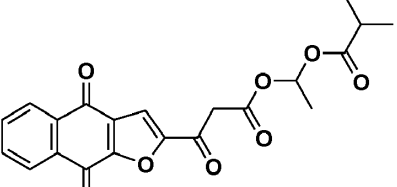
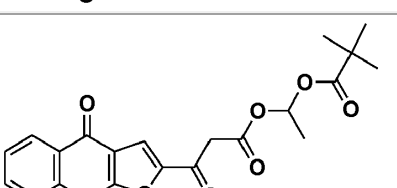
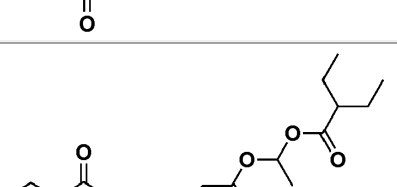
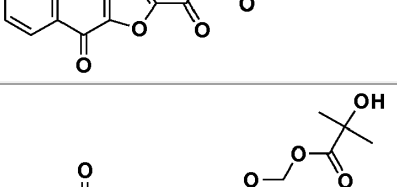
[Tabla 1-4]

Ej. No.	estructura	datos
Ej. 33		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,09 (5,4H, s), 1,19 (0,6H, s), 4,10 (1,8H, s), 4,21 (2H, s), 6,00 (0,1H, s), 7,74 (0,1H, s), 7,87-7,96 (2H, m), 8,09-8,17 (2,9H, m), 12,29-12,44 (0,1H, br) . MS (ESI) m/z: 407 [M+Na] $^+$
Ej. 34		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 +TFA, 400 MHz) δ : 4,19-4,32 (1,8H, m), 4,35-4,52 (2H, m), 4,54-4,63 (1H, m), 5,96 (0,1H, s), 7,66 (0,1H, s), 7,86-7,97 (2H, m), 8,09-8,20 (2,9H, m), 8,42-8,57 (3H, br). MS (ESI) m/z: 372 [M+H] $^+$
Ej. 35		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,11-1,29 (14H, m), 1,40-1,58 (4H, m), 2,16 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,08 (2H, t, J=6,3 Hz), 4,19 (1,8H, s), 5,99 (0,1H, s), 7,72 (0,1H, s), 7,87-7,98 (2H, m), 8,09-8,17 (2,9H, m), 11,83-12,07 (0,1H, s). MS (ESI) m/z: 505 [M+Na] $^+$
Ej. 36		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,24-1,42 (2H, m), 1,43-1,71 (4H, m), 2,13-2,26 (2H, m), 4,01-4,13 (2H, m), 4,21 (1,8H, s), 5,99 (0,1H, s), 7,72 (0,1H, s), 7,87-7,95 (2H, m), 8,09-8,17 (2,9H, m), 11,92-12,00 (1,1H, m). MS (ESI) m/z: 421 [M+H] $^+$
Ej. 37		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 4,10-4,63 (1H, br), 4,96-5,48 (2,5H, br), 7,03-7,28 (0,5H, br), 7,38-7,56 (2H, br), 7,75-8,03 (4H, br), 8,03-8,23 (2,9H, br) . MS (ESI) m/z: 441 [M+Na] $^+$
Ej. 38		$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ : 1,19 (6H, s), 3,36 (2H, s), 3,65-3,77 (8H, m), 4,21 (2H, s), 7,82-7,84 (3H, m), 8,01-8,08 (2H, m). MS (ESI) m/z: 439 [M+H] $^+$

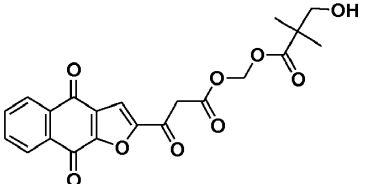
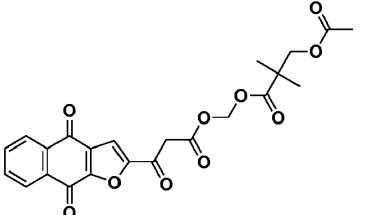
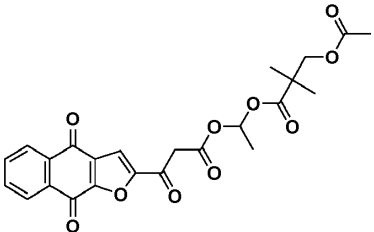
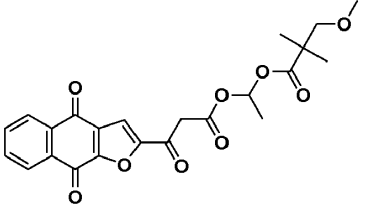
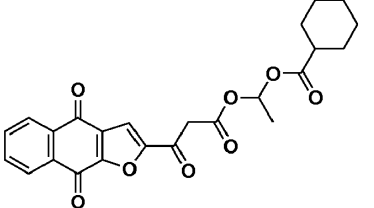
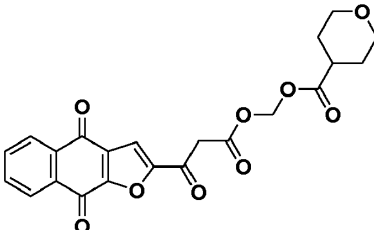
[Tabla 1-5]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 39		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0,77 (4,8H, s), 0,94 (1,2H, s), 2,04 (1,6H, s), 2,23-2,42 (8H, m), 2,75-3,00 (2,4H, m), 3,80-3,94 (2H, m), 4,22 (1,6H, m), 5,03-5,20 (2H, m), 5,55 (0,2H, s), 5,64-5,78 (1H, m), 7,46 (0,2H, s), 7,88-7,98 (2H, m), 8,11-8,20 (2,8H, m). MS (ESI) m/z: 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Ej. 40		$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ : 2,17-2,28 (2H, m), 3,36-3,44 (2H, m), 3,56-3,74 (8H, m), 4,32-4,39 (2H, m), 7,81-7,89 (3H, m), 8,01-8,15 (2H, m). MS (ESI) m/z: 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Ej. 41		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,09 (5,4H, s), 1,16 (0,6H, s), 3,08-3,27 (4H, m), 3,83-4,04 (4H, m), 4,09 (1,8H, s), 4,16 (0,2H, s), 4,31 (1,8H, s), 6,06 (0,1H, s), 7,68 (0,1H, s), 7,89-7,97 (2H, m), 8,11-8,19 (2H, m), 8,21 (0,9H, s), 9,69-9,94 (1H, br), 11,69-11,87 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Ej. 42		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0,89-1,00 (6H, m), 2,37-2,47 (4H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 4,28 (1,8H, s), 4,81 (1,8H, s), 5,08 (0,2H, s), 5,78 (0,1H, s), 7,60 (0,1H, s), 7,85-7,98 (2H, m), 8,08-8,23 (2,9H, m). MS (ESI) m/z: 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Ej. 43		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,80-2,98 (1,8H, m), 3,00-3,07 (0,2H, m), 4,04-4,17 (3H, m), 4,25 (1,8H, s), 4,39-4,48 (1,8H, m), 4,51-4,56 (0,2H, m), 6,05 (0,1H, s), 6,78-6,87 (1,8H, m), 6,93-6,98 (0,2H, m), 7,03-7,09 (1,8H, m), 7,15-7,20 (0,2H, m), 7,76 (0,1H, s), 7,87-7,95 (2H, m), 7,99-8,42 (6H, m), 12,99-14,66 (1H, br). MS (ESI) m/z: 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Ej. 44		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,20 (9H, s), 3,30-3,37 (2H, m), 3,78-3,87 (2H, m), 4,74-4,85 (2H, m), 7,88-7,96 (3H, m), 8,10-8,20 (2H, m).

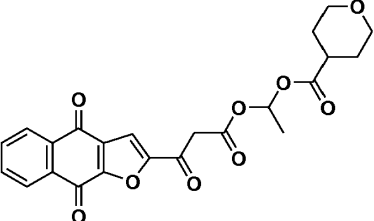
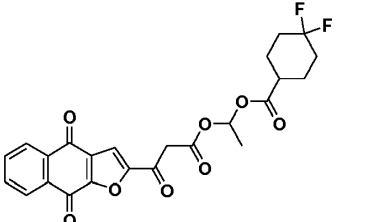
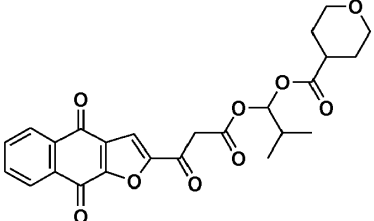
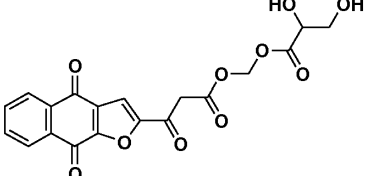
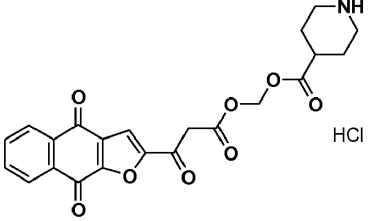
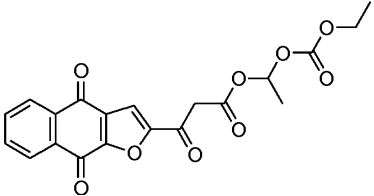
[Tabla 1-6]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 45		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 2,08-2,10 (3H, m), 4,30 (1,7H, s), 5,73-5,81 (2H, m), 5,98 (0,15H, m), 7,89-7,95 (2H, m), 8,11-8,18 (3H, m). MS (ESI) m/z: 379 [M+Na] ⁺
Ej. 46		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 1,44 (2,7H, d, J=5,4 Hz), 1,50 (0,3H, d, J=5,4 Hz), 2,04 (2,7H, s), 2,07 (0,3H, s), 4,20-4,32 (1,8H, m), 5,97 (0,1H, s), 6,79 (0,9H, q, J=5,4 Hz), 6,87-6,93 (0,1H, m), 7,75 (0,1H, s), 7,87-7,95 (2H, m), 8,08-8,17 (2,9H, m), 11,58-11,83 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 393 [M+Na] ⁺
Ej. 47		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 1,02-1,12 (6H, s), 1,44 (2,7H, d, J=5,4 Hz), 1,50 (0,3H, d, J=5,2 Hz), 2,52-2,64 (1H, m), 4,21-4,33 (1,8H, m), 5,98 (0,1H, s), 6,75-6,94 (1H, m), 7,77 (0,1H, s), 7,87-7,96 (2H, m), 8,08-8,18 (2,9H, m), 11,53-11,86 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 421 [M+Na] ⁺
Ej. 48		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 1,09-1,18 (9H, m), 1,38-1,54 (3H, s), 4,27 (1,8H, m), 5,97 (0,1H, s), 6,76 (0,9H, q, J=5,4 Hz), 6,88 (0,1H, q, J=5,4 Hz), 7,76 (0,1H, s), 7,87-7,96 (2H, m), 8,08-8,20 (2,9H, m), 11,55-11,82 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 435 [M+Na] ⁺
Ej. 49		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 0,75-0,88 (6H, m), 1,41-1,55 (7H, m), 2,12-2,25 (1H, m), 4,20-4,31 (1,76H, m), 5,95 (0,12H, s), 6,83 (0,88H, q, J=5,4 Hz), 6,95 (0,12H, q, J=5,4 Hz), 7,76 (0,12H, s), 7,87-7,95 (2H, m), 8,09-8,17 (2,88H, m), 11,56-11,85 (0,12H, br). MS (ESI) m/z: 449 [M+Na] ⁺
Ej. 50		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 1,26-1,33 (6H, m), 4,33 (1,8H, s), 5,43-5,52 (1H, m), 5,78 (1,8H, s), 5,88 (0,2H, s), 5,99 (0,1H, s), 7,78 (0,1H, s), 7,75-7,85 (2H, m), 8,17-8,30 (2,9H, m), 11,60-11,75 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 423 [M+Na] ⁺

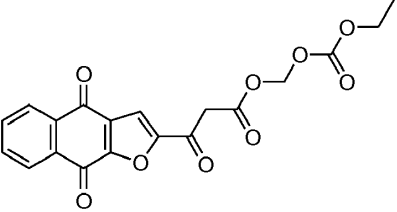
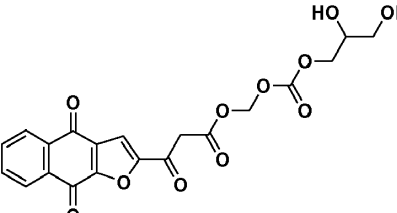
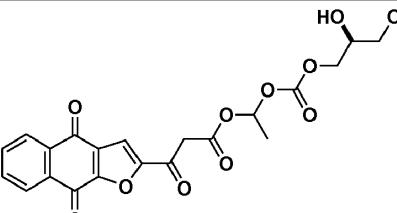
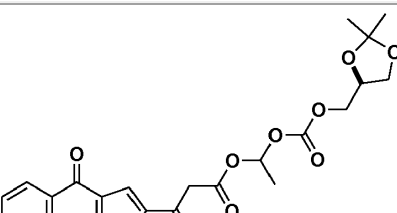
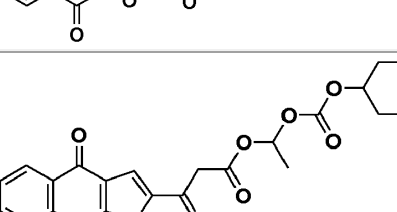
[Tabla 1-7]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 51		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,06-1,09 (6H, m), 3,36-3,44 (2H, s), 4,30 (1,8H, s), 4,89 (1H, t, J=5,4Hz), 5,74 (1,8H, s), 5,83 (0,2H, s), 5,96 (0,1H, s), 7,88-7,96 (2H, m), 8,11-8,18 (3H, m). MS (ESI) m/z: 437 [M+Na] $^+$
Ej. 52		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,11-1,21 (6H, m), 1,95-2,04 (3H, m), 3,98-4,07 (2H, m), 4,32 (1,7H, s), 5,77 (1,7H, s), 5,86 (0,3H, s), 6,00 (0,15H, s), 7,45 (0,15H, s), 7,75-7,84 (2H, m), 8,17-8,27 (2,85H, m), 11,58-11,78 (0,15H, br). MS (ESI) m/z: 479 [M+Na] $^+$
Ej. 53		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,13 (5H, s), 1,17 (1H, m), 1,40-1,52 (3H, m), 1,97 (2,5H, s), 2,00 (0,5H, s), 3,95-4,08 (2H, m), 4,27 (1,8H, m), 5,95 (0,1H, s), 6,78 (0,8H, q, J=5,4 Hz), 6,90 (0,2H, q, J=5,4 Hz), 7,75 (0,1H, s), 7,88-7,97 (2H, m), 8,10-8,19 (2,9H, m), 11,60-11,75 (0,1H, s). MS (ESI) m/z: 493 [M+Na] $^+$
Ej. 54		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,03-1,14 (6H, m), 1,37-1,52 (3H, m), 3,18-3,30 (5H, m), 4,28-4,32 (1,8H, m), 5,98 (0,1H, s), 6,72-6,81 (0,9H, m), 6,83-6,94 (0,1H, m), 7,78 (0,1H, s), 7,87-7,96 (2H, m), 8,09-8,18 (2,9H, m), 11,60-11,80 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 465 [M+Na] $^+$
Ej. 55		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,08-1,85 (13H, m), 2,23-2,38 (1H, m), 4,18-4,29 (1,7H, m), 5,95 (0,15H, s), 6,73-6,94 (1H, m), 7,74 (0,15H, s), 7,85-7,95 (2H, m), 8,07-8,17 (2,85H, m), 11,49-11,82 (0,15H, br). MS (ESI) m/z: 461 [M+Na] $^+$
Ej. 56		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,49-1,65 (2H, m), 1,70-1,83 (2H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 3,28-3,41 (2H, m), 3,73-3,86 (2H, m), 4,32 (1,8H, s), 5,77 (1,8H, s), 5,86 (0,2H, s), 6,00 (0,1H, s), 7,78 (0,1H, s), 7,88-8,02 (2H, m), 8,09-8,22 (2,9H, m), 11,59-11,75 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 449 [M+Na] $^+$

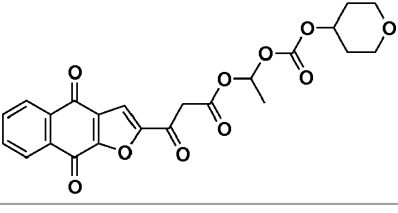
[Tabla 1-8]

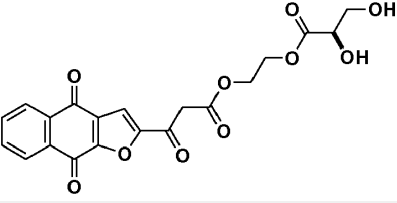
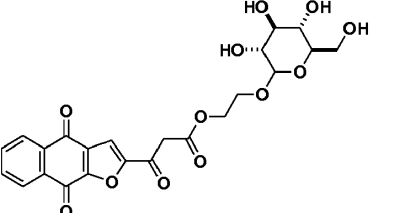
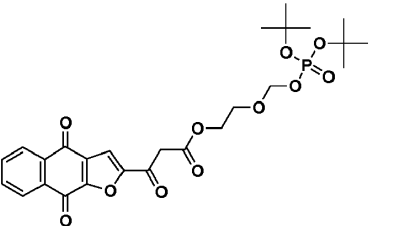
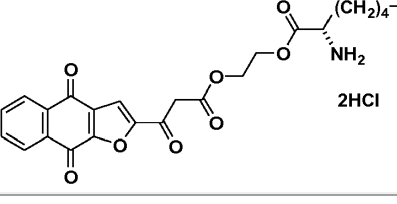
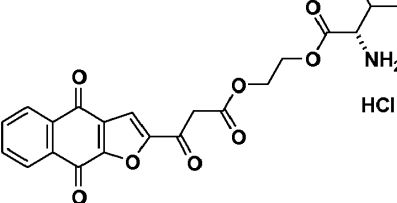
Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 57		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 1,40-1,60 (5H, m), 1,66-1,78 (2H, m), 2,55-2,70 (1H, m), 3,25-3,37 (2H, m), 3,70-3,85 (2H, m), 4,27 (1,8H, s), 5,97 (0,1H, s), 6,80 (0,9H, q, J=5,4 Hz), 6,91 (0,1H, q, J=5,4 Hz), 7,77 (0,1H, s), 7,87-7,96 (2H, m), 8,08-8,20 (2,9H, m), 11,60-11,75 (0,1H, br) . MS (ESI) m/z: 463 [M+Na] ⁺
Ej. 58		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 1,40-1,67 (5H, m), 1,40-1,67 (6H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 4,27 (1,8H, s), 5,95 (0,1H, s), 6,80 (0,9H, d, J=5,4 Hz), 6,91 (0,1H, d, J=5,4 Hz), 7,75 (0,1H, s), 7,88-7,96 (2H, m), 8,08-8,20 (2,9H, m), 12,24-12,32 (0,1H, br) . MS (ESI) m/z: 497 [M+Na] ⁺
Ej. 59		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 0,85-1,00 (6H, m), 1,43-1,60 (2H, m), 1,63-1,80 (2H, m), 1,92-2,04 (1H, m), 2,57-2,69 (1H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,68-3,82 (2H, m), 4,22-4,35 (1,8H, m), 5,96 (0,1H, s), 6,57 (0,9H, d, J=5,1 Hz), 6,69 (0,1H, d, J=5,1 Hz), 7,73 (0,1H, s), 7,85-7,96 (2H, m), 8,08-8,20 (2,9H, m), 11,50-11,80 (0,1H, br) . MS (ESI) m/z: 491 [M+Na] ⁺
Ej. 60		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 3,50-3,62 (2H, m), 4,07-4,17 (1H, m), 4,31 (1,7H, s), 4,84-4,95 (1H, br), 5,57 (1H, d, J=6,1 Hz), 5,74-5,82 (1,7H, m), 5,84-5,92 (0,3H, m), 5,99 (0,15H, s), 7,78 (0,15H, s), 7,87-7,97 (2H, m), 8,08-8,20 (2,85H, m), 11,60-11,75 (0,15H, br) . MS (ESI) m/z: 425 [M+Na] ⁺
Ej. 61		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 1,65-1,80 (2H, m), 1,92-2,03 (2H, m), 2,70-2,82 (1H, m), 2,87-3,02 (2H, m), 3,08-3,26 (2H, m), 4,34 (1,8H, s), 5,78 (1,8H, s), 5,87 (0,2H, s), 5,99 (0,1H, m), 7,79 (0,1H, s), 7,88-7,98 (2H, m), 8,09-8,20 (2,9H, m), 8,53-8,70 (1H, br), 8,80-8,95 (1H, br), 11,47-11,89 (0,1H, br) . MS (ESI) m/z: 426 [M+H] ⁺
Ej. 62		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 1,17-1,24 (3H, m), 1,46-1,54 (3H, m), 4,10-4,22 (2H, m), 4,25-4,34 (1,8H, m), 5,88-5,94 (0,1H, br), 6,65-6,81 (1H, m), 7,69-7,74 (0,1H, br), 7,88-7,97 (2H, m), 8,09-8,18 (2,9H, m) . MS (ESI) m/z: 423 [M+Na] ⁺

[Tabla 1-9]

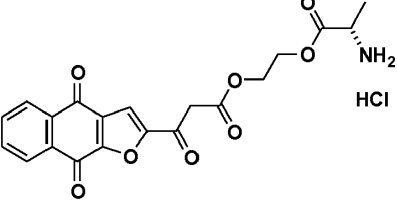
Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 63		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,19-1,26 (3H, m), 4,13-4,23 (2H, m), 4,34 (1,8H, s), 5,73 (1,8H, s), 5,84 (0,2H, s), 6,01 (0,1H, s), 7,78 (0,1H, s), 7,87-7,97 (2H, m), 8,08-8,19 (2,9H, m), 11,53-11,77 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 409 [M+Na] $^+$
Ej. 64		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,27-3,40 (2H, m), 3,62-3,72 (1H, m), 3,98-4,07 (1H, m), 4,14-4,23 (1H, m), 4,19-4,27 (1,6H, m), 4,84-4,94 (1H, br), 5,52-5,62 (1H, br), 5,76 (1,6H, s), 5,85 (0,4H, s), 6,00 (0,2H, s), 7,78 (0,2H, s), 7,87-7,97 (2H, m), 8,09-8,20 (2,8H, m), 11,50-11,82 (0,2H, br). MS (ESI) m/z: 455 [M+Na] $^+$
Ej. 65		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,42-1,56 (3H, m), 3,20-3,40 (2H, s), 3,59-3,71 (1H, m), 3,92-4,07 (1H, m), 4,09-4,20 (1H, m), 4,24-4,36 (1,8H, m), 4,61-4,75 (1H, br), 4,95-5,05 (1H, br), 5,98 (0,1H, m), 6,65-6,85 (1H, m), 7,76 (0,1H, s), 7,87-7,97 (2H, m), 8,09-8,19 (2,9H, m), 11,20-11,66 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 469 [M+Na] $^+$
Ej. 66		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,22-1,33 (6H, m), 1,48 (2,55H, d, J=5,4 Hz), 1,54 (0,45H, d, J=5,1 Hz), 3,61-3,71 (1H, m), 3,97-4,13 (2H, m), 4,16-4,35 (3,7H, m), 5,97-6,01 (0,15H, m), 6,70 (0,85H, q, J=5,4 Hz), 6,78-6,85 (0,15H, m), 7,77 (0,15H, s), 7,88-7,96 (2H, m), 8,09-8,18 (2,85H, m), 11,52-11,83 (0,15H, br). MS (ESI) m/z: 509 [M+Na] $^+$
Ej. 67		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,12-1,40 (6H, m), 1,46 (2,7H, d, J=5,1 Hz), 1,53 (0,3H, d, J=5,4 Hz), 1,56-1,67 (2H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 4,21-4,33 (1,8H, m), 4,46-4,62 (1H, m), 5,99 (0,1H, m), 6,82 (0,9H, q, J=5,1 Hz), 6,75-6,83 (0,1H, m), 7,77 (0,1H, s), 7,88-7,96 (2H, m), 8,07-8,17 (2,9H, m), 11,60-11,75 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 477 [M+Na] $^+$

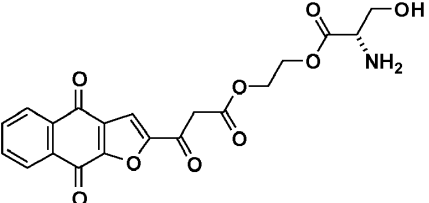
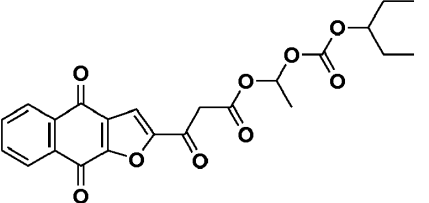
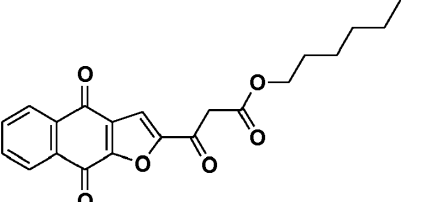
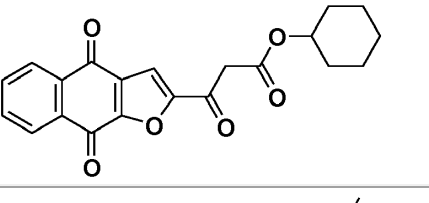
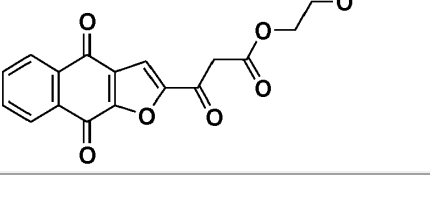
[Tabla 1-10]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 68		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,43-1,62 (5H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 3,35-3,48 (2H, m), 3,68-3,80 (2H, m), 4,25 (0,9H, d, J=16,6 Hz), 4,30 (0,9H, d, J=16,6 Hz), 4,64-4,84 (1H, m), 5,99 (0,1H, s), 6,69 (0,9H, q, J=5,4 Hz), 6,80 (0,1H, q, J=5,4 Hz), 7,77 (0,1H, s), 7,85-7,97 (2H, m), 8,07-8,20 (2,9H, m), 11,60-11,75 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 479 [M+Na] $^+$

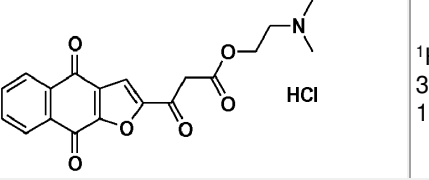
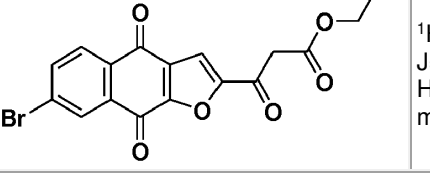
Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 69		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,48-3,63 (2H, m), 4,00-4,12 (1H, m), 4,20-4,45 (5,8H, m), 4,60-5,00 (1H, br), 5,10-5,60 (1H, br), 6,00 (0,1H, s), 7,74 (0,1H, s), 7,75-7,84 (2H, m), 8,17-8,26 (2,9H, m), 11,74-11,86 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 439 [M+Na] $^+$
Ej. 70		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 +D $_2$ O, 400 MHz) δ : 3,25-3,46 (3H, m), 3,53-4,20 (6H, m), 4,28-4,79 (2,5H, m), 4,81-4,85 (0,5H, m), 5,95-6,01 (0,5H, s), 7,49-7,53 (0,5H, m), 7,86-7,96 (2,5H, m), 8,13-8,24 (2H, m). MS (ESI) m/z: 513 [M+Na] $^+$
Ej. 71		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,37 (18H, s), 3,97-4,06 (1,8H, m), 4,08-4,15 (0,2H, m), 4,22 (1,9H, s), 4,25-4,30 (1,8H, m), 4,34-4,41 (0,2H, m), 5,95 (0,1H, s), 7,86-7,95 (2H, m), 8,08-8,18 (3H, m). MS (ESI) m/z: 543 [M+Na] $^+$
Ej. 72		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,33-1,64 (4H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 2,72-2,82 (2H, m), 3,96-4,05 (1H, m), 4,27 (1,8H, s), 4,33-4,43 (4H, m), 5,86 (0,1H, s), 7,67 (0,1H, s), 7,80-8,75 (10,9H, m), 11,77-11,83 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 457 [M+H] $^+$
Ej. 73		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0,92-1,03 (6H, m), 2,08-2,22 (1H, m), 3,92 (0,9H, m), 3,97 (0,1H, m), 4,23 (1,8H, s), 4,31-4,60 (4H, m), 5,93 (0,1H, s), 7,74 (0,1H, s), 7,88-7,96 (2H, m), 8,10-8,19 (2,9H, m), 8,24-8,60 (3H, br), 11,83-12,02 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 428 [M+H] $^+$

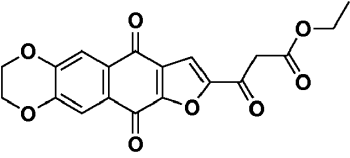
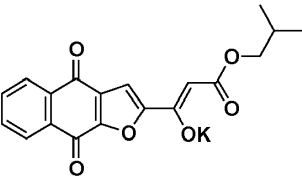
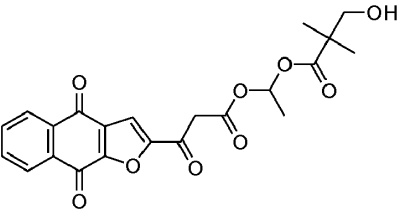
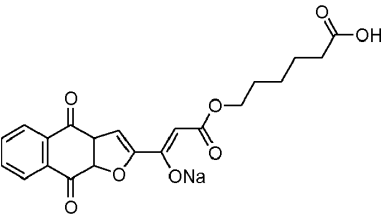
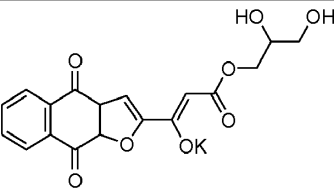
[Tabla 1-11]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 74		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,38-1,46 (3H, m), 4,02-4,15 (1H, m), 4,27 (1,8H, s), 4,31-4,50 (4H, m), 5,98 (0,1H, s), 7,74 (0,1H, s), 7,88-7,96 (2H, m), 8,09-8,19 (2,9H, m), 8,42-8,73 (3H, br). MS (ESI) m/z: 400 [M+H] $^+$

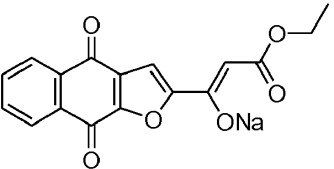
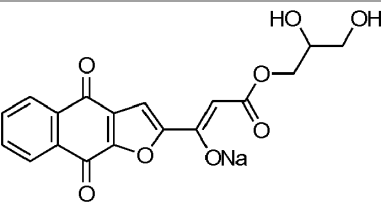
Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 75		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,75-3,88 (2H, m), 4,10-4,21 (1H, m), 4,25 (1,8H, s), 4,30-4,50 (4H, m), 5,53-5,62 (1H, br), 5,98 (0,1H, s), 7,74 (0,1H, s), 7,75-7,84 (2H, m), 8,17-8,27 (2,9H, m), 8,30-8,60 (3H, br). MS (ESI) m/z: 416 [M+H] $^+$
Ej. 76		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0,77-0,88 (6H, m), 1,44-1,63 (7H, m), 4,22-4,34 (1,8H, m), 4,44-4,57 (1H, m), 5,99 (0,1H, s), 6,69 (0,9H, q, J=5,4 Hz), 6,76-6,82 (0,1H, m), 7,77 (0,1H, s), 7,88-7,95 (2H, m), 8,09-8,18 (2,9H, m), 11,59-11,87 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 465 [M+Na] $^+$
Ej. 77		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0,77-0,92 (3H, m), 1,16-1,41 (6H, m), 1,49-1,71 (2H, m), 4,09 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,21 (1,8H, m), 6,01 (0,1H, s), 7,74 (0,1H, s), 7,88-7,97 (2H, m), 8,09-8,18 (2,9H, m), 11,93-12,02 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 391 [M+Na] $^+$
Ej. 78		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,15-1,49 (6H, m), 1,56-1,93 (4H, m), 4,18 (1,8H, m), 4,70-4,90 (1H, m), 6,00 (0,1H, s), 7,74 (0,1H, s), 7,87-7,96 (2H, m), 8,09-8,18 (2,9H, m), 12,04-12,10 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 389 [M+Na] $^+$
Ej. 79		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,24 (2,7H, s), 3,29 (0,3H, s), 3,50-3,55 (1,8H, m), 3,58-3,63 (0,2H, m), 4,20-4,25 (3,6H, m), 4,30-4,35 (0,2H, m), 6,04 (0,1H, s), 7,76 (0,1H, s), 7,88-7,95 (2H, m), 8,09-8,17 (2,9H, m), 11,84-11,98 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 365 [M+Na] $^+$

[Tabla 1-12]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 80		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,86 (6H, s), 3,30-3,37 (2H, m), 3,48-3,58 (2H, m), 4,64-4,73 (2H, m), 7,89-7,97 (2H, m), 8,10-8,20 (3H, m), 10,39-10,56 (1H, br). MS (ESI) m/z: 355 [M+H] $^+$
Ej. 81		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,20 (2,7H, t, J=7,1 Hz), 1,28 (0,3H, t, J=7,1 Hz), 4,14 (1,7H, q, J=7,1 Hz), 4,20 (1,8H, s), 4,25 (0,2H, q, J=7,1 Hz), 6,01 (0,1H, s), 7,77 (0,1H, s), 7,99-8,07 (1H, m), 8,08-8,23 (2,9H, m). MS (ESI) m/z: 393 [M+H] $^+$

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 82		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,20 (2,7H, t, J=7,1 Hz), 1,27 (0,3H, t, J=7,1 Hz), 4,10-4,28 (3,8H, m), 4,42 (4H, s), 5,97 (0,1H, s), 7,46-7,55 (2H, m), 7,68 (0,1H, s), 8,10 (0,9H, s). MS (ESI) m/z: 493 [M+Na] $^+$
Ej. 83		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0,82-0,96 (6H, m), 1,73-1,90 (1H, m), 3,62 (2H, d, J=6,6 Hz), 5,01 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,80-7,93 (2H, m), 8,03-8,17 (2H, s). MS (ESI) m/z: 363 [M+Na] $^+$
Ej. 84		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,03 (2,7H, s), 1,04 (0,3H, s), 1,08 (0,3H, s), 1,43 (2,7H, d, J=5,4 Hz), 1,49 (0,3H, d, J=5,4 Hz), 3,29-3,44 (2H, m), 4,21-4,31 (1,8H, m), 4,84 (1H, t, J=5,4 Hz), 5,94 (0,1H, s), 6,76 (0,9H, q, J=5,4 Hz), 6,96 (0,1H, q, J=5,4 Hz), 7,74 (0,1H, s), 7,87-7,97 (2H, m), 8,10-8,18 (2,9H, m), 11,65-11,80 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 451 [M+Na] $^+$
Ej. 85		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,27-1,39 (2H, m), 1,45-1,60 (4H, m), 2,20 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,80-3,93 (2H, br), 5,10 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,82-7,90 (2H, m), 8,03-8,13 (2H, m), 9,50-14,63 (1H, m). MS (ESI) m/z: 419 [M-H] $^-$
Ej. 86		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,23-3,48 (2H, m), 3,55-3,67 (1H, m), 3,72-3,93 (2H, m), 4,68-5,05 (3H, m), 6,96-7,04 (1H, br), 7,78-7,93 (2H, m), 8,00-8,16 (2H, m). MS (ESI) m/z: 381 [M+Na] $^+$

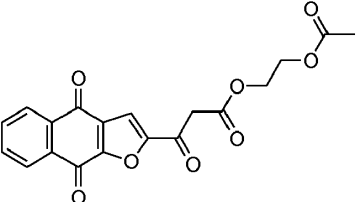
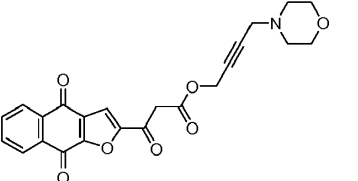
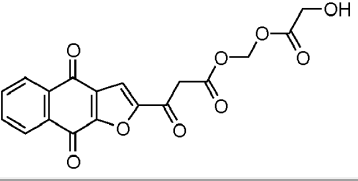
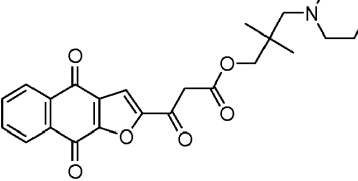
[Tabla 1-13]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 87		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,16 (3H, t, J=7,0 Hz), 3,93 (2H, q, J=7,0 Hz), 5,11 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,80-7,91 (2H, m), 8,03-8,12 (2H, m). MS (ESI) m/z: 335 [M+Na] $^+$
Ej. 88		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,35-3,41 (2H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 3,81-3,90 (2H, m), 4,66-4,86 (2H, br), 5,11 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,76-7,95 (2H, m), 8,02-8,16 (2H, m). MS (ESI) m/z: 381 [M+Na] $^+$

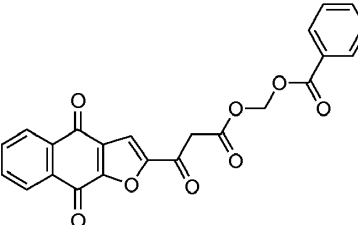
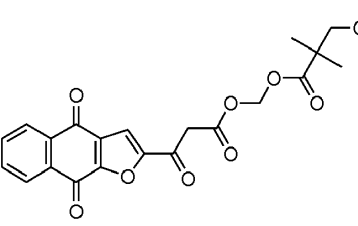
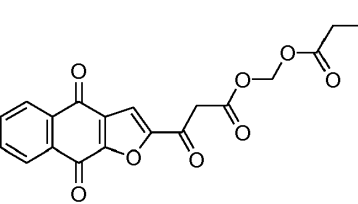
Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 89		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,27 (3H, s), 3,47-3,53 (2H, m), 3,98-4,06 (2H, m), 5,12 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,88-7,95 (2H, m), 8,01-8,17 (2H, m). MS (ESI) m/z: 365 [M+Na] $^+$
Ej. 90		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 4,22-4,63 (5,8H, m), 4,99-5,15 (1H, m), 6,02 (0,1H, s), 7,78 (0,1H, s), 7,88-7,96 (2H, m), 8,09-8,20 (2,9H, m), 11,66-11,78 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 407 [M+Na] $^+$
Ej. 91		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,21-1,27 (3H, m), 4,17-4,28 (3,8H, m), 4,48-4,61 (3H, m), 5,91 (0,1H, s), 7,69 (0,1H, s), 7,90-7,96 (2H, m), 8,11-8,20 (2,9H, m), 8,55-9,10 (3H, br). MS (ESI) m/z: 400 [M+H] $^+$
Ej. 92		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,07 (2,7H, t, J=7,1 Hz), 1,12 (0,3H, t, J=7,1 Hz), 3,42 (1,8H, q, J=7,1 Hz), 3,49 (0,2H, q, J=7,1 Hz), 3,52-3,58 (1,8H, m), 3,60-3,65 (0,2H, m), 4,17-4,25 (3,6H, m), 4,29-4,34 (0,2H, m), 6,04 (0,1H, s), 7,76 (0,1H, s), 7,87-7,95 (2H, m), 8,10-8,18 (2,9H, m), 11,85-11,95 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 379 [M+Na] $^+$

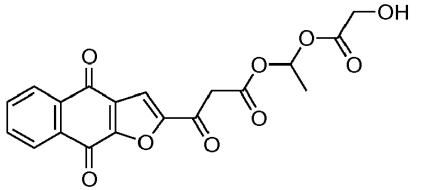
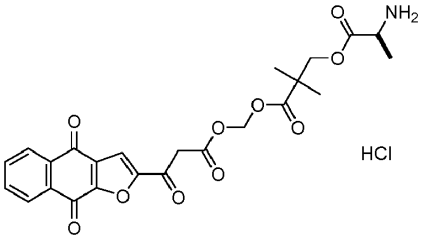
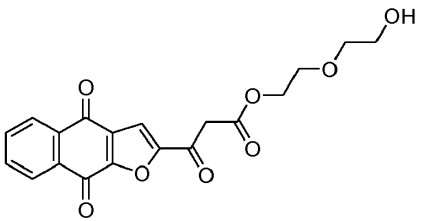
[Tabla 1-14]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 93		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,24 (6H, t, J=7,12 Hz), 3,02-3,25 (4H, m), 4,14-4,22 (2H, m), 4,32 (1,8H, s), 4,92 (1,8H, s), 5,01 (0,2H, s), 6,02 (0,1H, s), 7,79 (0,1H, s), 7,89-7,98 (2H, m), 8,10-8,22 (2,9H, m), 10,70-11,30 (1H, br). MS (ESI) m/z: 408 [M+H] $^+$
Ej. 94		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,80-2,85 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,46-3,58 (4H, m), 3,95-4,03 (1,6H, m), 4,17-4,28 (0,4H, m), 5,00-5,15 (2H, m), 7,00-7,40 (3H, m), 7,82-7,97 (2H, m), 8,05-8,18 (2H, m). MS (ESI) m/z: 365 [M+Na] $^+$
Ej. 95		$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ : 2,94-3,02 (2H, m), 3,49-3,63 (2H, m), 3,63-3,71 (2H, m), 3,85-4,08 (3H, m), 6,80-6,88 (1H, m), 7,51-7,64 (1H, m), 7,70-7,82 (1H, m). MS (ESI) m/z: 381 [M+Na] $^+$

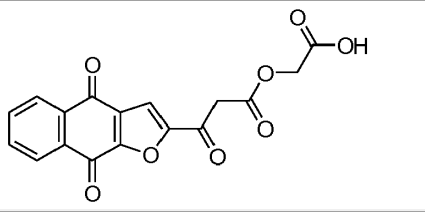
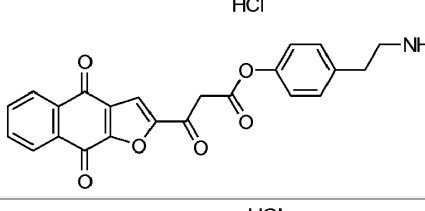
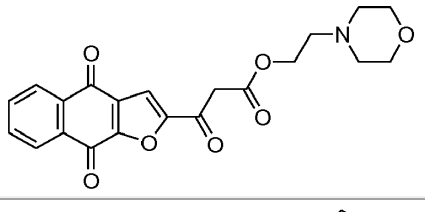
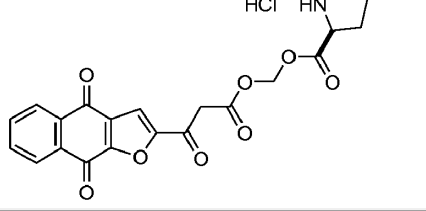
Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 96		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,00 (2,7H, s), 2,05 (0,3H, s), 4,19-4,21 (2H, m), 4,24 (1,8H, m), 4,28-4,32 (2H, m), 6,02 (0,1H, s), 7,76 (0,1H, s), 7,90-7,95 (2H, m), 8,13-8,16 (2,9H, m), 11,81 (0,1H, s). MS (ESI) m/z :393 [M+Na] $^+$
Ej. 97		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,37-2,45 (4H, m), 3,28-3,31 (2H, m), 3,52-3,60 (4H, m), 4,29 (1,8H, s), 4,82-4,84 (1,8H, m), 4,90-4,94 (0,2H, m), 6,01 (0,1H, s), 7,75 (0,1H, s), 7,89-7,95 (2H, m), 8,10-8,19 (2,9H, m). MS (ESI) m/z: 422 [M+H] $^+$
Ej. 98		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 4,07 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,32 (1,6H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 5,76-5,91 (2,2H, m), 7,75 (0,2H, s), 7,85-7,97 (2H, m), 8,07-8,22 (2,8H, m). MS (ESI) m/z: 395 [M+Na] $^+$
Ej. 99		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0,80 (5,4H, s), 0,93 (0,6H, s), 2,05 (1,8H, s), 2,31-2,41 (3,8H, m), 2,56-2,62 (0,4H, m), 3,46-3,53 (3,6H, m), 3,60-3,66 (0,4H, m), 3,88 (1,8H, s), 3,97 (0,2H, s), 4,23 (1,8H, s), 5,82 (0,1H, s), 7,61 (0,1H, s), 7,88-7,98 (2H, m), 8,10-8,22 (2,9H, m). MS (ESI) m/z: 440 [M+H] $^+$

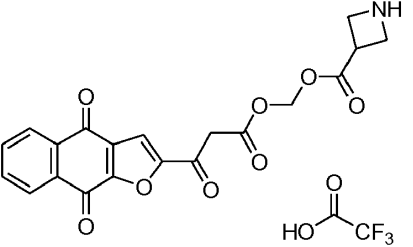
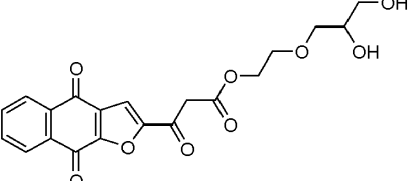
[Tabla 1-15]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 100		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 4,34 (1,8H, s), 6,00 (1,8H, s), 6,03 (0,1H, s), 6,10 (0,2H, s), 7,45-7,51 (1,8H, m), 7,54-7,59 (0,2H, m), 7,60-7,65 (0,9H, m), 7,68-7,74 (0,1H, m), 7,78 (0,1H, s), 7,88-8,02 (4H, m), 8,09-8,15 (2,9H, m), 11,61-11,74 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 441 [M+Na] $^+$
Ej. 101		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,10, 1,12 (total 6H, s, s), 3,20, 3,20 (total 3H, s, s), 4,31 (1,8H, s), 5,75 (1,8H, s), 5,84 (0,2H, s), 5,99 (0,1H, s), 7,78 (0,1H, s), 7,88-7,96 (2H, m), 8,11-8,18 (2,9H, m), 11,50-11,90 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 451 [M+Na] $^+$
Ej. 102		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,48-2,55 (2H, m), 3,60-3,67 (2H, m), 4,31 (1,8H, s), 5,75 (1,8H, s), 5,85 (0,1H, s), 6,00 (0,1H, s), 7,79 (0,1H, s), 7,88-7,95 (2H, m), 8,09-8,17 (2,9H, m), 11,61-11,74 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 409 [M+Na] $^+$

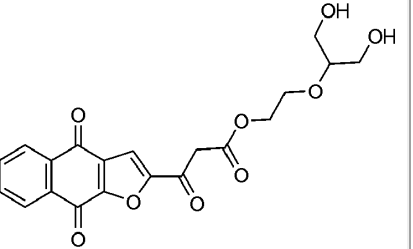
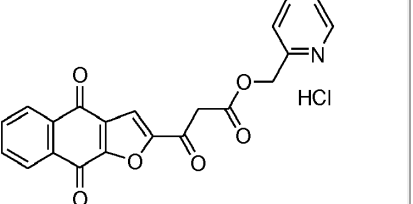
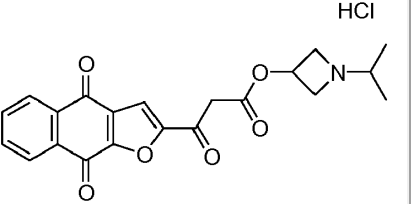
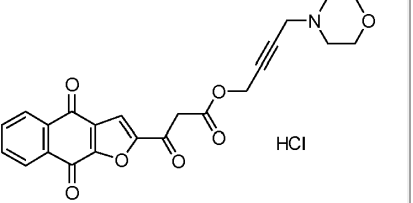
Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 103		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,45 (2,4H, d, $J=5,4$ Hz), 1,51 (0,6H, d, $J=5,4$ Hz), 3,95-4,10 (2H, m), 4,21-4,32 (1,6H, m), 5,46 (1H, d, $J=6,4$ Hz), 5,97 (0,2H, s), 6,85 (0,8H, q, $J=5,4$ Hz), 6,96 (0,1H, q, $J=5,4$ Hz), 7,77 (0,2H, s), 7,88-7,96 (2H, m), 8,10-8,19 (2,8H, m), 11,65-11,97 (0,1H, br). MS (ESI) m/z : 409 [M+Na] $^+$
Ej. 104		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,19 (3H, s), 1,21 (3H, s), 1,37 (3H, d, $J=7,1$ Hz), 4,07-4,17 (2H, m), 4,27-4,30 (1H, m), 4,33 (1,8H, s), 5,78 (1,8H, s), 5,85-5,90 (0,3H, m), 7,66-7,78 (0,1H, m), 7,88-7,98 (2H, m), 8,12-8,20 (2,9H, m), 8,30-8,45 (3H, m). MS (ESI) m/z : 486 [M+H] $^+$
Ej. 105		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,39-3,53 (4H, m), 3,59-3,72 (2H, m), 4,20-4,34 (3,8H, s), 4,57 (1H, t, $J=5,2$ Hz), 6,03 (0,1H, s), 7,76 (0,1H, s), 7,88-7,95 (2H, m), 8,10-8,17 (2,9H, m), 11,89-11,94 (0,1H, br). MS (ESI) m/z :495 [M+Na] $^+$

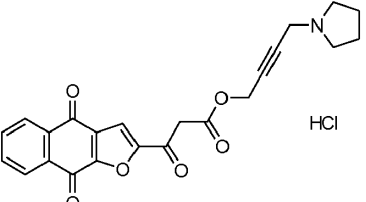
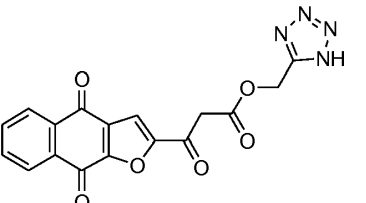
[Tabla 1-16]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 106		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 4,31 (1,8H, s), 4,65 (1,8H, s), 4,72 (0,2H, s), 6,04 (0,1H, s), 7,76 (0,1H, s), 7,88-7,95 (2H, m), 8,10-8,19 (2,9H, m). MS (ESI) m/z : 341 [M-H] $^-$
Ej. 107		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,84-2,93 (2H, m), 2,98-3,09 (2H, m), 4,49 (1,8H, s), 6,19 (0,1H, s), 7,10-7,22 (2H, m), 7,29-7,37 (2H, m), 7,81 (0,1H, s), 7,87-7,98 (5H, m), 8,11-8,19 (2H, m), 8,23 (1H, s). MS (ESI) m/z : 404 [M+H] $^+$
Ej. 108		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,04-3,18 (2H, m), 3,38-3,48 (4H, m), 3,72-3,84 (2H, m), 3,87-3,99 (2H, m), 4,30 (1,8H, s), 4,45-4,51 (1,8H, m), 4,57-4,64 (0,2H, m), 6,01 (0,1H, s), 7,70 (0,1H, s), 7,88-7,96 (2H, m), 8,10-8,18 (2H, m), 8,20 (0,9H, s), 10,80-11,05 (1H, br). MS (ESI) m/z :398 [M+H] $^+$
Ej. 109		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,85-2,07 (3H, m), 2,22-2,34 (1H, m), 3,15-3,26 (2H, m), 4,36 (1,8H, s), 4,42-4,52 (1H, m), 5,80-5,97 (2H, m), 5,98 (0,1H, s), 7,80 (0,1H, s), 7,88-7,97 (2H, m), 8,08-8,23 (2,9H, m), 8,80-9,40 (1H, br), 9,70-10,50 (1H, br). MS (ESI) m/z : 412 [M+H] $^+$

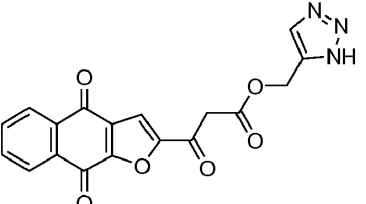
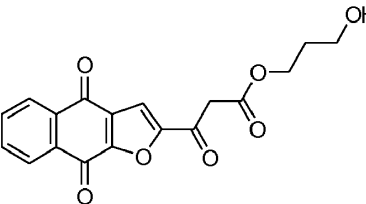
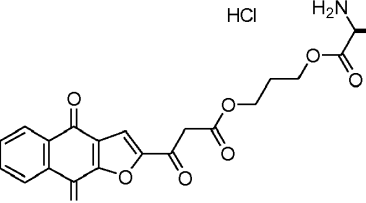
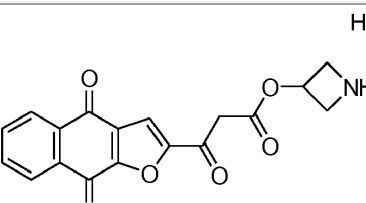
Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 110		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 3,76-3,85 (1H, m), 4,05-4,20 (4H, m), 4,34 (1,8H, s), 5,82 (1,6H, s), 5,90 (0,4H, s), 5,97 (0,1H, s), 7,78 (0,1H, s), 7,88-7,97 (2H, m), 8,10-8,20 (2,9H, m), 8,70-8,90 (2H, br). MS (ESI) m/z: 398 [M+H] ⁺
Ej. 111		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 3,25-3,72 (7H, m), 4,20-4,27 (3,8H, m), 4,44 (1H, t, J=5,6Hz), 4,61 (1H, d, J=4,9 Hz), 6,00 (0,1H, s), 7,74 (0,1H, s), 7,88-7,97 (2H, m), 8,10-8,18 (2,9H, m), 11,85-11,95 (0,1H, br). MS (ESI) m/z: 425 [M+Na] ⁺

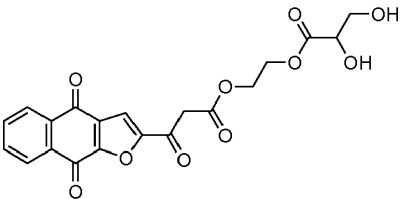
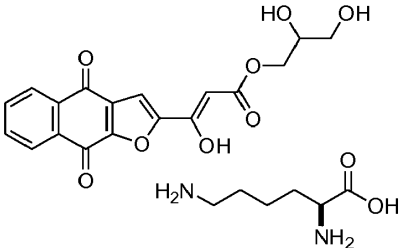
[Tabla 1-17]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 112		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 3,25-3,48 (5H, m), 3,68-3,77 (1,8H, m), 3,78-3,83 (0,2H, m), 4,17-4,26 (3,6H, m), 4,27-4,32 (0,2H, m), 4,47 (2H, t, J=5,4 Hz), 5,96 (0,1H, s), 7,70 (0,1H, s), 7,87-7,97 (2H, m), 8,10-8,18 (2,9H, m). MS (ESI) m/z: 425 [M+Na] ⁺
Ej. 113		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 4,36 (1,8H, s), 5,30 (1,8H, s), 5,40 (0,2H, s), 6,12 (0,1H, s), 7,41-7,62 (2H, m), 7,76 (0,1H, s), 7,89-7,99 (3H, m), 8,11-8,21 (2,9H, m), 8,58-8,65 (1H, m). MS (ESI) m/z: 398 [M+Na] ⁺
Ej. 114		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 1,11-1,18 (6H, m), 3,38-3,51 (1H, m), 4,07-4,25 (2H, m), 4,30 (1,8H, s), 4,36-4,50 (2H, m), 5,12-5,31 (1H, br), 5,99 (0,1H, s), 7,79 (0,1H, s), 7,87-7,97 (2H, m), 8,08-8,21 (2,9H, m), 10,80-11,25 (1H, br). MS (ESI) m/z: 382 [M+H] ⁺
Ej. 115		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 2,93-3,22 (4H, m), 3,62-4,08 (4H, m), 4,10-4,27 (2H, br), 4,32 (1,8H, s), 4,93 (1,8H, m), 5,02 (0,2H, m), 6,02 (0,1H, s), 7,78 (0,1H, s), 7,89-7,97 (2H, m), 8,10-8,21 (2,9H, m), 11,15-11,80 (1H, br). MS (ESI) m/z: 422 [M+H] ⁺

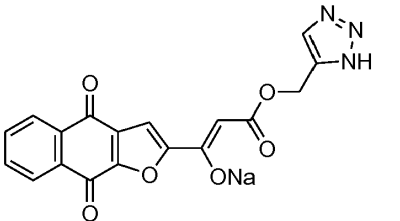
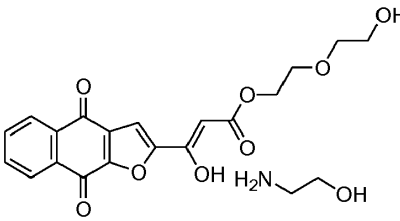
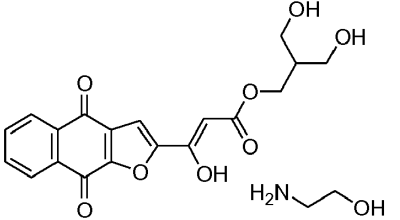
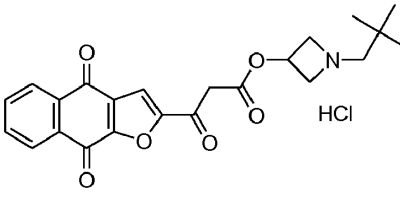
Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 116		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,87-2,07 (4H, m), 2,97-3,57 (4H, m), 4,19-4,27 (2H, m), 4,32 (1,8H, s), 4,92 (1,8H, m), 5,00 (0,2H, m), 6,02 (0,1H, s), 7,79 (0,1H, s), 7,90-7,99 (2H, m), 8,11-8,23 (2,9H, m), 10,96-11,42 (1H, br) . MS (ESI) m/z: 406 [M+H] $^+$
Ej. 117		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 4,33 (1,8H, s), 5,51 (1,8H, s), 5,59 (0,2H, s), 6,06 (0,1H, s), 7,76 (0,1H, s), 7,89-7,96 (2H, m), 8,10-8,19 (2,9H, m) . MS (ESI) m/z: 365 [M-H]

[Tabla 1-18]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 118		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 4,26 (1,8H, s), 5,26 (1,8H, s), 5,36 (0,2H, s), 6,02 (0,1H, s), 7,75 (0,1H, s), 7,88-7,95 (2,9H, m), 7,98 (0,1H, s), 8,10-8,18 (2,9H, m) . MS (ESI) m/z: 366 [M+H] $^+$
Ej. 119		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,69-1,82 (2H, m), 3,40-3,53 (2H, m), 4,14-4,17 (1,8H, m), 4,20 (1,8H, s), 4,25-4,28 (0,2H, m), 4,51 (1H, t, J=5,1Hz), 5,98 (0,1H, s), 7,72 (0,1H, s), 7,88-7,98 (2H, m), 8,10-8,19 (2,9H, m) . MS (ESI) m/z: 365 [M+Na] $^+$
Ej. 120		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0,93-1,01 (6H, m), 1,93-2,07 (2H, m), 2,10-2,26 (1H, m), 3,84-3,94 (1H, m), 4,19-4,31 (5,8H, m), 6,01 (0,1H, s), 7,74 (0,1H, s), 7,90-7,98 (2H, m), 8,12-8,20 (2,9H, m), 8,38-8,63 (3H, m) . MS (ESI) m/z: 442 [M+H] $^+$
Ej. 121		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,95-4,13 (2H, m), 4,26-4,35 (3,8H, m), 5,25-5,38 (1H, m), 5,99 (0,1H, s), 7,78 (0,1H, s), 7,88-7,99 (2H, m), 8,10-8,23 (2,9H, m), 8,70-9,30 (2H, br) . MS (ESI) m/z: 340 [M+H] $^+$

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 122		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,46-3,62 (2H, m), 4,00-4,12 (1H, m), 4,21-4,43 (5,8H, m), 4,80 (1H, t, $J=5,9$ Hz), 5,37 (0,9H, d, $J=6,1$ Hz), 5,44 (0,1H, d, $J=6,1$ Hz), 6,00 (0,1H, s), 7,75 (0,1H, s), 7,88-7,97 (2H, m), 8,10-8,18 (2,9H, m). MS (ESI) m/z : 439 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
Ej. 123		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,22-1,42 (2H, m), 1,53-1,62 (2H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 2,87 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 3,48-3,69 (3H, m), 3,83-3,98 (2H, m), 4,03 (1H, dd, $J=11,5, 3,7$ Hz), 6,79-6,84 (1H, m), 7,51-7,60 (2H, m), 7,68-7,80 (2,0H). MS (ESI) m/z : 357 $[\text{M-H}]^-$, 381 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

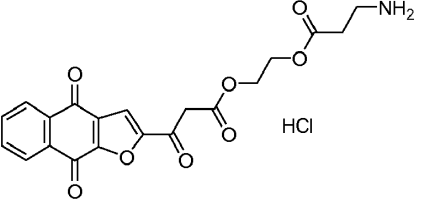
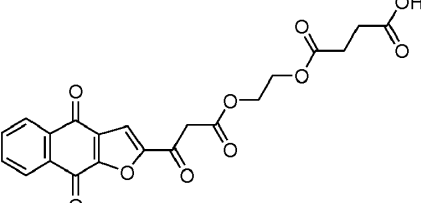
[Tabla 1-19]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 124		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5,00 (2H, s), 5,12 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,80-7,90 (2H, m), 8,10-8,18 (2H, m). MS (ESI) m/z : 388 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
Ej. 125		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,82 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 3,46-3,66 (8H, m), 3,96-4,04 (2H, m), 4,17-4,32 (1H, br), 5,07 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,81-7,95 (2H, m), 8,04-8,20 (2H, m). MS (ESI) m/z : 395 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
Ej. 126		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,75-1,89 (1H, m), 2,82 (2H, t, $J=5,4$ Hz), 3,41-3,48 (4H, m), 3,55 (2H, t, $J=5,4$ Hz), 3,86-4,20 (2H, m), 5,02 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,80-7,92 (2H, m), 8,05-8,15 (2H, m). MS (ESI) m/z : 395 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
Ej. 127		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0,96, 0,98 (total 9H, s, s), 3,15, 3,18 (total 2H, s, s), 4,15-4,70 (4H, m), 4,30 (1,8H, s), 5,15-5,35 (1H, m), 5,98 (0,1H, s), 7,80 (0,1H, s), 7,88-7,95 (2H, m), 8,10-8,17 (2H, m), 8,20 (0,9H, s), 10,15-10,40 (1H, br). MS (ESI) m/z : 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$

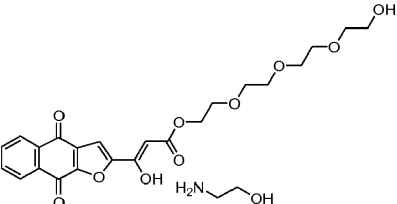
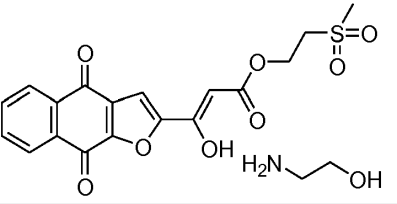
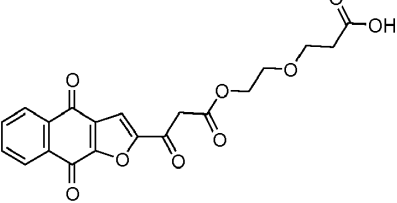
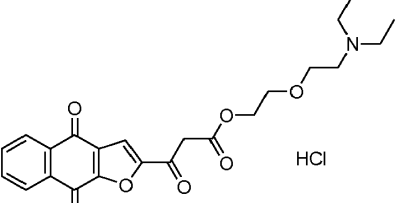
Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 128		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,84 (2H, t, J=5,4Hz), 3,10-4,10 (11H, m), 5,08 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,82-8,00 (2H, m), 8,05-8,25 (2H, m). MS (ESI) m/z: 425 [M+Na] $^+$
Ej. 129		$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ : 2,97 (2H, t, J=4,9Hz), 3,40-3,60 (4H, m), 3,63-3,75 (4H, m), 3,76-3,85 (1H, m), 4,03-4,13 (2H, m), 4,22-4,30 (0,2H, s), 6,75 (1H, s), 7,45-7,57 (2H, m), 7,60-7,71 (2H, m) MS (ESI) m/z: 425 [M+Na] $^+$

[Tabla 1-20]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 130		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,23-1,34(6H,m), 2,00-2,45 (2H, m), 3,05-3,28 (2H, m), 3,37-3,62 (2,7H, m), 3,70-3,87 (0,3H, m), 4,25 (1,8H, s), 5,33-5,47 (1H, m), 5,95 (0,1H, s), 7,73 (0,1H, s), 7,88-7,97 (2H, m), 8,10-8,24 (2,9H, m), 10,62-11,24 (1H, br) MS (ESI) m/z: 396 [M+H] $^+$
Ej. 131		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,13-3,22 (2H, m), 3,80-3,93 (1H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 4,19-4,27 (1H, m), 4,30 (1,8H, s), 4,46-4,56 (1H, m), 5,19-5,35 (1H, m), 6,03 (0,1H, s), 7,74 (0,1H, s), 7,87-7,96 (2H, m), 8,09-8,18 (2,9H, m), 11,19-13,19 (1H, br). MS (ESI) m/z: 424 [M-H] $^-$
Ej. 132		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,75 (3H, s), 3,11-3,24 (2H, m), 3,60-3,84 (7H, m), 3,97-4,18 (4H, m), 6,84-6,87 (1H, m), 7,60-7,66 (2H, m), 7,73-7,80 (2H, m). MS (ESI) m/z: 381 [M+Na] $^+$
Ej. 133		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,65-1,78 (2H, m), 2,81 (2H, t, J=5,4 Hz), 3,49-3,58 (4H, m), 3,91-3,99 (2H, m), 4,09-4,30 (1H, br), 5,05 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,81-7,97 (2H, m), 8,03-8,22 (2H, m). MS (ESI) m/z: 365 [M+Na] $^+$

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 134		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,66-2,77 (2H, m), 2,97-3,09 (2H, m), 4,25-4,32 (3,8H, m), 4,34-4,38 (2H, m), 6,01 (0,1H, s), 7,76 (0,1H, s), 7,85-8,05 (5H, m), 8,10-8,19 (2,9H, m). MS (ESI) m/z: 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Ej. 135		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,65-2,77 (4H, m), 4,08 (1H, s), 4,33-4,45 (4H, m), 6,08 (0,5H, s), 7,75 (0,5H, s), 7,75-7,85 (2H, m), 8,18-8,30 (2H, m), 11,65-11,80 (0,5H, br). MS (ESI) m/z: 427 $[\text{M}-\text{H}]^-$

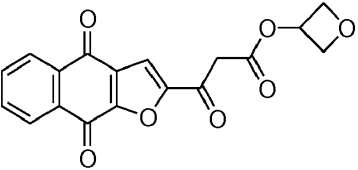
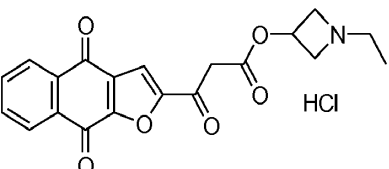
[Tabla 1-21]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 136		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,84 (2H, t, J=5,4Hz), 3,45-3,59 (16H, m), 3,96-4,03 (1,6H, br), 4,15-4,30 (0,4H, m), 5,09 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,82-7,91 (2H, m), 8,04-8,15 (2H, m). MS (ESI) m/z: 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Ej. 137		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,85 (2H, t, J=5,4Hz), 3,14 (3H, s), 3,30-3,50 (2H, m), 3,57 (2H, t, J=5,1Hz), 4,17-4,25 (2H, m), 5,01 (1H, s), 5,05-5,15 (1H, br), 7,07 (1H, s), 7,82-7,91 (2H, m), 8,04-8,15 (2H, m). MS (ESI) m/z: 389 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 413 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
Ej. 138		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,39-2,47 (2H, m), 3,57-3,69 (4H, m), 4,18-4,33 (3,8H, m), 6,03 (0,1H, s), 7,76 (0,1H, s), 7,88-7,97 (2H, m), 8,09-8,20 (2,9H, m), 11,86-11,95 (0,1H, br), 12,03-12,36 (1H, br). MS (ESI) m/z: 399 $[\text{M}-\text{H}]^-$
Ej. 139		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,20 (6H, t, J=7,3Hz), 3,05-3,18 (4H, m), 3,21-3,27 (2H, m), 3,65-3,83 (4H, m), 4,22-4,35 (3,8H, m), 6,00 (0,1H, s), 7,76 (0,1H, s), 7,88-7,98 (2H, m), 8,11-8,19 (2,9H, m), 9,70-10,05 (1H, br) MS (ESI) m/z: 426 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

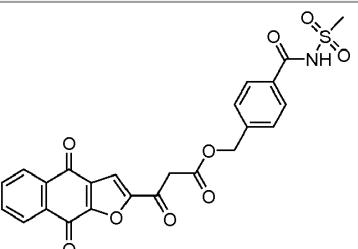
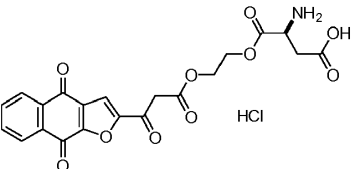
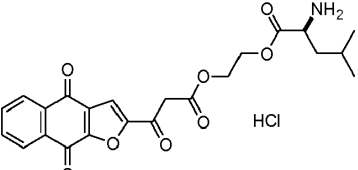
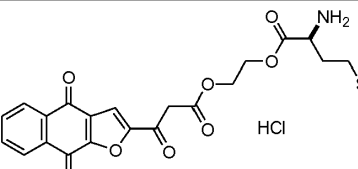
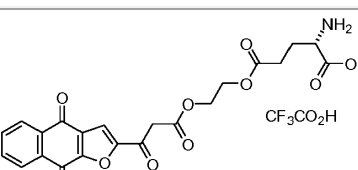
Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 140		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,85 (2H, t, J=5,4Hz), 3,36-3,43 (2H, m), 3,52 (2H, t, J=4,9Hz), 3,56 (2H, t, J=5,4Hz), 3,83 (2H, t, J=4,9Hz), 4,24 (2H, t, J=4,9Hz), 4,96 (1H, s), 5,00-5,15 (1H, br), 7,08 (1H, s), 7,83-7,89 (2H, m), 8,07-8,11 (2H, m). MS (ESI) m/z: 443 [M+Na] $^+$
Ej. 141		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,20-3,30 (2H, m), 3,50-3,63 (2H, m), 3,70 (1,8H, t, J=5,6Hz), 3,77 (0,2H, t, J=5,6Hz), 4,32 (1,8H, s), 4,48 (1,8H, t, J=5,6Hz), 4,56 (0,2H, t, J=5,6Hz), 6,08 (0,1H, s), 7,79 (0,1H, s), 7,89-7,98 (2H, m), 8,08-8,25 (5,9H, m). MS (ESI) m/z: 418 [M-H] $^-$, 420 [M+H] $^+$

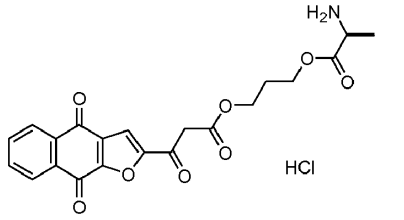
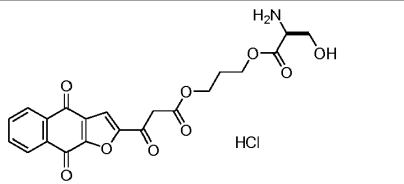
[Tabla 1-22]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 142		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,04-3,21 (2H, m), 4,24-4,38 (6,8H, m), 5,93 (0,1H, s), 7,19-7,34 (5H, m), 7,74 (0,1H, s), 7,91-7,95 (2H, m), 8,11-8,17 (2,9H, m), 8,40-8,70 (3H, br). MS (ESI) m/z: 476 [M+H] $^+$
Ej. 143		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,52-2,57 (2H, m), 3,19-3,23 (3H, m), 3,57-3,70 (4H, m), 4,18-4,33 (3,8H, m), 6,02 (0,1H, s), 7,75 (0,1H, s), 7,89-7,96 (2H, m), 8,10-8,17 (2,9H, m), 11,63-11,82 (1H, br). MS (ESI) m/z: 500 [M+Na] $^+$
Ej. 144		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0,87-1,02 (6H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,92, 2,97, 3,08, 3,14 (total 3H, s, s, s, s), 3,38-3,45 (2H, m), 3,77-3,90 (1H, m), 4,15-4,30 (4H, m), 5,93, 6,14 (total 0,1 H, s, s), 7,72, 7,78 (total 0,1H, s, s), 7,88-7,99 (2H, m), 8,06-8,20 (6H, m). MS (ESI) m/z: 441 [M+H] $^+$
Ej. 145		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,13 (6H, s), 3,18, 3,22 (total 3H, s, s), 4,18-4,30 (3,8H, m), 5,99 (0,1H, s), 7,75 (0,1H, s), 7,88-7,98 (2H, m), 8,12-8,20 (2,9H, m), 11,38-11,55 (1H, br). MS (ESI) m/z: 484 [M+Na] $^+$

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 146		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 4,30 (1,8H, s), 4,48-4,61 (2H, m), 4,78-4,87 (2H, m), 5,43-5,54 (1H, m), 6,06 (0,1H, s), 7,77 (0,1H, s), 7,88-7,98 (2H, m), 8,10-8,18 (2,9H, m). MS (ESI) m/z: 363 [M+Na] $^+$
Ej. 147		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,10 (2,7H, t, J=7,1Hz), 1,17 (0,3H, t, J=7,1Hz), 3,15-3,25 (2H, m), 4,00-4,27 (2H, br), 4,31 (1,8H, s), 4,31-4,53 (2H, br), 5,12-5,45 (1H, br), 5,99 (0,1H, s), 7,79 (0,1H, s), 7,87-7,98 (2H, m), 8,08-8,21 (2,9H, m), 10,70-11,25 (1H, br). MS (ESI) m/z: 366 [M-H] $^-$, 368 [M+H] $^+$

[Tabla 1-23]

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 148		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,29 (3H, s), 4,34 (1,8H, s), 5,26 (1,8H, s), 5,34 (0,2H, s), 6,05-6,15 (0,1H, br), 7,44-7,56 (2H, m), 7,69-7,77 (0,1H, br), 7,88-7,98 (4H, m), 8,09-8,19 (2,9H, m), 11,86-12,40 (1H, br). MS (ESI) m/z: 518 [M+Na] $^+$
Ej. 149		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2,80-2,95 (2H, m), 4,23 (1,8H, s), 4,29-4,49 (5H, m), 5,96 (0,1H, s), 7,73 (0,1H, s), 7,89-7,98 (2H, m), 8,09-8,19 (2,9H, m), 8,27-8,50 (3H, br). MS (ESI) m/z: 444 [M+H] $^+$
Ej. 150		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0,89 (6H, d, J=6,4Hz), 1,56-1,82 (3H, m), 3,92-4,01 (1H, m), 4,25 (1,8H, s), 4,32-4,55 (4H, m), 5,96 (0,1H, s), 7,75 (0,1H, s), 7,88-7,98 (2H, m), 8,10-8,22 (2,9H, m), 8,43-8,65 (3H, br). MS (ESI) m/z: 442 [M+H] $^+$
Ej. 151		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,99-2,13 (5H, m), 2,53-2,70 (2H, m), 4,06-4,18 (1H, m), 4,26 (1,8H, s), 4,31-4,52 (4H, m), 5,97 (0,1H, s), 7,74 (0,1H, s), 7,87-7,99 (2H, m), 8,08-8,20 (2,9H, s), 8,55-8,75 (3H, br). MS (ESI) m/z: 460 [M+H] $^+$
Ej. 152		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,85-2,09 (2H, m), 2,48-2,55 (2H, m), 3,53-3,59 (1H, m), 4,20-4,38 (6H, m), 7,88-7,96 (2H, m), 8,07-8,23 (3H). MS (ESI) m/z: 458 [M+H] $^+$

Ej. núm.	estructura	datos
Ej. 153		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 1,37-1,44 (3H, m), 1,93-2,06 (2H, m), 4,03-4,14 (1H, m), 4,17-4,31 (5,8H, m), 6,02 (0,1H, s), 7,75 (0,1H, s), 7,91-7,95 (2H, m), 8,11-8,17 (2,9H, m), 8,40-8,60 (3H, br). MS (ESI) m/z: 414 [M+H] ⁺
Ej. 154		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 1,91-2,08 (2H, m), 3,74-3,92 (2H, m), 4,11-4,33 (6,8H, m), 5,55-5,63 (1H, m), 6,02 (0,1H, s), 7,75 (0,1H, s), 7,89-7,96 (2H, m), 8,10-8,18 (2,9H, m), 8,33-8,56 (3H, br). MS (ESI) m/z: 430 [M+H] ⁺

Ejemplo Experimental 1: Concentración en el plasma después de la administración oral a ratas

El compuesto (A) o el compuesto ilustrativo suspendido en disolución al 0,5% de metilcelulosa se administró por gavage a ratas SD macho en una dosis de 30 mg/kg o 100 mg/kg, respectivamente. A 0,25, 0,5, 1, 3, 5, 8 y 24 h de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena cervical con una jeringa de 1 ml a la cual se le añadió heparina. Usando HPLC, se determinó la concentración en el plasma del compuesto (A).

Después de la administración del compuesto del Ejemplo 1 - 4, 6 - 9, 11, 12, 15 - 19, 22, 25, 26, 30 - 33, 35, 37 - 42, 48 - 53, 55 - 57, 60 - 64, 67, 68, 70, 72 - 75, 83, 85 o 86, el compuesto (A) emergió en el plasma con el paso del tiempo. La concentración en el plasma máxima del compuesto (A) en ese momento fue notablemente superior que aquella en la administración del compuesto (A) propiamente dicho.

Ejemplo experimental 2: Concentración sanguínea después de la administración oral a ratas o perros

El compuesto (A) o el compuesto ilustrativo suspendido en disolución al 0,5% de metilcelulosa se administró por gavage a ratas SDM macho o un sabueso macho en una dosis de 30 mg/kg o 100 mg/kg, respectivamente. A 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6 y 24 h de la administración, se recogieron muestras de sangre de la vena cervical con una jeringa de 1 ml y se añadieron a un tubo de 2,0 ml al que se le añadió heparina. La sangre se trató con acetonitrilo, y la concentración de sangre del compuesto (A) se determinó usando HPLC o LC-MS/MS.

Después de la administración del compuesto del Ejemplo 13, 54, 60, 65, 66, 74, 75, 79, 88, 93, 95, 114, 116, 120, 125, 126, 129 o 133, el compuesto (A) emergió con el paso del tiempo. La concentración sanguínea máxima del compuesto (A) en ese momento fue superior a aquella de la administración del compuesto (A) propiamente dicho.

Ejemplo experimental 3: Metabolismo por el plasma y microsomas hepáticos

Hidrólisis por plasma: El plasma (495 μ) de ratas SD o seres humanos se añadió a un tubo de plástico de 1,5 ml, se añadieron allí 100 μg/ml de disolución del compuesto de ensayo (5 μl) en un baño caliente a 37°C. Después de 15, 30 y 60 min, la mezcla de reacción se recogió por 50 μl, se añadió acetonitrilo (50 μl) y se mezcló, y la mezcla se centrifugó a 12,000xg, 4°C durante 3 min. La concentración del compuesto (A) en el sobrenadante se midió por HPLC.

Hidrólisis por microsomas hepáticos: Se añadieron tampón de fosfato 0,5 M (100 μl), disolución del sistema de regeneración NADPH A (25 μl), disolución del sistema de regeneración NADPH B (5 μl), agua ultra pura (353 μl) y 100 μg/ml disolución del compuesto de ensayo (5 μl) a un tubo de plástico de 1,5 ml, y se añadieron allí 20 mg proteína/ml suspensión de microsoma hepático humano, de sabueso o rata SD (11,3 μl) para comenzar la reacción. Después de 15, 30 y 60 min, la mezcla de reacción se recogió por 50 μl, se añadió acetonitrilo (50 μl), respectivamente, y se mezcló, y la mezcla se centrifugó a 12,000xg, 4°C durante 3 min. La concentración del compuesto (A) en el sobrenadante se midió por HPLC.

Los compuestos de los Ejemplos 1 - 5, 8, 9, 12, 15, 19, 22, 23, 30, 60, 61, 69, 72 - 75, 93, 95 - 98, 105, 108, 111, 112, 114, 118 - 120, 134, 136, 137, 140, 141, 146 y 147 fueron rápidamente convertidos al compuesto (A) por el plasma y el microsoma hepático de rata. Además, se convirtieron gradualmente al compuesto (A) en el plasma humano, y se convirtieron notable y rápidamente al compuesto (A) en microsoma hepático de humano o sabueso.

Aplicabilidad industrial

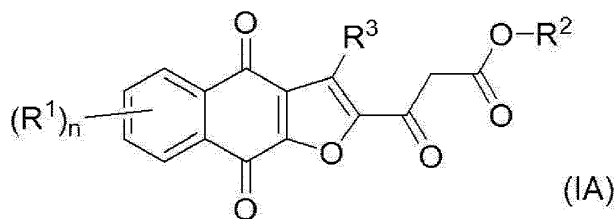
El compuesto de la presente invención o su sal farmacéuticamente aceptable es eficaz como profármaco de un

compuesto naftofurano útil como agente antineoplásico, o como agente para la profilaxis o el tratamiento de metástasis del cáncer y/o recurrencia del cáncer. Además, un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención exhibe gran capacidad de absorción oral y menos efectos colaterales, y por lo tanto, puede ser un agente terapéutico altamente seguro para el cáncer o un agente para la profilaxis o el tratamiento de metástasis del cáncer y/o recurrencia del cáncer.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (IA):

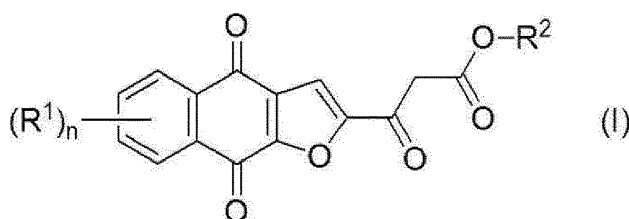


en donde

- 5 R¹ en el número de n son cada uno en forma independiente
un átomo de hidrógeno,
un átomo de halógeno, o
- 10 dos R¹ enlazados a los átomos de carbono adyacentes en un anillo benceno se unen opcionalmente para formar alquilenodioxo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α,
- 15 R² es
alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α,
alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α,
alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α,
20 cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α,
arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α,
aril alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α, o
grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α,
- 25 R³ es un átomo de hidrógeno,
n es un número entero entre 1 y 4, y
el grupo de sustituyentes α consiste en
un átomo de halógeno,
hidroxi,
25 amino opcionalmente sustituido,
carboxi,
alcoxicarbonilo C₁₋₆,
grupo sulfo,
grupo ácido fosfórico,
30 grupo ácido di C₁₋₆ alquil fosfórico,
ciano,
alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
cicloalquilo C₃₋₇,
cicloalquil C₃₋₇ alquilo C₁₋₆,

- alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 alquiltio C₁₋₆,
 arilo opcionalmente sustituido,
 ariloxi opcionalmente sustituido,
 5 aril alcoxi C₁₋₆,
 grupo heterociclilo opcionalmente sustituido,
 alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 heterocicilcarbonilo,
 alquilcarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 10 cicloalquilcarboniloxi C₃₋₇ opcionalmente sustituido, arilcarboniloxi,
 heterocicilcarboniloxi,
 alcoxicarboniloxi opcionalmente sustituido C₁₋₆,
 heterocicil C₁₋₆ alcoxicarboniloxi opcionalmente sustituido,
 cicloalquiloxicarboniloxi C₃₋₇,
 15 heterociciloxicarboniloxi,
 heterociciloxi opcionalmente sustituido,
 tri alquilamonio C₁₋₆,
 alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y
 alquilsulfamoilcarbonilo C₁₋₆,
 20 o su sal farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto según la reivindicación 1 que está representado por la fórmula (I):



en donde

- R¹ es
 25 un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 R² es
 alquilo C₁₋₁₂ sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α ,
 alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α ,
 alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α ,
 30 cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α ,
 arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α ,
 aril alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α , o
 grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes

α ,

n es un entero entre 1 y 4, y

el grupo de sustituyentes α consiste en

un átomo de halógeno,

5 hidroxilo,

amino opcionalmente sustituido,

carboxilo,

alcoxicarbonilo C₁₋₆,

grupo sulfo,

10 grupo ácido fosfórico,

grupo ácido di C₁₋₆ alquil fosfórico,

ciano,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

cicloalquilo C₃₋₇,

15 cicloalquil C₃₋₇ alquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

alquiltio C₁₋₆,

arilo opcionalmente sustituido,

ariloxi opcionalmente sustituido,

20 aril alcoxi C₁₋₆,

grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

heterocíclicarbonilo,

alquilcarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

25 cicloalquilcarboniloxi C₃₋₇ opcionalmente sustituido,

arilcarboniloxi,

heterocíclicarboniloxi,

alcoxicarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

heterocíclic alcoxicarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

30 cicloalquilcarboniloxi C₃₋₇,

heterocícliciloxi carboniloxi,

heterocícliciloxi opcionalmente sustituido,

tri alquilamonio C₁₋₆,

alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y

35 alquilsulfamoilcarbonilo C₁₋₆,

o su sal farmacéuticamente aceptable.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde

- el grupo de sustituyentes α consiste en
 un átomo de halógeno,
 hidroxí,
 amino opcionalmente sustituido,
 5 carboxi,
 alcóxicarbonilo C₁₋₆,
 grupo sulfo,
 grupo ácido fosfórico,
 grupo ácido di alquil C₁₋₆ fosfórico,
 10 ciano,
 alquilo C₁₋₆,
 cicloalquilo C₃₋₇,
 alcoxi C₁₋₆,
 arilo opcionalmente sustituido,
 15 ariloxi opcionalmente sustituido,
 aril alcoxi C₁₋₆,
 grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,
 alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 heterocíclicarbonilo,
 20 alquilcarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 cicloalquilcarboniloxi C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterocíclicarboniloxi,
 alcóxicarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 heterocíclic alcóxicarboniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 cicloalquiloalcoxiloxi C₃₋₇,
 25 heterocícliciloxiloxiloxi,
 heterocícliciloxi opcionalmente sustituido y
 tri alquilamonio C₁₋₆,
 o su sal farmacéuticamente aceptable.

4. El compuesto según la reivindicación 2, en donde

- 30 R² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α ,
 alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α ,
 cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α ,
 arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α , aril alquilo C₁₋₆
 35 C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α , o un grupo
 heterocíclico opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α , y
 el grupo de sustituyentes α consiste en
 un átomo de halógeno, hidroxí, amino opcionalmente sustituido, carboxi, grupo sulfo, grupo ácido fosfórico, ciano,
 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆ y grupo heterocíclico,
 o su sal farmacéuticamente aceptable.

5. El compuesto según la reivindicación 2, en donde

R² es

5 (1) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, carboxilo, grupo sulfo, grupo ácido fosfórico, grupo ácido di alquil C₁₋₆ fosfórico, grupo heterociclilo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇ y heterocicliloxycarbonilo;

(2) alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, carboxilo, grupo sulfo, grupo ácido fosfórico y grupo heterociclilo;

10 (3) grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o

(4) aril alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, carboxilo, grupo sulfo, grupo ácido fosfórico y grupo heterociclilo,

o su sal farmacéuticamente aceptable.

6. El compuesto según la reivindicación 2, en donde

15 R² es

(1) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y heterociclilcarbonilo; o

(2) alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente(s) seleccionado entre amino opcionalmente sustituido y grupo heterociclilo; o

20 (3) grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

o su sal farmacéuticamente aceptable.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R¹ en el número de n es un átomo de hidrógeno, o su sal farmacéuticamente aceptable.

25 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o su sal farmacéuticamente aceptable como ingrediente activo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o su sal farmacéuticamente aceptable para uso en un método para tratar el cáncer.

30 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o su sal farmacéuticamente aceptable para uso en un método de terapia como agente profiláctico o terapéutico para el cáncer, metástasis del cáncer y/o recurrencia del cáncer.

11. Un compuesto para uso según la reivindicación 9 o 10, para uso en dirigir una célula madre de cáncer.