



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 339 647**

51 Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03733983 .5**

96 Fecha de presentación : **09.05.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1506214**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2005**

54 Título: **Derivados de Cetólidos Bicíclicos 6-11.**

30 Prioridad: **13.05.2002 US 144558**
05.05.2003 US 429485

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2010

73 Titular/es: **Enanta Pharmaceuticals, Inc.**
500 Arsenal Street
Watertown, Massachusetts 02472, US

72 Inventor/es: **Or, Yat, Sun;**
Wang, Guoqiang;
Phan, Ly, Tam;
Niu, Deqiang;
Vo, Nha Huu;
Qiu, Yao-Ling;
Wang, Yanchun;
Busuyek, Marina;
Hou, Ying;
Peng, Yulin;
Kim, Heejin;
Liu, Tongzhu;
Farmer, Jay Judson y
Xu, Guoyou

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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 Cetólidos Bicíclicos 6-11.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos macrólidos semisintéticos que tienen actividad antibacteriana y que son útiles en el tratamiento y prevención de infecciones bacterianas. Más particularmente, la invención se refiere a derivados de cetólidos bicíclicos 6-11, a composiciones que contienen dichos compuestos y a métodos para usar los mismos, así como a procesos para preparar dichos compuestos.

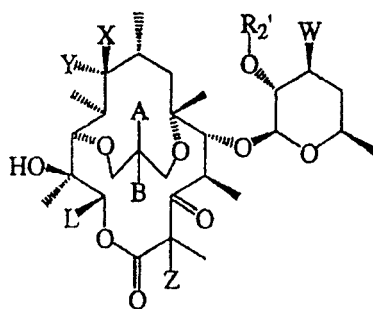
Antecedentes de la invención

Los antibióticos macrólidos juegan un papel terapéuticamente importante, particularmente con la aparición de nuevos patógenos. Las diferencias estructurales están relacionadas con el tamaño del anillo de lactona y con el número y la naturaleza (neutra o básica) de los azúcares. Los macrólidos se clasifican de acuerdo con el tamaño del anillo de lactona (12, 14, 15 ó 16 átomos). La familia de antibióticos macrólidos (derivados de un anillo de 14, 15 y 16 miembros) muestra un amplio intervalo de características (espectro antibacteriano, efectos secundarios y biodisponibilidad). Entre los macrólidos usados habitualmente se encuentran eritromicina, claritromicina, y azitromicina. Los macrólidos que poseen un resto 3-oxo en lugar del azúcar 3-cladinosa se conocen como cetólidos y han mostrado actividad potenciada hacia bacterias gram-negativas y bacterias gram-positivas resistentes a macrólidos. La búsqueda de compuestos macrólidos que sean activos contra cepas resistentes a MLSB (MLS_B = Estreptograminas Macrólidos-Lincosamidas de tipo B) se ha convertido en un objetivo principal, junto con la retención del perfil global de los macrólidos en términos de estabilidad, tolerancia y farmacocinética. La patente de los Estados Unidos 5 866 549 divulga derivados de eritromicina 6-0 sustituida con una supuesta estabilidad aumentada y una actividad mejorada contra bacterias gram positivas resistentes a macrólidos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una nueva clase de derivados de eritromicina enlazados C₆-C₁₁ que poseen actividad antibacteriana.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan nuevos compuestos cetólidos enlazados, o sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o profármacos, representados por la fórmula 1 como se ilustra a continuación:



(I)

o su sal farmacéuticamente aceptable o éster,

donde

A se selecciona entre:

a) -OH;

b) -OR_p, donde R_p es un grupo protector de hidroxilo;

c) -R₁, donde R₁ se selecciona independientemente entre:

(1) arilo;

(2) arilo sustituido;

ES 2 339 647 T3

(3) heteroarilo; y

(4) heteroarilo sustituido;

d) $-OR_1$, donde R_1 es como se ha definido anteriormente;

e) $-R_2$, donde R_2 se selecciona entre:

(1) hidrógeno;

(2) halógeno;

(3) alquilo C_1-C_{12} que opcionalmente contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

(4) alqueno C_2-C_{12} que opcionalmente contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; y

(5) alquino C_2-C_{12} que opcionalmente contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

f) $-OR_2$, donde R_2 es independientemente como se ha definido anteriormente;

g) $-S(O)_nR_{11}$, donde $n = 0, 1$ ó 2 , y R_{11} es independientemente hidrógeno, R_1 o R_2 ,

donde R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente;

h) $-NHC(O)R_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

i) $-NHC(O)NHR_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

j) $-NHS(O)_2R_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

k) $-NR_{14}R_{15}$, donde cada uno de R_{14} y R_{15} es independientemente R_{11} , donde R_{11} es como se ha definido anteriormente; y

l) $-NHR_3$, donde R_3 es un grupo protector de amino;

B se selecciona entre:

a) hidrógeno;

b) deuterio;

c) halógeno;

d) $-OH$;

e) R_1 , donde R_1 es como se ha definido anteriormente;

f) R_2 , donde R_2 es como se ha definido anteriormente; y

g) $-OR_p$, donde R_p es como se ha definido anteriormente,

h) con la condición de que cuando B es halógeno, $-OH$ u $-OR_p$, A es R_1 o R_2 ;

o como alternativa, A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos se seleccionan entre:

a) $C=O$;

b) $C(OR_2)_2$, donde R_2 es como se ha definido anteriormente;

ES 2 339 647 T3

c) $C(SR_2)_2$, donde R_2 es como se ha definido anteriormente;

d) $C[-O(CH_2)_m]_2$, donde $m = 2 \text{ ó } 3$;

5 e) $C[-S(CH_2)_m]_2$, donde m es como se ha definido anteriormente;

f) $C=CHR_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

g) $C=N-O-R_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

10

h) $C=N-O-Ar_1-M-Ar_2$, en la que

(1) $-Ar_1-$ es R_{31} , donde R_{31} se selecciona independientemente entre:

15

(a) R_1 , donde R_1 es como se ha definido anteriormente;

(b) alquilo C_1-C_{12} que opcionalmente contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

20

(c) alqueno C_2-C_{12} que opcionalmente contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; o

25

(d) alquino C_2-C_{12} que opcionalmente contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

(2) $-M-$ está ausente o se selecciona entre:

30

(a) -alquilo C_1-C_{12} que opcionalmente contiene:

0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; y

35

0-3 grupos seleccionados entre $-C=N-$, $-N=N$, $-C(O)-$;

(b) -alqueno C_2-C_{12} que opcionalmente contiene:

0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; y

40

0-3 grupos seleccionados entre $-C=N-$, $-N=N$, $-C(O)-$;

(c) -alquino C_2-C_{12} que opcionalmente contiene:

45

0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;

0-3 grupos seleccionados entre $-C=N-$, $-N=N$, $-C(O)-$;

(d) arilo sustituido;

50

(e) heteroarilo sustituido; o

(f) heterocicloalquilo sustituido; y

55

(3) $-Ar_2$ se selecciona entre:

(a) arilo;

(b) arilo sustituido;

60

(c) heteroarilo; o

(d) heteroarilo sustituido;

65

i) $C=NNHR_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

j) $C=NNHC(O)R_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

ES 2 339 647 T3

k) $C=NNHC(O)NHR_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

l) $C=NNHS(O)_2R_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

5 m) $C=NNHR_3$, donde R_3 es como se ha definido anteriormente;

n) $C=NR_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente; o

10 o) $C=N-N=CHR_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

uno de X e Y es hidrógeno y el otro se selecciona:

15 a) hidrógeno;

b) deuterio;

c) -OH;

20 d) $-OR_p$, donde R_p es como se ha definido anteriormente;

e) $-NR_4R_5$, donde cada uno de R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre:

25 (1) hidrógeno;

(2) alquilo C_1-C_{12} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; o

30 (3) R_4 y R_5 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroalquílico de 3-10 miembros que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N; o

como alternativa, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos se seleccionan entre:

35 a) $C=O$;

b) $C=N-Q$, en la que Q se selecciona entre:

40 (1) $-R_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

(2) grupo protector de amino;

(3) $-C(O)R_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

45 (4) $-OR_6$, donde R_6 se selecciona independientemente entre:

(a) hidrógeno;

(b) $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$,

50 (c) $-CH_2O(CH_2O)_nCH_3$, donde n es como se ha definido anteriormente;

(d) -alquilo C_1-C_{12} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

55 (e) -cicloalquilo C_3-C_{12} ;

(f) $-C(O)$ -alquilo C_1-C_{12} ;

60 (g) $-C(O)$ -cicloalquilo C_3-C_{12} ;

(h) $-C(O)-R_1$, donde R_1 es como se ha definido anteriormente; o

65 (i) $-Si(R_a)(R_b)(R_c)$, en la que cada uno de R_a , R_b y R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{12} , arilo y arilo sustituido; o

ES 2 339 647 T3

- (5) $O-C(R_7)(R_8)-O-R_6$, donde R_6 es como se ha definido anteriormente, con la condición de que R_6 no es $C(O)$ -alquilo C_1-C_{12} , $C(O)$ -cicloalquilo C_3-C_{12} , o $C(O)-R_1$, y R_7 y R_8 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C_3-C_{12} o cada uno independientemente se selecciona entre:

- (1) hidrógeno; o
(2) alquilo C_1-C_{12} ;

L se selecciona entre:

a) $-CH_3$;

b) $-CH_2CH_3$;

c) $-CH(OH)CH_3$;

d) alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

e) alqueno C_2-C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; o

f) alquino C_2-C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

W es $-NR_{20}R_{21}$, donde cada uno de R_{20} y R_{21} , se selecciona independientemente entre:

a) hidrógeno;

b) alquilo C_1-C_{12} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

c) alqueno C_2-C_{12} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

d) alquino C_2-C_{12} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; o

e) R_{20} y R_{21} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto heterocicloalquilo; o

Z se selecciona entre:

a) hidrógeno;

b) metilo; o

c) halógeno; y

R_2' es hidrógeno o R_p , donde R_p es como se ha definido anteriormente.

En otra realización de la presente invención se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto de la presente invención en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Otra realización más de la invención comprende el uso de cualquier compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el control de una infección bacteriana en un sujeto que necesita dicho tratamiento. También se describen vehículos y métodos adecuados de formulación.

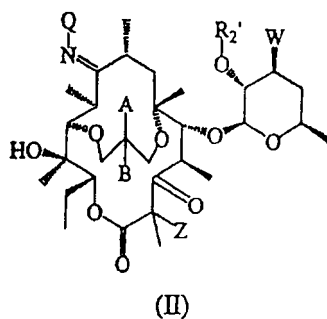
En otro aspecto de la presente invención se proporcionan procesos para la preparación de derivados de cetólidos 6,11-3C-enlazados de fórmula (1) mediante la ruta de síntesis definida en este documento.

Descripción detallada de la invención

Una primera realización de la presente invención es un compuesto de fórmula 1 como se define en este documento, o su sal farmacéuticamente aceptable o éster.

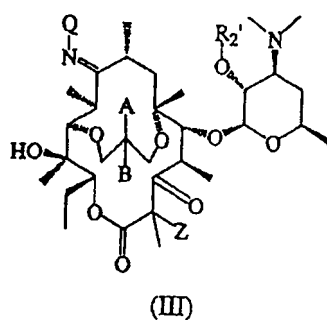
Los subgéneros representativos de la presente invención son:

Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está representado por la fórmula



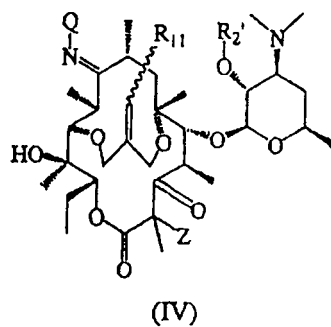
en la que A, B, R₂', Q, W, y Z son como se han definido en la reivindicación;

Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está representado por la fórmula



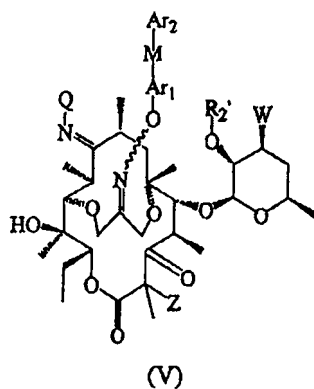
en la que A, B, R₂', Q, y Z son como se han definido en la reivindicación 1;

Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está representado por la fórmula



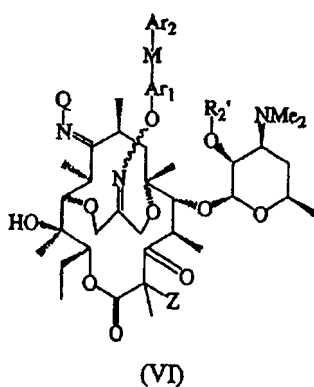
en la que A, B, R₂', Q, y Z son como se han definido anteriormente;

Un compuesto que está representado por la fórmula



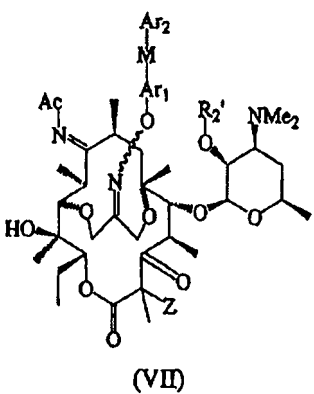
en la que Ar_1 , Ar_2 , R_2' , M, Q, W, y Z son como se han definido anteriormente;

Un compuesto que está representado por la fórmula:



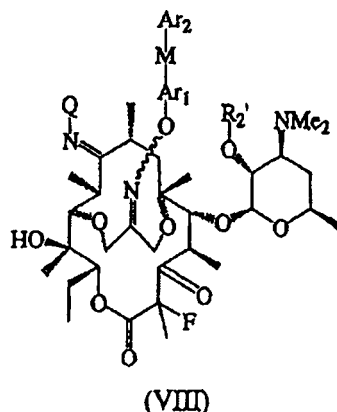
en la que Ar_1 , Ar_2 , R_2' , M, Q, y Z son como se han definido anteriormente;

Un compuesto que está representado por la fórmula:



en la que Ar_1 , Ar_2 , R_2' , M, y Z son como se han definido anteriormente; o

Un compuesto que está representado por la fórmula:



en la que Ar₁, Ar₂, R₂' , M, y Q son como se han definido anteriormente.

Son especies representativas de la presente invención:

- Ejemplo 1. Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH₂, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = Ac;
- Ejemplo 2. Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH₂, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H;
- Ejemplo 3. Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H;
- Ejemplo 4. Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H;
- Ejemplo 5. Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂- (3-piridilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H;
- Ejemplo 6. Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂- (2-piridilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H;
- Ejemplo 7. Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂- (3-quinolilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H;
- Ejemplo 8. Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂- (2-quinolilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H;
- Ejemplo 9. Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂- (5-piridin-2-iltiofen-2-ilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H;
- Ejemplo 10. Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-[3-(pirimidin-2-il)prop-2-ino], X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H;
- Ejemplo 11. Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H;

ES 2 339 647 T3

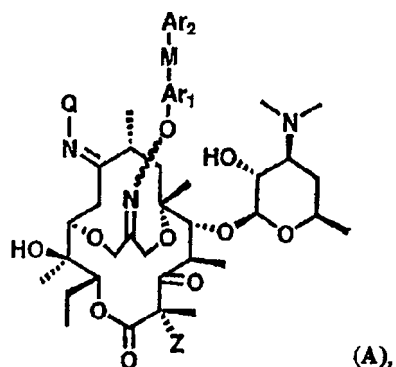
- | | |
|-------------|---|
| Ejemplo 12. | Compuesto de fórmula I: A = NHCH ₂ -Ph, B = H, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 13. | Compuesto de fórmula I: A = NHCH ₂ CH ₂ -Ph, B = H, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 14. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH ₂ , X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH ₂ -O-CH ₃ , L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = Ac; |
| Ejemplo 15. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH ₂ , X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH ₂ -O-CH ₃ , L = CH ₂ CH ₃ , Z = H y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 16. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH ₂ -O-CH ₃ , L = CH ₂ CH ₃ , Z = H y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 17. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=NOCH ₂ -Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH ₂ -O-CH ₃ , L = CH ₂ CH ₃ , Z = H y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 18. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = Ac; |
| Ejemplo 19. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH ₂ , X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 20. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 21. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH ₂ -Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 22. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH ₂ , X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=NH, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 23. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-O-CH ₂ -p-NO ₂ -Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 24. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-(CH ₂) ₂ -Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 25. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-(CH ₂) ₃ -Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 26. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH ₂ -CH=CH-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 27. | Compuesto de fórmula I: A es NH-(CH ₂) ₃ -Ph, B es H, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 28. | Compuesto de fórmula I: A es NH-(CH ₂) ₄ -Ph, B es H, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 29. | Compuesto de fórmula I: A es CH ₂ -CH=CH ₂ , B es OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |

ES 2 339 647 T3

- | | |
|-------------|---|
| Ejemplo 30. | Compuesto de fórmula I: A es CH ₂ -Ph, B es OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 31. | Compuesto de fórmula I: A es Ph, B es OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 32. | Compuesto de fórmula I: A es Ph, B es OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 33. | Compuesto de fórmula I: A es CH ₂ -CH=CH-Ph, B es OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 34. | Compuesto de fórmula I: A es (CH ₂) ₃ -Ph, B es OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 35. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-CH=CH-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 36. | Compuesto de fórmula I: A es (CH ₂) ₃ -Ph, B es H, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 37. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-CH=CH-3-piridilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 38. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-CH=CH-3-quinolilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 39. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-2-quinolilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 40. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-2-quinolilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-H, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 41. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-4-bifenilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 42. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-3-bifenilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 43. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-4-fenoxifenilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 44. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; |
| Ejemplo 45. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-2-(2piridilo)-tiofen-5-ilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = H, y R ₂ ' = H; o |
| Ejemplo 46. | Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH ₂ CH ₃ , Z = F, y R ₂ ' = Ac. |

Otras especies representativas de la presente invención son:

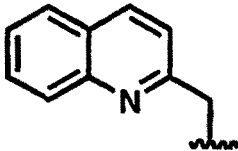
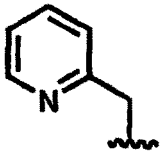
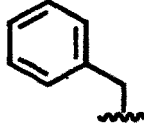
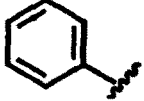
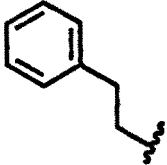
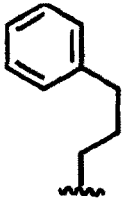
Los compuestos de los ejemplos 47-114 de fórmula A:

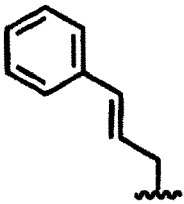
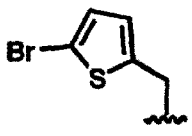
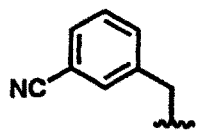
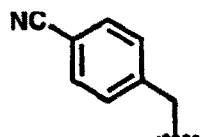
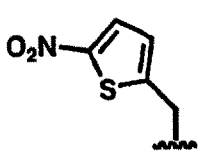
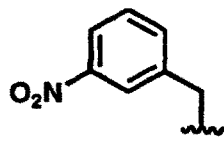
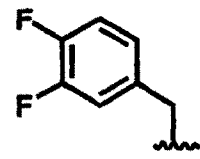


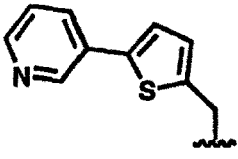
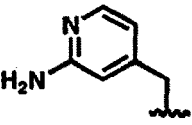
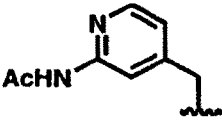
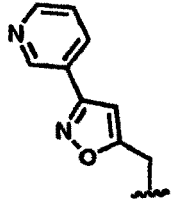
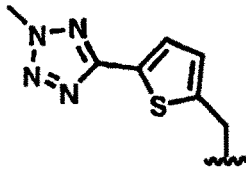
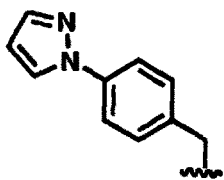
en la que Ar₁, Ar₂, M, Q, y Z se representan para cada ejemplo en la Tabla A:

TABLA A

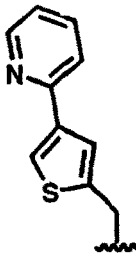
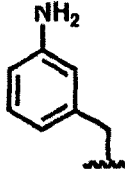
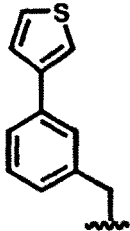
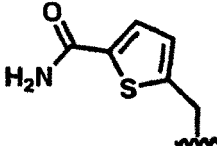
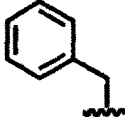
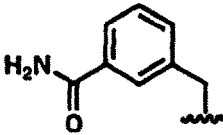
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 47.	Ac		H
Ejemplo 48.	Ac		H
Ejemplo 49.	Ac		H
Ejemplo 50.	Ac		H
Ejemplo 51.	Ac		H
Ejemplo 52.	Ac		H

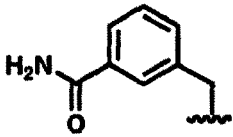
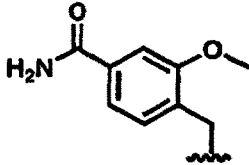
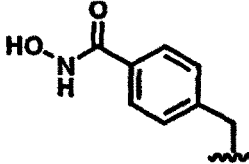
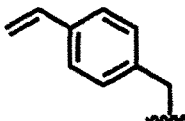
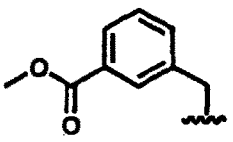
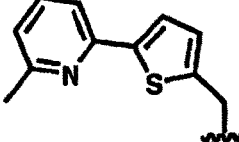
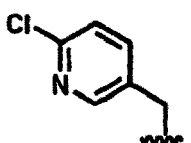
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 53.	Ac		H
Ejemplo 54.	Ac		H
Ejemplo 55.	MOM		H
Ejemplo 56.	Ac		H
Ejemplo 57.	Ac		H
Ejemplo 58.	Ac		H

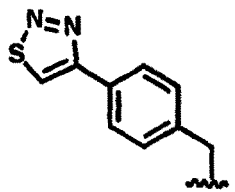
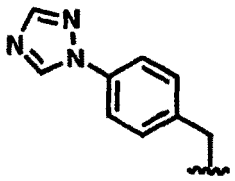
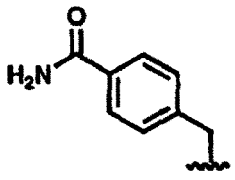
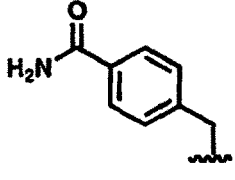
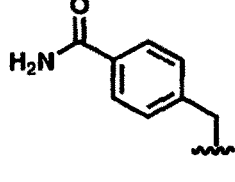
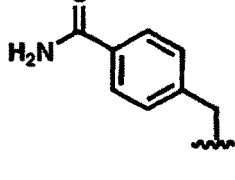
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 59.	Ac		H
Ejemplo 60.	Ac		H
Ejemplo 61.	Ac		H
Ejemplo 62.	Ac		H
Ejemplo 63.	Ac		H
Ejemplo 64.	Ac		H
Ejemplo 65.	Ac		H

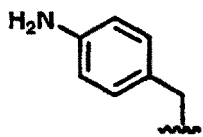
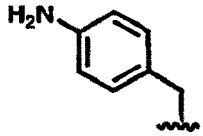
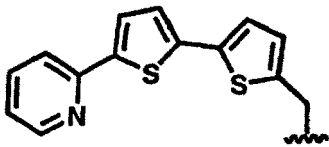
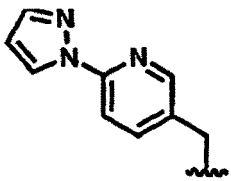
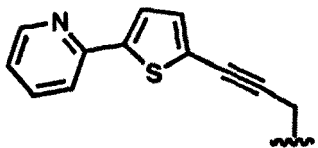
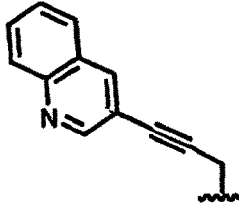
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 66.	Ac		H
Ejemplo 67.	Ac		H
Ejemplo 68.	Ac		H
Ejemplo 69.	Ac		H
Ejemplo 70.	Ac		H
Ejemplo 71.	Ac		H

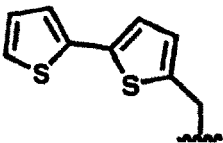
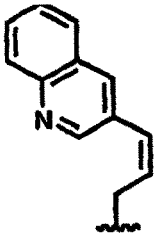
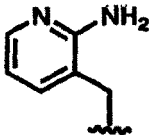
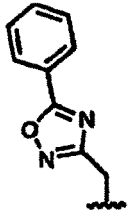
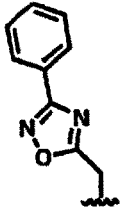
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

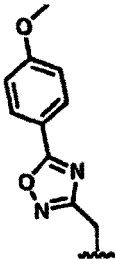
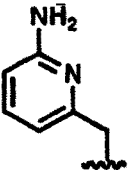
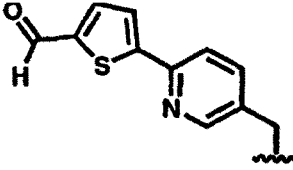
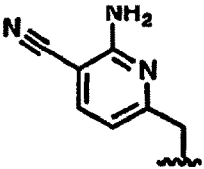
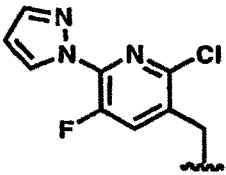
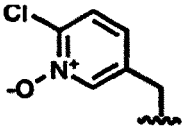
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 77.	Ac		H
Ejemplo 78.	Ac		H
Ejemplo 79.	Ac		H
Ejemplo 80.	Ac		F
Ejemplo 81.	H		H
Ejemplo 82.	Ac		H

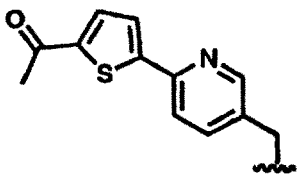
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 83.	Ac		F
Ejemplo 84.	Ac		H
Ejemplo 85.	Ac		H
Ejemplo 86.	Ac		H
Ejemplo 87.	Ac		H
Ejemplo 88.	Ac		H
Ejemplo 89.	Ac		H

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 90.	H		H
Ejemplo 91.	H		H
Ejemplo 92.	OMe		H
Ejemplo 93.	MOM		H
Ejemplo 94.	-OCH ₂ CN		H
Ejemplo 95.	-OCH ₂ CH ₂ OH		H

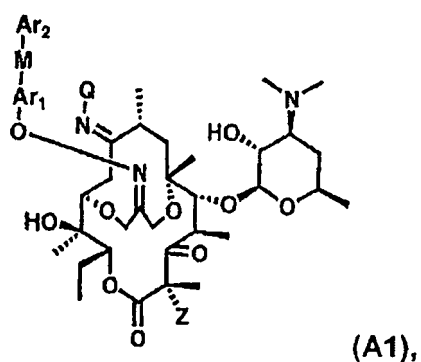
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 96.	H		H
Ejemplo 97.	Ac		H
Ejemplo 98.	Ac		H
Ejemplo 99.	Ac		H
Ejemplo 100.	Ac		H
Ejemplo 101.	Ac		H
Ejemplo 102.	Ac		H

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 103.	Ac		H
Ejemplo 104.	Ac		H
Ejemplo 105.	Ac		H
Ejemplo 106.	Ac		H
Ejemplo 107.	Ac		H

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 108.	Ac		H
Ejemplo 109.	Ac		H
Ejemplo 110.	Ac		H
Ejemplo 111.	Ac		H
Ejemplo 112.	Ac		H
Ejemplo 113.	Ac		H

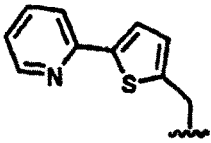
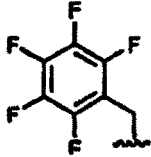
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 114.	Ac		H

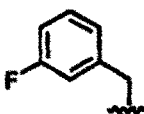
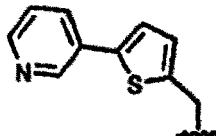
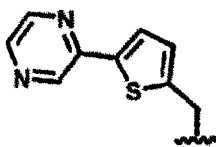
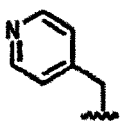
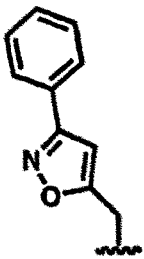
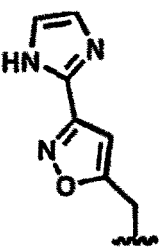
Los compuestos de los ejemplos 115-262 de fórmula A1:

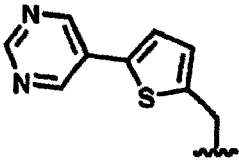
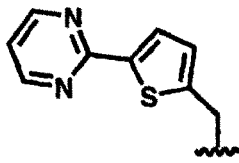
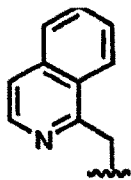
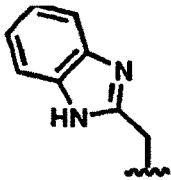
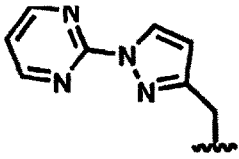
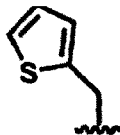


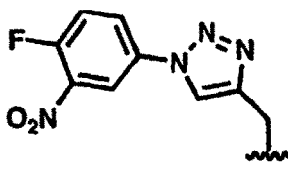
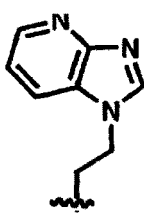
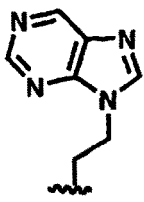
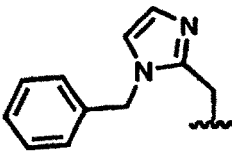
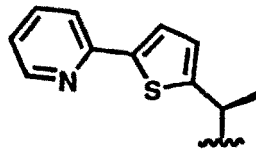
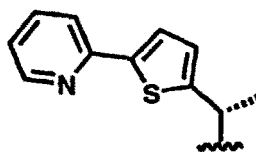
en la que Ar₁, Ar₂, M, Q y Z se delinean por cada ejemplo en la Tabla A1;

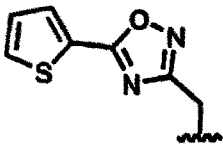
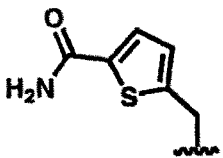
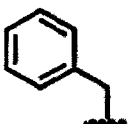
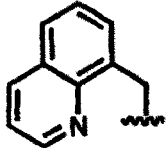
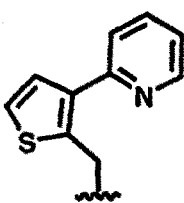
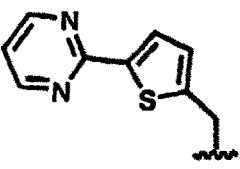
TABLA A1

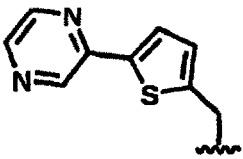
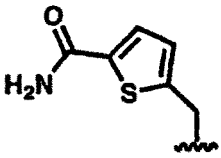
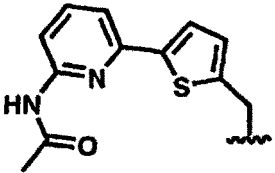
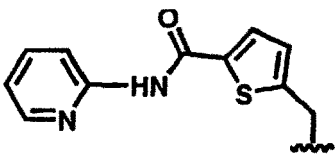
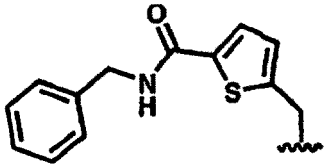
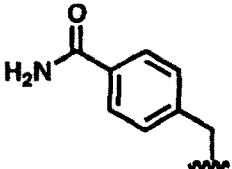
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 115.	Ac		H
Ejemplo 116.	Ac		H

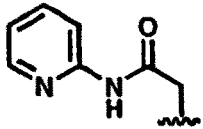
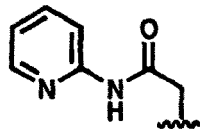
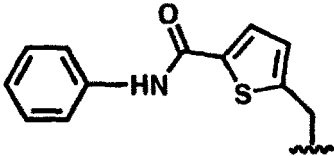
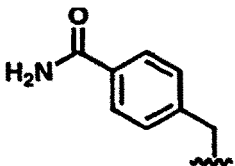
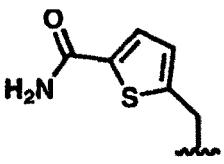
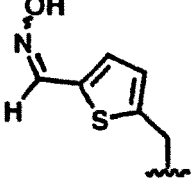
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 117.	Ac		H
Ejemplo 118.	Ac		H
Ejemplo 119.	Ac		H
Ejemplo 120.	Ac		H
Ejemplo 121.	Ac		H
Ejemplo 122.	Ac		H

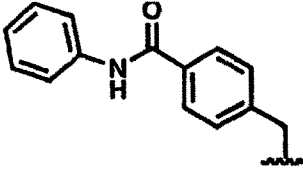
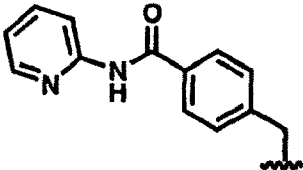
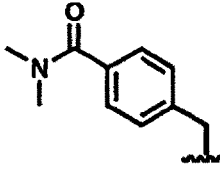
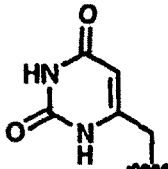
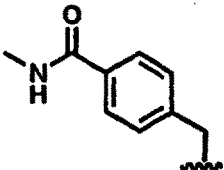
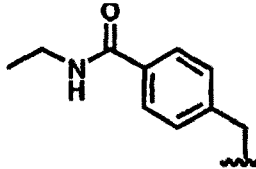
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 123.	Ac		H
Ejemplo 124.	Ac		H
Ejemplo 125.	Ac		H
Ejemplo 126.	Ac		H
Ejemplo 127.	Ac		H
Ejemplo 128.	Ac		H

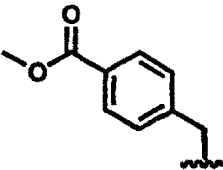
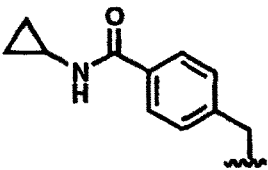
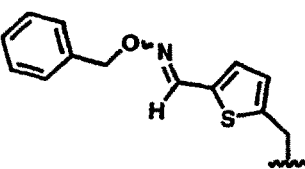
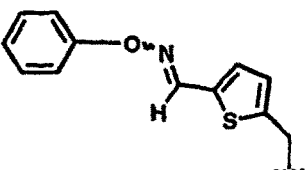
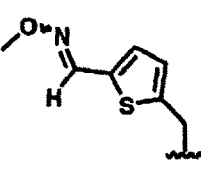
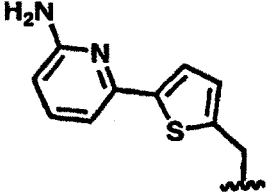
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 129.	Ac		H
Ejemplo 130.	Ac		H
Ejemplo 131.	Ac		H
Ejemplo 132.	Ac		H
Ejemplo 133.	Ac		H
Ejemplo 134.	Ac		H

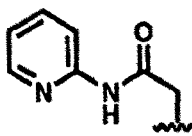
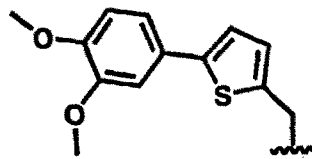
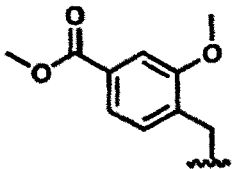
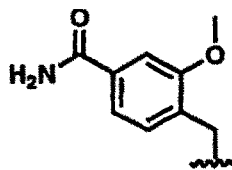
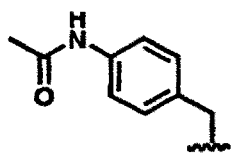
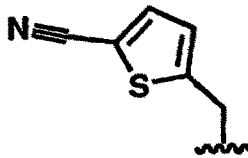
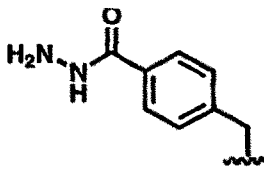
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 135.	Ac		H
Ejemplo 136.	Ac		H
Ejemplo 137.	Ac		H
Ejemplo 138.	Ac		F
Ejemplo 139.	Ac		H
Ejemplo 140.	Ac		F

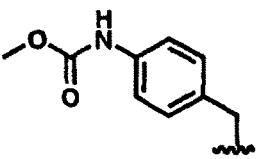
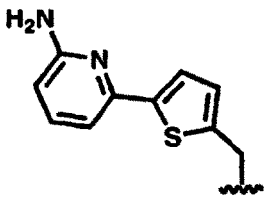
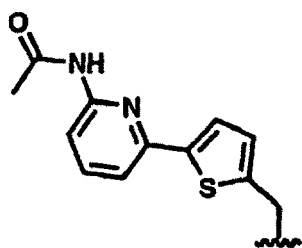
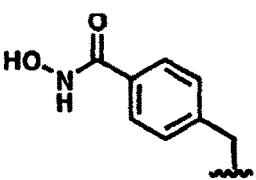
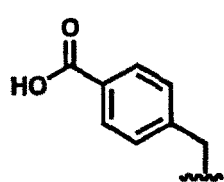
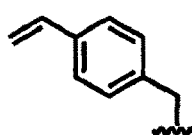
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 141.	Ac		F
Ejemplo 142.	Ac		F
Ejemplo 143.	Ac		H
Ejemplo 144.	Ac		H
Ejemplo 145.	Ac		H
Ejemplo 146.	Ac		H

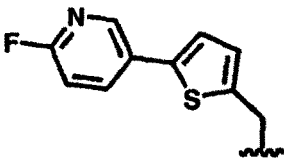
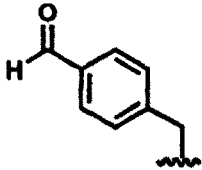
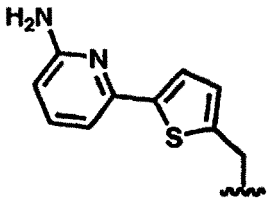
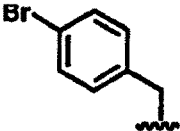
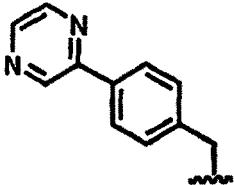
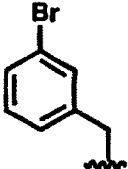
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 147.	Ac		H
Ejemplo 148.	Ac		F
Ejemplo 149.	Ac		H
Ejemplo 150.	Ac		F
Ejemplo 151.	Ac		H
Ejemplo 152.	Ac		H

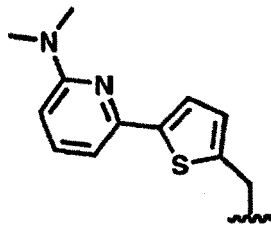
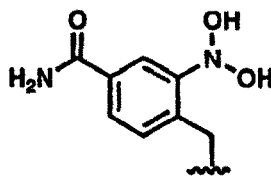
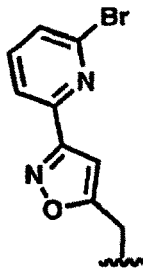
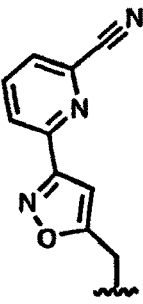
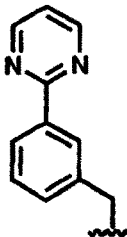
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 153.	Ac		H
Ejemplo 154.	Ac		H
Ejemplo 155.	Ac		H
Ejemplo 156.	Ac		H
Ejemplo 157.	Ac		H
Ejemplo 158.	Ac		H

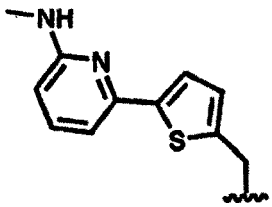
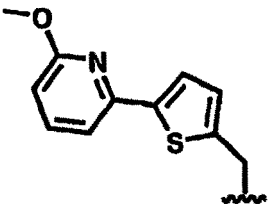
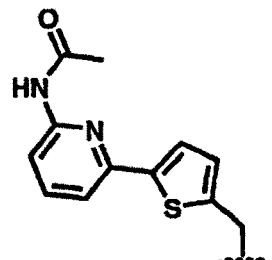
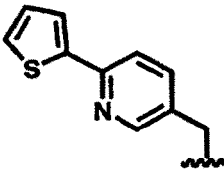
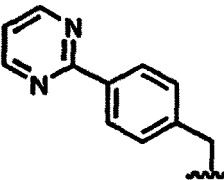
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 159.	Ac		H
Ejemplo 160.	Ac		H
Ejemplo 161.	Ac		H
Ejemplo 162.	Ac		H
Ejemplo 163.	Ac		H
Ejemplo 164.	Ac		H

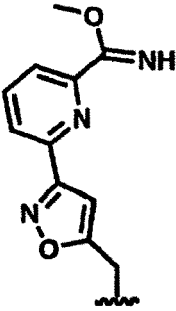
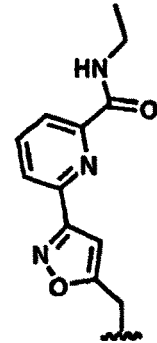
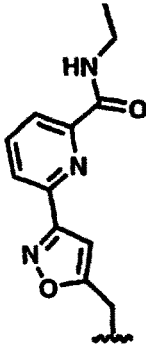
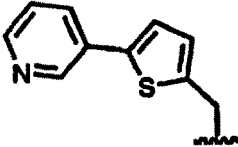
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 165.	Ac		H
Ejemplo 166.	Ac		H
Ejemplo 167.	Ac		H
Ejemplo 168.	Ac		H
Ejemplo 169.	Ac		H
Ejemplo 170.	Ac		H
Ejemplo 171.	Ac		H

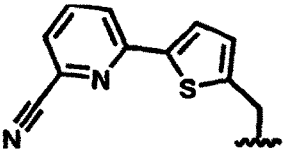
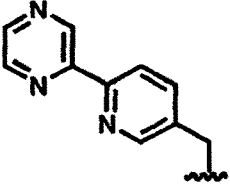
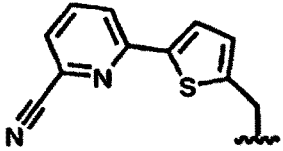
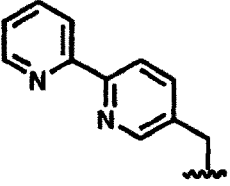
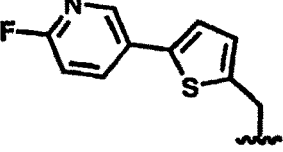
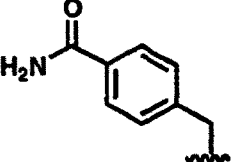
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 172.	Ac		H
Ejemplo 173.	Ac		F
Ejemplo 174.	Ac		F
Ejemplo 175.	Ac		H
Ejemplo 176.	Ac		H
Ejemplo 177.	Ac		H

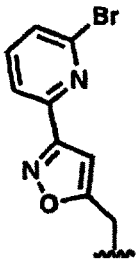
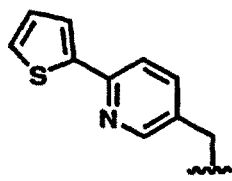
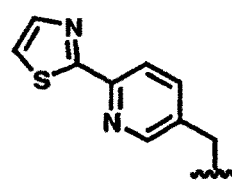
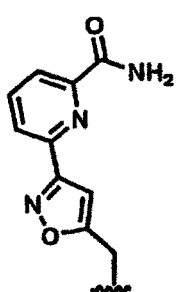
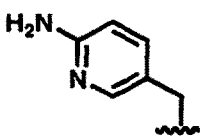
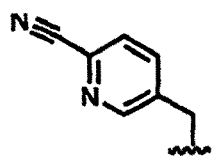
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 178.	Ac		H
Ejemplo 179.	Ac		H
Ejemplo 180.	H		H
Ejemplo 181.	Ac		H
Ejemplo 182.	Ac		H
Ejemplo 183.	Ac		H

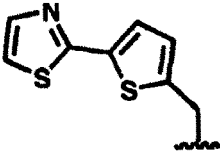
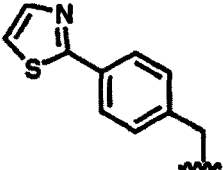
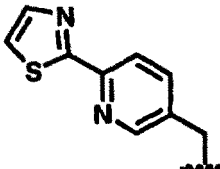
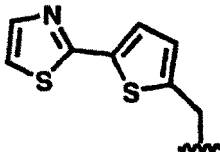
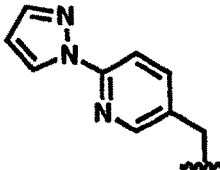
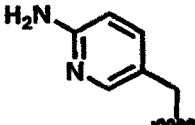
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 184.	Ac		F
Ejemplo 185.	Ac		H
Ejemplo 186.	Ac		H
Ejemplo 187.	Ac		H
Ejemplo 188.	Ac		H

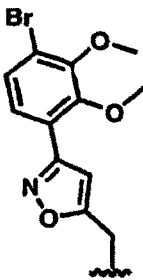
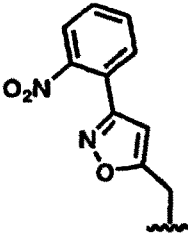
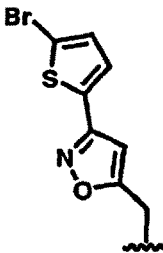
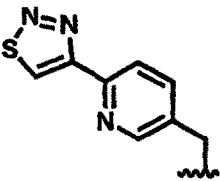
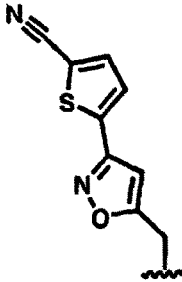
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 189.	Ac		F
Ejemplo 190.	Ac		H
Ejemplo 191.	H		H
Ejemplo 192.	Ac		H
Ejemplo 193.	Ac		H

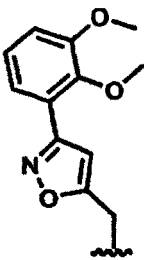
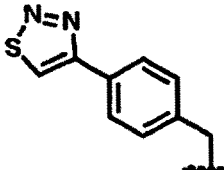
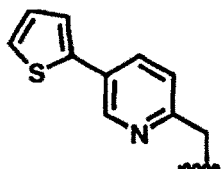
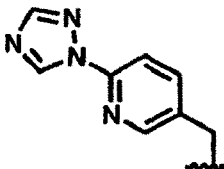
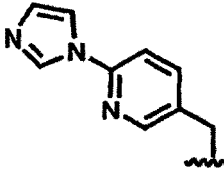
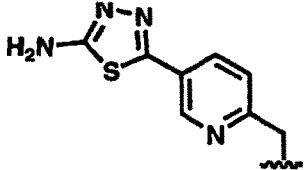
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 194.	H		H
Ejemplo 195.	Ac		H
Ejemplo 196.	H		H
Ejemplo 197.	H		H

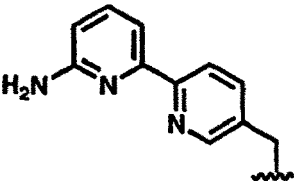
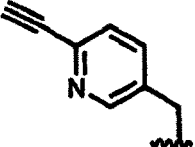
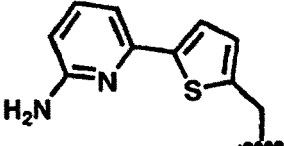
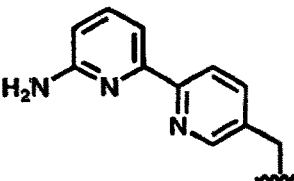
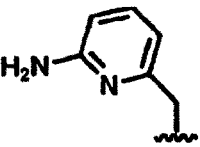
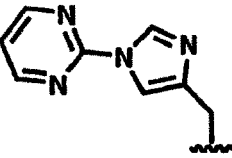
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 198.	H		H
Ejemplo 199.	Ac		H
Ejemplo 200.	Ac		H
Ejemplo 201.	Ac		H
Ejemplo 202.	H		H
Ejemplo 203.	H		H

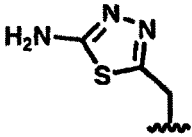
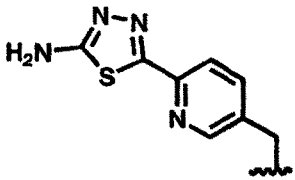
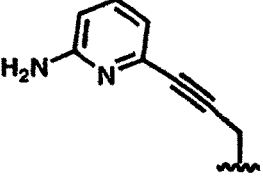
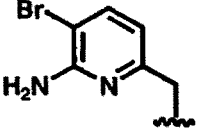
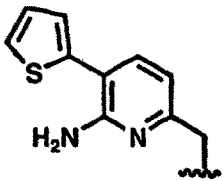
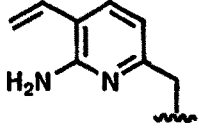
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 204.	H		H
Ejemplo 205.	Ac		H
Ejemplo 206.	H		H
Ejemplo 207.	Ac		H
Ejemplo 208.	Ac		H
Ejemplo 209.	Ac		H

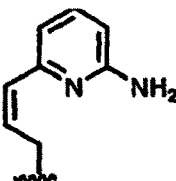
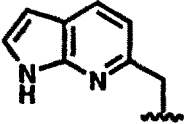
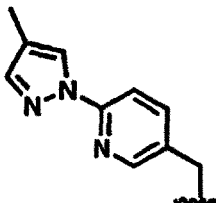
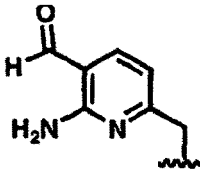
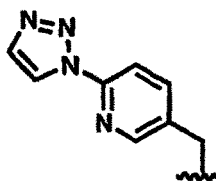
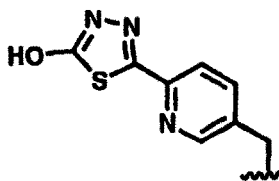
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 210.	Ac		H
Ejemplo 211.	Ac		F
Ejemplo 212.	H		F
Ejemplo 213.	H		H
Ejemplo 214.	Ac		F
Ejemplo 215.	Ac		F

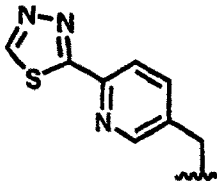
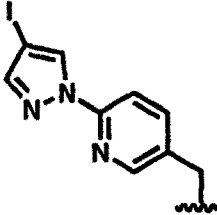
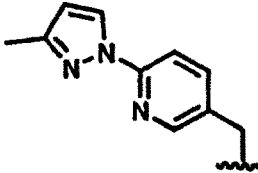
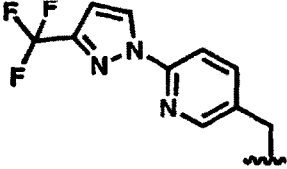
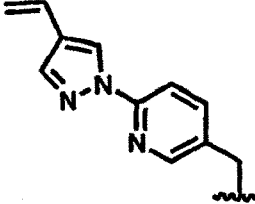
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 216.	Ac		H
Ejemplo 217.	Ac		H
Ejemplo 218.	Ac		H
Ejemplo 219.	Ac		F
Ejemplo 220.	Ac		H

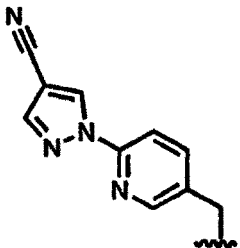
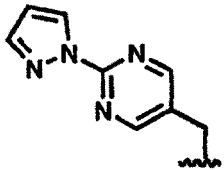
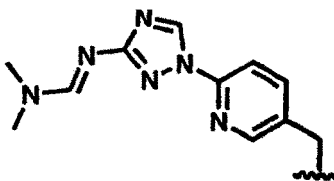
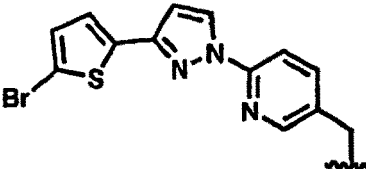
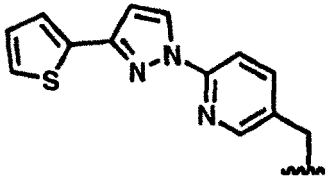
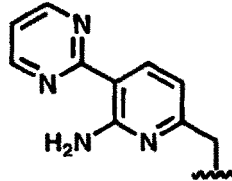
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 221.	Ac		H
Ejemplo 222.	Ac		H
Ejemplo 223.	Ac		H
Ejemplo 224.	Ac		H
Ejemplo 225.	Ac		H
Ejemplo 226.	Ac		H

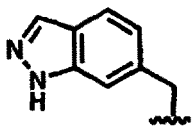
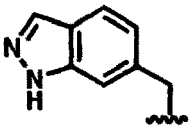
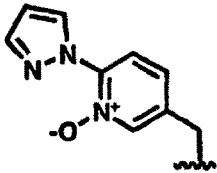
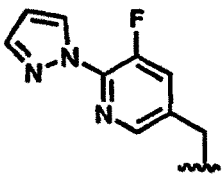
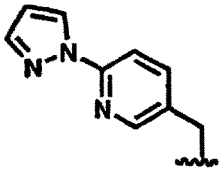
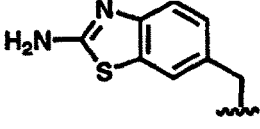
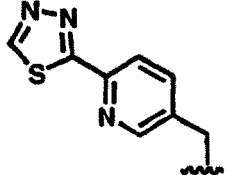
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 227.	Ac		H
Ejemplo 228.	Ac		H
Ejemplo 229.	H		F
Ejemplo 230.	H		H
Ejemplo 231.	Ac		H
Ejemplo 232.	Ac		H

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 233.	Ac		H
Ejemplo 234.	Ac		H
Ejemplo 235.	Ac		H
Ejemplo 236.	Ac		H
Ejemplo 237.	Ac		H
Ejemplo 238.	Ac		H

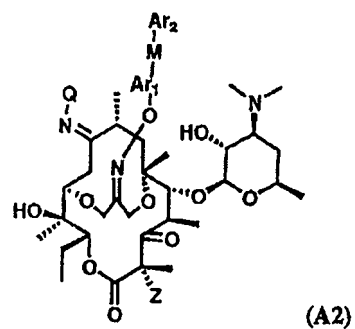
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 239.	Ac		H
Ejemplo 240.	Ac		H
Ejemplo 241.	Ac		H
Ejemplo 242.	Ac		H
Ejemplo 243.	Ac		H
Ejemplo 244.	Ac		H

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 245.	Ac		H
Ejemplo 246.	Ac		H
Ejemplo 247.	Ac		H
Ejemplo 248.	Ac		H
Ejemplo 249.	Ac		H

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 250.	Ac		H
Ejemplo 251.	Ac		H
Ejemplo 252.	Ac		H
Ejemplo 253.	Ac		H
Ejemplo 254.	Ac		H
Ejemplo 255.	Ac		H

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 256.	H		H
Ejemplo 257.	Ac		H
Ejemplo 258.	Ac		H
Ejemplo 259.	Ac		H
Ejemplo 260.	-COCH ₂ CH ₃		H
Ejemplo 261.	Ac		H
Ejemplo 262.	Ac		H

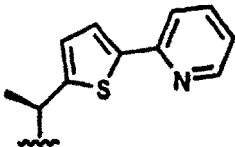
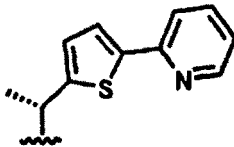
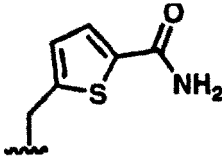
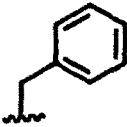
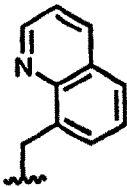
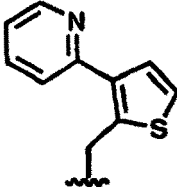
Los compuestos de los ejemplos 263-337 de fórmula A2:

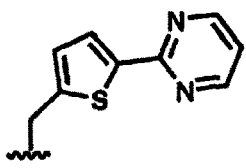
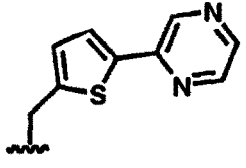
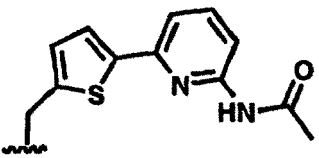
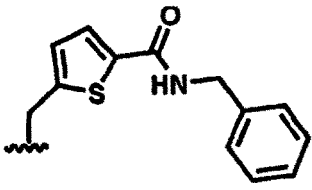
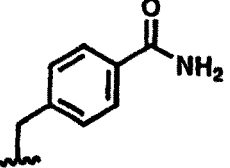
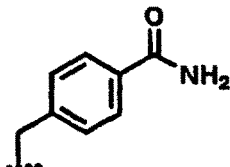


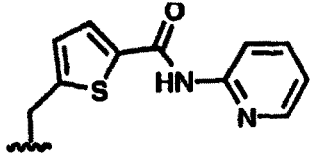
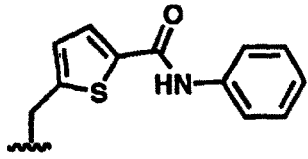
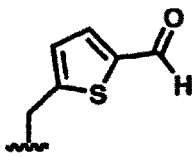
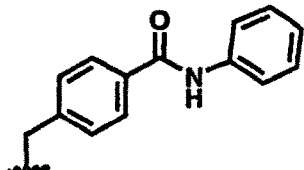
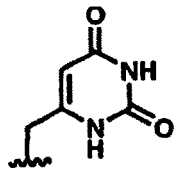
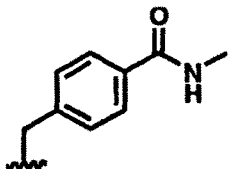
en la que Ar₁, Ar₂, M, Q y Z se delinean por cada ejemplo en la Tabla A2;

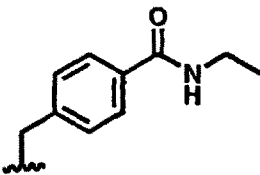
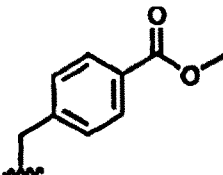
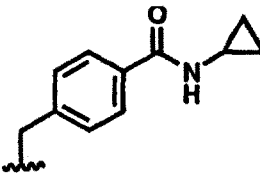
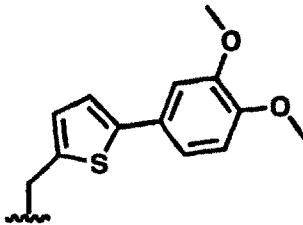
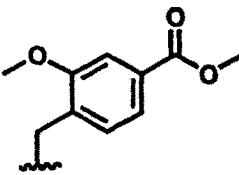
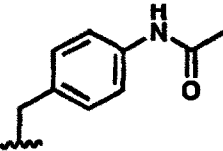
TABLA A2

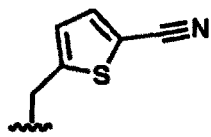
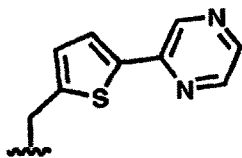
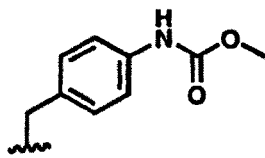
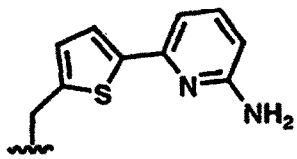
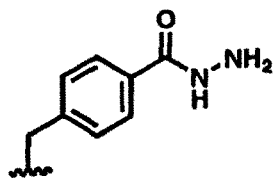
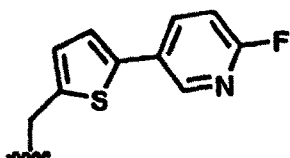
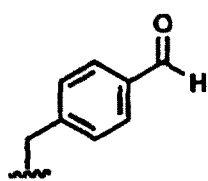
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 263.	Ac		H
Ejemplo 264.	Ac		H
Ejemplo 265.	Ac		H
Ejemplo 266.	Ac		H

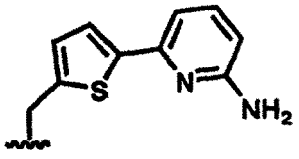
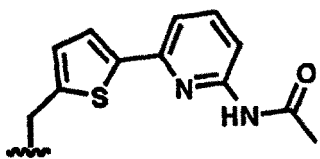
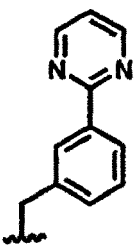
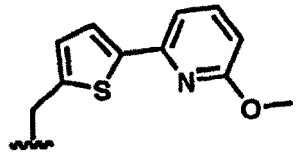
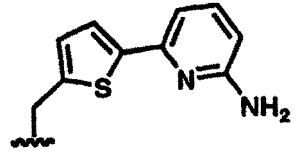
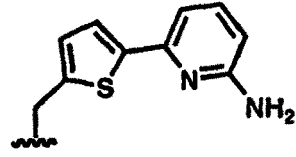
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 267.	Ac		H
Ejemplo 268.	Ac		H
Ejemplo 269.	Ac		H
Ejemplo 270.	Ac		H
Ejemplo 271.	Ac		F
Ejemplo 272.	Ac		H

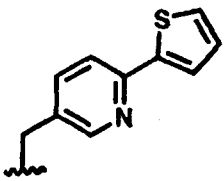
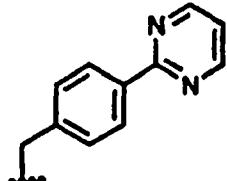
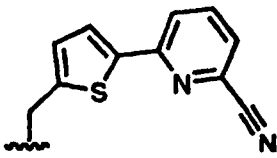
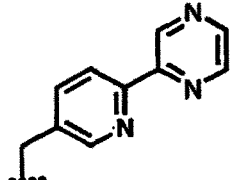
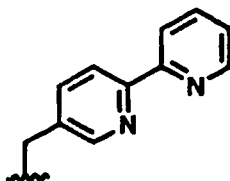
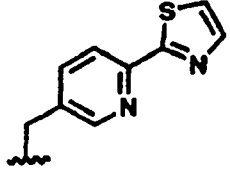
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 273.	Ac		F
Ejemplo 274.	Ac		F
Ejemplo 275.	Ac		H
Ejemplo 276.	Ac		H
Ejemplo 277.	Ac		H
Ejemplo 278.	Ac		F

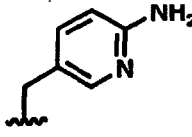
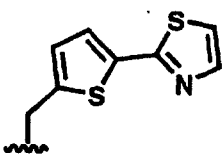
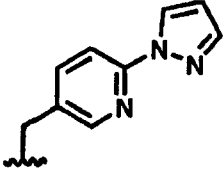
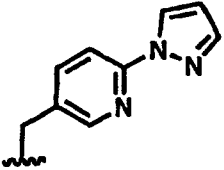
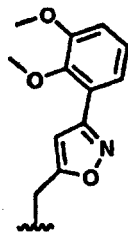
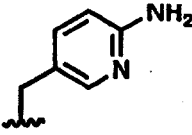
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 279.	Ac		H
Ejemplo 280.	Ac		H
Ejemplo 281.	Ac		H
Ejemplo 282.	Ac		H
Ejemplo 283.	Ac		H
Ejemplo 284.	Ac		H

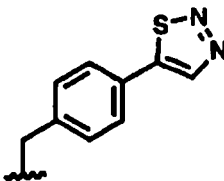
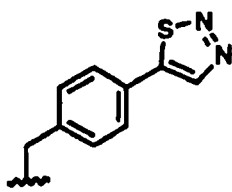
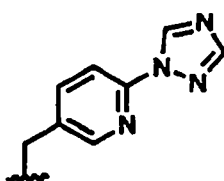
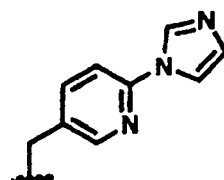
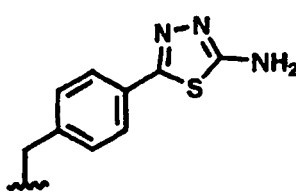
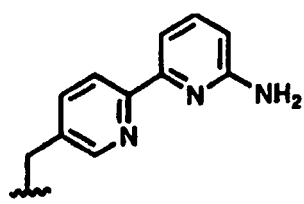
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 285.	Ac		H
Ejemplo 286.	Ac		H
Ejemplo 287.	Ac		H
Ejemplo 288.	Ac		H
Ejemplo 289.	Ac		H
Ejemplo 290.	Ac		H

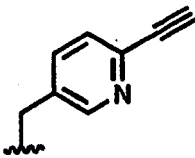
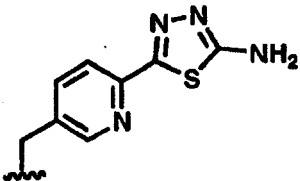
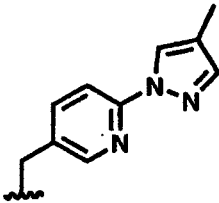
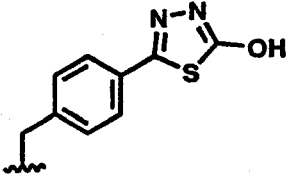
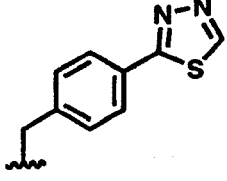
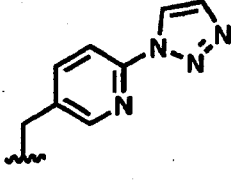
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 291.	Ac		H
Ejemplo 292.	Ac		H
Ejemplo 293.	Ac		H
Ejemplo 294.	Ac		F
Ejemplo 295.	Ac		H
Ejemplo 296.	Ac		H
Ejemplo 297.	Ac		H

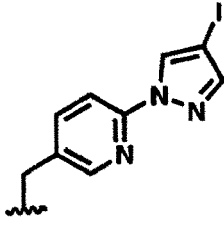
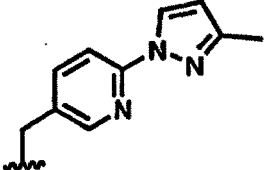
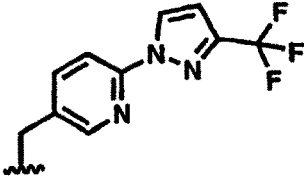
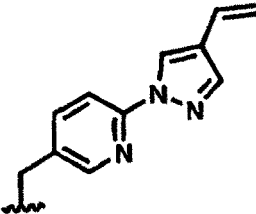
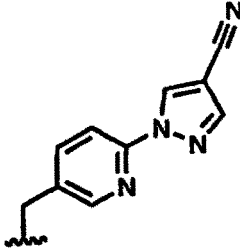
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 298.	Ac		H
Ejemplo 299.	H		H
Ejemplo 300.	Ac		H
Ejemplo 301.	Ac		H
Ejemplo 302.	H		H
Ejemplo 303.	H		F

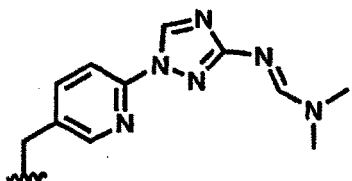
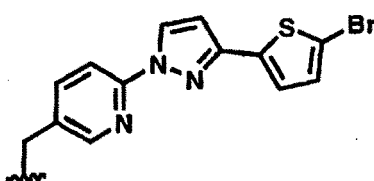
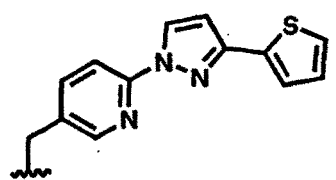
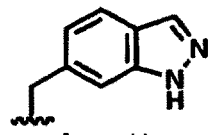
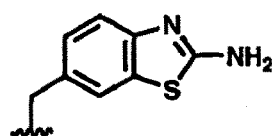
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 304.	Ac		H
Ejemplo 305.	Ac		H
Ejemplo 306.	Ac		H
Ejemplo 307.	Ac		H
Ejemplo 308.	Ac		H
Ejemplo 309.	Ac		H

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 310.	Ac		H
Ejemplo 311.	Ac		H
Ejemplo 312.	Ac		F
Ejemplo 313.	Ac		H
Ejemplo 314.	Ac		H
Ejemplo 315.	Ac		F

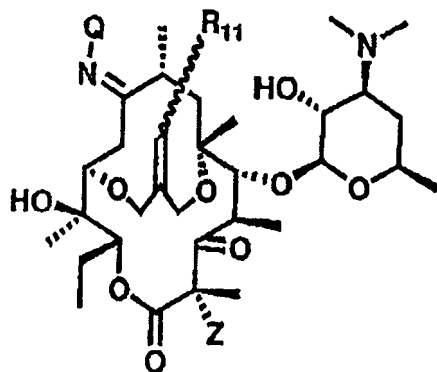
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 316.	Ac		H
Ejemplo 317.	Ac		F
Ejemplo 318.	Ac		H
Ejemplo 319.	Ac		H
Ejemplo 320.	Ac		H
Ejemplo 321.	Ac		H

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 322.	Ac		H
Ejemplo 323.	Ac		H
Ejemplo 324.	Ac		H
Ejemplo 325.	Ac		H
Ejemplo 326.	Ac		H
Ejemplo 327.	Ac		H

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 328.	Ac		H
Ejemplo 329.	Ac		H
Ejemplo 330.	Ac		H
Ejemplo 331.	Ac		H
Ejemplo 332.	Ac		H

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 333.	Ac		H
Ejemplo 334.	Ac		H
Ejemplo 335.	Ac		H
Ejemplo 336.	H		H
Ejemplo 337.	Ac		H

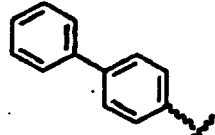
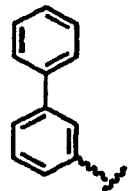
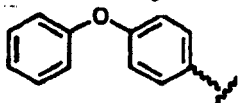
Los compuestos de los ejemplos 338-352 de fórmula B:



(B)

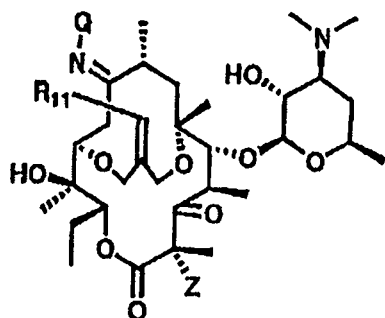
en la que R₁₁, Q y Z se delinean por cada ejemplo en la Tabla B:

TABLA B

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 338.	H	H	H
Ejemplo 339.	MOM	H	H
Ejemplo 340.	MOM		H
Ejemplo 341.	Ac		H
Ejemplo 342.	Ac		H
Ejemplo 343.	Ac		H

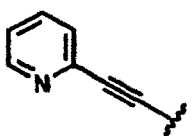
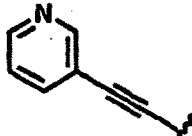
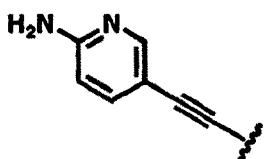
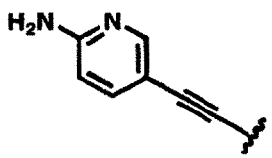
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 344.	Ac		H
Ejemplo 345.	Propionilo		H
Ejemplo 346.	Ac		H
Ejemplo 347.	Carbamato de metilo		H
Ejemplo 348.	urea	H	H
Ejemplo 349.	Me	H	H
Ejemplo 350.	BOM	H	H
Ejemplo 351.	Ac		H
Ejemplo 352.	Ac		H

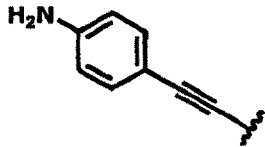
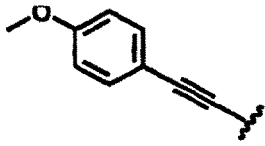
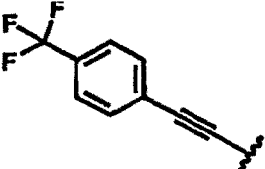
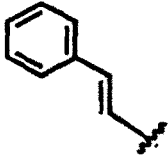
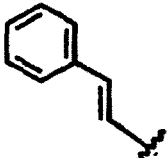
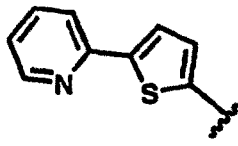
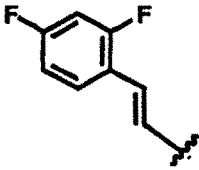
Los compuestos de los ejemplos 353-375 de fórmula B1:

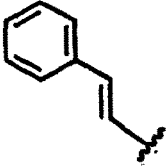
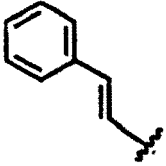
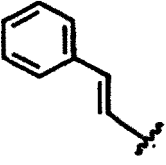
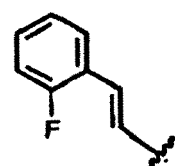
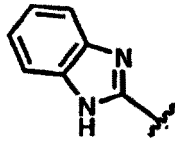
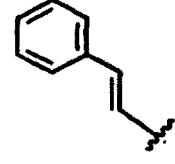


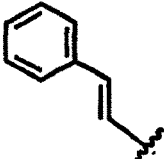
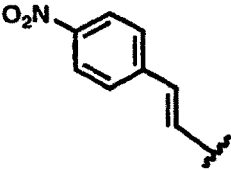
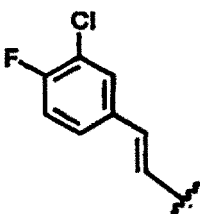
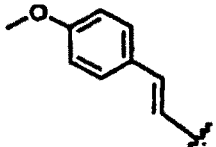
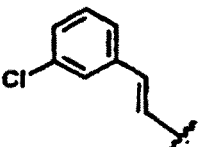
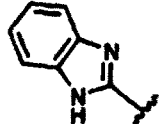
(B1)

en la que R₁₁, Q y Z se delinean por cada ejemplo en la Tabla B1;

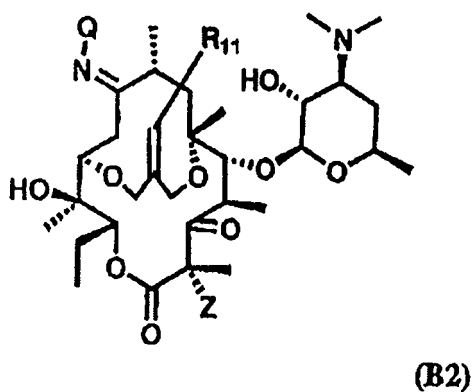
<u>Ejemplos</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 353.	Ac		H
Ejemplo 354.	Ac		H
Ejemplo 355.	Ac		H
Ejemplo 356.	Ac		H

<u>Ejemplos</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 357.	Ac		H
Ejemplo 358.	Ac		H
Ejemplo 359.	Ac		H
Ejemplo 360.	Ac		F
Ejemplo 361.	Ac		H
Ejemplo 362.	Ac		H
Ejemplo 363.	Ac		H

<u>Ejemplos</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 364.	2- metoxiacetamida		H
Ejemplo 365.	2-O-acil- acetamida		H
Ejemplo 366.	2-Fmoc-acetamida		H
Ejemplo 367.	Ac		H
Ejemplo 368.	Ac		H
Ejemplo 369.	2-hidroxi acetilo		H

<u>Ejemplos</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 370.	2-aminoacetilo		H
Ejemplo 371.	Ac		H
Ejemplo 372.	Ac		H
Ejemplo 373.	Ac		H
Ejemplo 374.	Ac		H
Ejemplo 375.	Ac		H

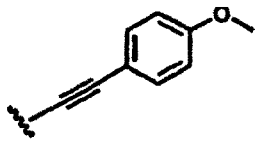
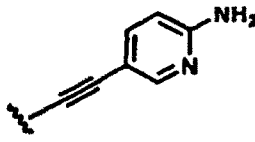
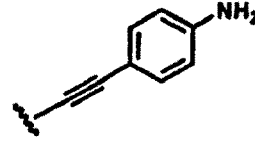
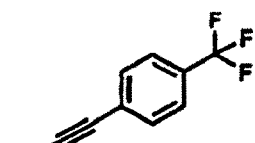
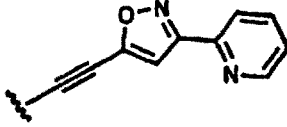
Los compuestos de los ejemplos 376-384 de fórmula B2:



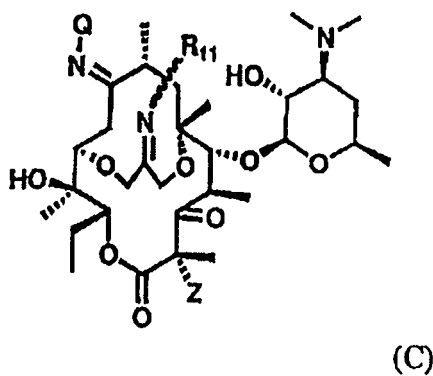
en la que R₁₁, Q y Z se delinean por cada ejemplo en la Tabla B2;

TABLA B2

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 376.	Ac		H
Ejemplo 377.	Ac		H
Ejemplo 378.	Ac		H
Ejemplo 379.	Ac		H

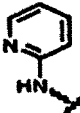
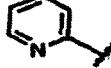
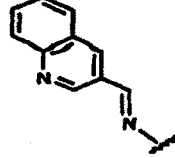
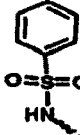
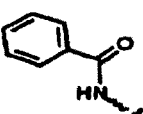
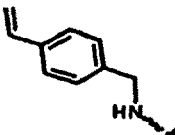
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 380.	Ac		H
Ejemplo 381.	Ac		H
Ejemplo 382.	Ac		H
Ejemplo 383.	Ac		H
Ejemplo 384.	Ac		H

Los compuestos de los ejemplos 385-391 de fórmula C:



en la que R₁₁, Q y Z se delinean por cada ejemplo en la Tabla C;

TABLA C

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
Ejemplo 385.	Ac		H
Ejemplo 386.	Ac		H
Ejemplo 387.	Ac		H
Ejemplo 388.	Ac		H
Ejemplo 389.	Ac		H
Ejemplo 390.	Ac		H
Ejemplo 391.	Ac		H

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de cualquier compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el control de una infección bacteriana en un sujeto que necesite dicho tratamiento. La identificación de un sujeto en necesidad de dicho tratamiento se realiza según el criterio de un sujeto o de un profesional de la asistencia sanitaria y puede ser subjetiva (por ejemplo, opinión) u objetiva (por ejemplo, mediante un ensayo o método de diagnóstico).

El producto puede estar envasado. El producto envasado incluye un recipiente, uno de los compuestos mencionados anteriormente en el recipiente, y un rótulo (por ejemplo, una etiqueta o una inserción) asociado con el recipiente y que indica la administración del compuesto para tratar un trastorno relacionado con una infección bacteriana, incluyendo las enfermedades descritas en este documento.

Un aspecto más de la presente invención es un proceso de preparación de cualquier compuesto descrito en este documento por cualquier ruta de síntesis descrita en este documento.

Definiciones

A continuación se muestran las definiciones de diversos términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos cuando se usan en toda esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que se limite de otra manera en casos específicos, tanto individualmente o como parte de un grupo más grande.

Los términos “alquilo C₁-C₃”, “alquilo C₁-C₆” o “alquilo C₁-C₁₂” como se usan en este documento, se refieren a radicales hidrocarburos saturados, de cadena lineal o ramificada, que contienen entre uno y tres, uno y doce o uno y seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de radicales alquilo C₁-C₃ incluyen radicales metilo, etilo, propilo e isopropilo; los ejemplos de radicales alquilo C₁-C₆ incluyen, aunque sin limitación, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, neopentilo y n-hexilo; y los ejemplos de radicales alquilo C₁-C₁₂ incluyen, aunque sin limitación, radicales etilo, propilo, isopropilo, n-hexilo, octilo, decilo, dodecilo.

El término “alquilo sustituido”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo “alquilo C₂-C₁₂” o “alquilo C₁-C₆” como se ha definido anteriormente, sustituido con una sustitución independiente o uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes que incluyen, aunque sin limitación, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxiprotectado, -NO₂, -CN, -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -NH₂, amino protegido, -NH-alquilo C₁-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂, -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo C₁-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo C₁-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heterocicloalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metiltiometilo.

Los términos “alqueno C₂-C₁₂” o “alqueno C₂-C₆”, como se usan en este documento, denotan un grupo monovalente proveniente de un resto hidrocarburo que contiene de dos a doce o de dos a seis átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono por la retirada de un solo átomo de hidrógeno. Los grupos alqueno incluyen, aunque sin limitación, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, y similares.

El término “alqueno sustituido”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo “alqueno C₂-C₁₂” o “alqueno C₂-C₆” como se ha definido anteriormente, sustituido con una sustitución independiente o uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes que incluyen, aunque sin limitación, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxiprotectado, -NO₂, -CN, -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -NH₂, amino protegido, -NH-alquilo C₁-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂, -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo C₁-C₁₂, -O-alque-

nilo C₂-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo C₁-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, NHC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo o metiltiometilo.

Los términos “alquino C₂-C₁₂” o “alquino C₂-C₆”, como se usan en este documento, denotan un grupo monovalente proveniente de un resto hidrocarburo que contiene de dos a doce o de dos a seis átomos de carbono que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono por la retirada de un solo átomo de hidrógeno. Los grupos alquino representativos incluyen, aunque sin limitación, por ejemplo, etino, 1-propino, 1-butino, y similares.

El término “alquino sustituido”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo “alquino C₂-C₁₂” o “alquino C₂-C₆” como se ha definido anteriormente, sustituido con una sustitución independiente o uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes que incluyen, aunque sin limitación, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxiprotectado, -NO₂, -CN, -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -NH₂, amino protegido, -NH-alquilo C₁-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂, -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo C₁-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo C₁-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, NHC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metiltiometilo.

El término “alcoxi C₁-C₆”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆, como se ha definido anteriormente, unido al resto molecular precursor mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi C₁-C₆ incluyen, aunque sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, neopentoxi y n-hexoxi.

5 Los términos “halo” y “halógeno”, como se usan en este documento, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “arilo” como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillo carbocíclico mono- o bicíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos que incluye, aunque sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares.

El término “arilo sustituido”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, sustituido con una sustitución independiente o uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes que incluyen, aunque sin limitación, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxil protegido, -NO₂, -CN, -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -NH₂, amino protegido, -NH-alquilo C₁-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂, -NH-alquino C₂-C₁₂, -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo C₁-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-alquino C₂-C₁₂, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-alquino C₂-C₁₂, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-alquino C₂-C₁₂, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-alquino C₂-C₁₂, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo C₁-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-alquino C₂-C₁₂, -OCONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-alquino C₂-C₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-alquino C₂-C₁₂, -NHCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NAC(O)Na₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-alquino C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-alquino C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, NHC(NH)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-alquino C₂-C₁₂, -NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-alquino C₂-C₁₂, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-alquino C₂-C₁₂, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-alquino C₂-C₁₂, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-alquino C₂-C₁₂, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-alquino C₂-C₁₂, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metiltiometilo.

El término “arilalquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un resto alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₆ unido a un anillo de arilo. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, bencilo, fenetilo y similares.

El término “arilalquilo sustituido”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilalquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido con una sustitución independiente o uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes que incluyen, aunque sin limitación, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxi protegido, -NO₂, -CN, -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -NH₂, amino protegido, -NH-alquilo C₁-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂, -NH-alquino C₂-C₁₂, -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo C₁-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-alquino C₂-C₁₂, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-alquino C₂-C₁₂, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-alquino C₂-C₁₂, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-alquino C₂-C₁₂, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo C₁-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-alquino C₂-C₁₂, -OCONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-alquino C₂-C₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-alquino C₂-C₁₂, -NHCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-alquino C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-alquino C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC

(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, NHC(NH)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metiltiometilo.

El término “heteroarilo”, como se usa en este documento, se refiere a un radical aromático mono-, bi-, o tricíclico o anillo que tiene de cinco a diez átomos en el anillo, de los cuales un átomo del anillo se selecciona entre S, O y N; cero, uno o dos átomos del anillo son heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre S, O y N; y los átomos del anillo restantes son carbono, donde cualquier N o S contenido en el anillo puede estar oxidado opcionalmente. Heteroarilo incluye, aunque sin limitación, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoioxazolilo, quinoxalinilo, y similares.

El término “heteroarilo sustituido”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente, sustituido con una sustitución independiente o uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes que incluyen, aunque sin limitación, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxil protegido, -NO₂, -CN, -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -NH₂, amino protegido, -NH-alquilo C₁-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂, -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo C₁-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo C₁-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, NHC(NH)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metiltiometilo.

El término “cicloalquilo C₃-C₁₂”, como se usa en este documento, denota un grupo monovalente proveniente de un compuesto de anillo carbocíclico saturado, monocíclico o bicíclico, por la retirada un solo átomo de hidrógeno. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2.2.1] heptilo, y biciclo [2.2.2] octilo.

El término “cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₁₂ como se ha definido anteriormente, sustituido con una sustitución independiente o uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes que incluyen, aunque sin limitación, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxil protegido, -NO₂, -CN, -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -NH₂, amino protegido, -NH-alquilo C₁-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂, -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo C₁-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo C₁-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, NHC(NH)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metiltiometilo.

queno C₂-C₁₂, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo C₁-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, NHC(NH)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metiltiometilo.

El término “heterocicloalquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un anillo no aromático de 5, 6 ó 7 miembros o a un sistema condensado con un grupo bi- o tricíclico, donde (i) cada anillo contiene entre uno y tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada anillo de 5 miembros tiene de 0 a 1 dobles enlaces y cada anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces, (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente, y (iv) cualquiera de los anillos anteriores puede condensarse con un anillo de benceno. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, aunque sin limitación, [1,3]dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, y tetrahydrofurilo.

El término “heterocicloalquilo sustituido”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido con una sustitución independiente o uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes que incluyen, aunque sin limitación, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxiprotectado, -NO₂, -CN, -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -NH₂, amino protegido, -NH-alquilo C₁-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂, -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo C₁-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo C₁-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, NHC(NH)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-

arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂- heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metil-tiomitilo.

5

El término “heteroarilalquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un resto alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₆ unido a un anillo de heteroarilo. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo y similares.

10 El término “heteroarilalquilo sustituido”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo heteroarilalquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido con una sustitución independiente o uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes que incluyen, aunque sin limitación, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hidroxiprotectado, -NO₂, -CN, -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -NH₂, amino protegido, -NH-alquilo C₁-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂, -NH-alqueno C₂-C₁₂, -NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocicloalquilo, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino, -O-alquilo C₁-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-alqueno C₂-C₁₂, -O-cicloalquilo C₃-C₁₂, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocicloalquilo, -C(O)-alquilo C₁-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-alqueno C₂-C₁₂, -C(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-alqueno C₂-C₁₂, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocicloalquilo, -OCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -OCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterocicloalquilo, -OCONH₂, -OCONH-alquilo C₁-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-alqueno C₂-C₁₂, -OCONH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -OCONH-arilo, -OCONH-heteroarilo, -OCONH-heterocicloalquilo, -NHC(O)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterocicloalquilo, -NHCO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHCO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHCO₂-arilo, -NHCO₂-heteroarilo, -NHCO₂-heterocicloalquilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(O)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(S)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterocicloalquilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterocicloalquilo, NHC(NH)-alquilo C₁-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-alqueno C₂-C₁₂, -NHC(NH)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterocicloalquilo, -C(NH)NH-alquilo C₁-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-alqueno C₂-C₁₂, -C(NH)NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterocicloalquilo, -S(O)-alquilo C₁-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-alqueno C₂-C₁₂, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterocicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo C₁-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-alqueno C₂-C₁₂, -SO₂NH-cicloalquilo C₃-C₁₂, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH-heteroarilo, -SO₂NH-heterocicloalquilo, -NHSO₂-alquilo C₁-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-alqueno C₂-C₁₂, -NHSO₂-cicloalquilo C₃-C₁₂, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterocicloalquilo, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo C₃-C₁₂, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo C₁-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-alqueno C₂-C₁₂, -S-cicloalquilo C₃-C₁₂, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocicloalquilo, o metil-tiomitilo.

45 El término “alcoxi C₁-C₆”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆, como se ha definido anteriormente, unido al resto molecular precursor mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi C₁-C₆ incluyen, aunque sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, neopentoxi y n-hexoxi.

50 El término “alquil C₁-C₃-amino”, como se usa en este documento, se refiere a uno o dos grupos alquilo C₁-C₃, como se ha definido anteriormente, unidos al resto molecular precursor mediante un átomo de nitrógeno. Los ejemplos de alquil C₁-C₃-amino incluyen, aunque sin limitación, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, y propilamino.

55 El término “alquilamino” se refiere a un grupo que tiene la estructura -NH(alquilo C₁-C₁₂), en la que alquilo C₁-C₁₂ es como se ha definido anteriormente.

El término “dialquilamino” se refiere a un grupo que tiene la estructura -N(alquil C₁-C₁₂)(alquilo C₁-C₁₂), en la que alquilo C₁-C₁₂ es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dialquilamino son, aunque sin limitación, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, piperidino, y similares.

60 El término “alcoxycarbonilo” representa un grupo éster, es decir, un grupo alcoxi, unido al resto molecular precursor mediante un grupo carbonilo tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, y similares.

El término “carboxaldehído”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo de fórmula -CHO.

65 El término “carboxi”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo de fórmula -COOH.

El término “carboxamida”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo de fórmula -C(O)NH(alquilo C₁-C₁₂) o -C(O)N(alquil C₁-C₁₂)(alquilo C₁-C₁₂), -C(O)NH₂, y similares.

El término “grupo protector de hidroxil”, como se usa en este documento, se refiere a un resto químico lábil que se sabe en la técnica que protege a un grupo hidroxilo frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Después de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis el grupo protector de hidroxil como se ha descrito en este documento puede retirarse selectivamente. Los grupos protectores de hidroxil como se conocen en la técnica se describen de manera general en T.H. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de hidroxil incluyen, aunque sin limitación, metiltiometilo, terc-butil-dimetilsililo, terc-butildifenilsililo, acilo sustituido con un grupo aromático y similares.

El término “hidroxil protegido”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo hidroxil protegido con un grupo protector de hidroxil, como se ha definido anteriormente, incluyendo, por ejemplo, grupos benzoilo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, metoximetilo.

El término “grupo protector de amino”, como se usa en este documento, se refiere a un resto químico lábil que se sabe en la técnica que protege a un grupo amino frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Después de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis el grupo protector de amino como se ha descrito en este documento puede retirarse selectivamente. Los grupos protectores de amino como se conocen en la técnica se describen de manera general en T.H. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, aunque sin limitación, t-butoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, y similares.

El término “amino protegido”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo amino protegido con un grupo protector de amino como se ha definido anteriormente.

El término “disolvente aprótico”, como se usa en este documento, se refiere a un disolvente que es relativamente inerte a la actividad de protones, es decir, que no actúa como donador de protones. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, hidrocarburos, tales como hexano y tolueno, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, y similares, compuestos heterocíclicos, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano y N-metilpirrolidinona, y éteres tales como éter dietílico, éter bis-metoximetílico. Los especialistas en la técnica conocen bien dichos compuestos, y será obvio para los especialistas en la técnica que pueden preferirse disolventes individuales o mezclas de los mismos para compuestos y condiciones de reacción específicos, dependiendo de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Pueden encontrarse análisis adicionales sobre disolventes apróticos en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4ª ed., editado por John A. Riddick *et al.*, Vol. II, en *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

El término “disolvente orgánico protogénico”, como se usa en este documento, se refiere a un disolvente que tiende a proporcionar protones, tales como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, y similares. Dichos disolventes son bien conocidos por los especialistas en la técnica, y será obvio para los especialistas en la técnica que pueden preferirse disolventes individuales o mezclas de los mismos para compuestos y condiciones de reacción específicos, dependiendo de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Pueden encontrarse análisis adicionales sobre disolventes protogénicos en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4ª ed., editado por John A. Riddick *et al.*, Vol. II, en *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

“Una cantidad eficaz”, como se usa en este documento, se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante un ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación o siente un efecto). Una cantidad eficaz del compuesto descrito anteriormente puede variar de aproximadamente 0,1 mg/Kg a aproximadamente 500 mg/Kg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/Kg. Las dosis eficaces también variarán dependiendo de la vía de administración, así como de la posibilidad de utilización junto con otros agentes.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término “estable”, como se usa en este documento, se refiere a compuestos que poseen suficiente estabilidad para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los propósitos detallados en este documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Los compuestos sintetizados pueden separarse de una mezcla de reacción y purificarse adicionalmente por un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión, o recristalización. Como puede entender un especialista en la técnica, otros métodos para sintetizar los compuestos de las fórmulas en este documento serán evidentes para los especialistas en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas de síntesis pueden realizarse con una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías de protección de grupos (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en este documento se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, algunas como las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for*

Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de los mismos.

El término “sujeto”, como se usa en este documento se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Más preferiblemente, el mamífero es un ser humano. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayas, peces, aves y similares.

Los compuestos de esta invención pueden modificarse añadiendo funcionalidades apropiadas para potenciar las propiedades biológicas selectivas. Dichas modificaciones se conocen en la técnica y pueden incluir aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), que aumentan la disponibilidad oral, que aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, que alteran el metabolismo y que alteran la velocidad de excreción.

Los compuestos descritos en este documento contienen dos o más centros asimétricos y, por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles de este tipo, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos pueden prepararse a partir de sus precursores ópticamente activos respectivos mediante los procedimientos descritos anteriormente, o resolviendo las mezclas racémicas. La resolución puede realizarse en presencia de un agente de resolución, por cromatografía o por cristalización repetida o por alguna combinación de estas técnicas, que son conocidas para los especialistas en la técnica. Pueden encontrarse más detalles con respecto a la resolución en Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Igualmente, se pretende incluir también a todas las formas tautoméricas. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparezca en este documento se selecciona solo por conveniencia y no pretende designar una configuración particular a menos que así lo establezca el texto; por lo tanto, un doble enlace carbono-carbono descrito arbitrariamente en este documento como *trans* puede ser *cis*, *trans*, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

Como se usa en este documento, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, y tienen una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge, *et al.* describe sales farmacéuticamente aceptables con detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977). Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención, o por separado, haciendo reaccionar la función base libre con un ácido orgánico adecuado. Son ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, de adición las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclo-pentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y arilsulfonato.

Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en este documento y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deberían estar presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente el 1 y el 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente el 5 y el 95% de la dosificación administrada normalmente en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosificación múltiple, a partir de los compuestos de esta invención. Como alternativa, estos agentes pueden ser parte de una sola forma de dosificación, mezclándose junto con los compuestos de esta invención en una sola composición.

Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término “infección(es) bacteriana(s)” o “infecciones por protozoos” incluye, aunque sin limitación, infecciones bacterianas e infecciones por protozoos que suceden en mamíferos, peces y aves así como trastornos relacionados con infecciones bacterianas e infecciones por protozoos que pueden tratarse o prevenirse mediante la administración de antibióticos tales como los compuestos de la presente invención. Tales infecciones bacterianas e infecciones por protozoos y los trastornos relacionados con tales infecciones incluyen, aunque sin limitación, las siguientes: neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, amigdalitis, y mastoiditis relacionadas con infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, o *Peptostreptococcus* spp. *Pseudomonas* spp.; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis relacionadas con infección por *Streptococcus pyogenes*, Grupos C y G de estreptococos, *Clos-*

tridium diptheriae, o *Actinobacillus haemolyticum*; infecciones del tracto respiratorio relacionadas con infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, abscesos y osteomielitis, y fiebre puerperal relacionadas con infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos positivos a la coagulasa (es decir, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, etc.), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, grupos C-F de estreptococos (colonias mínimas de estreptococos), estreptococos viridans, *Corynebacterium* spp., *Clostridium* spp., o *Bartonella henselae*; infecciones del tracto urinario agudas no complicadas relacionadas con infección por *S. saprophyticus* o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis; y enfermedades transmitidas sexualmente relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Nisseria gonorrhoeae*; enfermedades provocadas por toxinas relacionadas con infección por *S. aureus* (envenenamiento alimentario y síndrome de choque tóxico), o Grupos A, S y C de estreptococos; úlceras relacionadas con infección por *Helicobacter pilori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacriocistitis relacionadas con infección por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria* spp.; enfermedad diseminada de *Mycobacterium avium complex* (MAC) relacionada con infección por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis relacionada con infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con infección por *Cryptosporidium* spp.; infección odontogénica relacionada con infección por estreptococos viridans; catarro persistente relacionado con infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; infección de piel por *S. aureus*, *Propionibacterium acnes*; aterosclerosis relacionada con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*; o similares.

Las infecciones bacterianas e infecciones por protozoos y los trastornos relacionados con tales infecciones que pueden tratarse o prevenirse en animales incluyen, aunque sin limitación, las siguientes: enfermedad respiratoria bovina relacionada con infección por *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis*, o *Bordetella* spp.; enfermedad entérica de vacas relacionada con infección por *E. coli* o protozoos (es decir, coccidia, cryptosporidia, etc.), mastitis en vacas lecheras relacionada con infección por *S. aureus*, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium*, o *Enterococcus* spp.; enfermedad respiratoria porcina relacionada con infección por *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida*, o *Mycoplasma* spp.; enfermedad entérica porcina relacionada con infecciones por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* spp., o *Serpulina hyodysenteriae*; gомosis de pie de vacas relacionada con infección por *Fusobacterium* spp.; metritis de vacas relacionada con infección por *E. coli*; verrugas peludas de vacas relacionadas con infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides nodosus*; queratitis de vacas relacionada con infección por *Moraxella bovis*, aborto prematuro de vacas relacionado con infección por protozoos (es decir, neosporium); infección del tracto urinario en perros y gatos relacionada con infección por *E. coli*; infecciones de piel y tejido blando en perros y gatos relacionadas con infección por *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *Staphylococcus* negativos para la coagulasa o *P. multocida*; e infecciones dentales o de la boca en perros y gatos relacionadas con infección por *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Porphryomonas* spp., *Campylobacter* spp., *Actinomyces* spp., *Erysipelothrix* spp., *Rhodococcus* spp., *Trypanosoma* spp., *Plasmodium* spp., *Babesia* spp., *Toxoplasma* spp., *Pneumocystis* spp., *Leishmania* spp., y *Trichomonas* spp. o *Prevotella* spp. Otras infecciones bacterianas e infecciones por protozoos y trastornos relacionados con tales infecciones que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con el método de la presente invención están mencionadas en J. P. Sanford *et al.*, "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26ª Edición, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Actividad Antibacteriana

Se pueden usar ensayos de susceptibilidad para medir cuantitativamente la actividad *in vitro* de un agente antimicrobiano frente a un aislado bacteriano dado. Los compuestos se ensayaron para la actividad antibacteriana *in vitro* mediante un método de microdilución. La Concentración Mínima Inhibitoria (MIC, por su sigla en inglés) se determinó en placas de microvaloración de 96 pocillos utilizando el medio Mueller Hinton Broth apropiado (CAMHB) para los aislados bacterianos observados. Los agentes antimicrobianos se diluyeron en serie (2 veces) en DMSO para producir un intervalo de concentración entre aproximadamente 64 µg/ml y aproximadamente 0,03 µg/ml. Los compuestos diluidos (2 µl/pocillo) luego se transfirieron a CAMHB estéril, no inoculado (0,2 ml) mediante el uso de una estación de 96 puntas de pipeta fijas. El inóculo para cada cepa bacteriana se estandarizó a 5×10^5 CFU/ml mediante comparación óptica con un patrón de turbidez McFarland 0,5. Las placas se inocularon con 10 µl/pocillo de inóculo bacteriano ajustado. Las placas de 96 pocillos se cubrieron e incubaron a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 24 horas en medio ambiente de aire. Después de la incubación, los pocillos de la placa se examinaron visualmente mediante medida de Densidad Óptica para la presencia de crecimiento (turbidez). La concentración más baja de un agente antimicrobiano a la que no existe crecimiento visible se definió como el MIC. Los compuestos de la invención generalmente manifestaron un MIC en el intervalo entre aproximadamente 64 µg/ml y aproximadamente 0,03 µg/ml.

Todos los ensayos *in vitro* siguen las directrices descritas en el protocolo Approved Standards M7-A4, publicado por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

Composiciones Farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en este documento, el término “vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un material de relleno, diluyente, encapsulante o una formulación auxiliar de cualquier tipo no tóxica, sólida inerte, semisólida o líquida inerte. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como mantequilla de cacao y supositorios encerados; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de la semilla del algodón, aceite de cartamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampomantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar presentes también en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante inhalación de pulverización, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado, preferiblemente mediante administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier excipiente, adyuvante o vehículo convencional, no tóxico y farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral como se usa en este documento incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Las formas líquidas de dosificación para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas líquidas de dosificación pueden contener diluyentes inertes habitualmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol de isopropilo, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla del algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden también incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, y perfumes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones estériles inyectables acuosas u oleosas, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes apropiados de dispersión o humectantes y agentes de suspensión. La preparación estéril inyectable puede también ser una solución estéril inyectable, suspensión o emulsión en un diluyente o disolvente no tóxico por vía parenteral aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites estériles, fijos se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite suave fijo incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante la filtración a través de un filtro que retiene bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones estériles sólidas que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otros medios estériles inyectables antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un fármaco, es a menudo deseable retardar la absorción del fármaco en inyecciones subcutáneas o intramusculares. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con una baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco entonces depende de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra mediante disolución o suspensión del fármaco en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se hacen mediante la formación de matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación del fármaco con el polímero y la naturaleza del polímero empleado en particular, la velocidad de liberación del fármaco puede controlarse. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos apropiados no irritantes tales como mantequilla de cacao, polietilenglicol o un supositorio encerado que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto se derriten en la cavidad del recto o vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas sólidas de dosificación para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas sólidas de dosificación, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o: a) cargas o prolongadores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo,

carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes que retrasan la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes de humectación tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de tipo bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede también comprender agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas similares pueden también emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas usando excipientes como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con capas y estar envueltas con, por ejemplo, capas entéricas y otras capas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden también ser de una composición que libera el(los) ingrediente(s) activo(s) sólo, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Ejemplos de composiciones de incrustación que pueden usarse incluyen sustancias y ceras poliméricas.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda requerirse. Las formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos, pomadas oculares, polvos y soluciones también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvos de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propulsores tradicionales tales como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden hacerse mediante la disolución o dispersión del compuesto en el medio apropiado. Se pueden usar también potenciadores de la absorción para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse bien proporcionando una membrana que controla la velocidad o bien mediante la dispersión del compuesto en una matriz o gel poliméricos.

De acuerdo con los métodos de tratamiento de la presente invención, las infecciones bacterianas se tratan o previenen en un paciente tal como un ser humano u otros animales mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, en cantidades y durante el tiempo tales como sean necesarios para lograr el resultado deseado.

Mediante una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto de la invención se quiere decir una cantidad suficiente del compuesto para tratar las infecciones bacterianas, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el médico que atiende en el ámbito del juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de varios factores incluyendo la enfermedad a tratar y la gravedad de la enfermedad; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

La dosis total diaria de los compuestos de esta invención administrados a un ser humano u otro animal en dosis únicas o divididas puede estar en cantidades, por ejemplo, entre 0,01 y 50 mg/kg de peso corporal o más normalmente entre 0,1 y 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para preparar la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1000 mg del(de los) compuesto(s) de esta invención por día en dosis únicas o múltiples.

Los compuestos de las fórmulas descritas en este documento pueden, por ejemplo, administrarse mediante inyección, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía subdérmica, por vía intraperitoneal, por vía intramuscular, o por vía subcutánea; o por vía oral, por vía bucal, por vía nasal, por vía transmucosal, por vía tópica, en un preparación oftálmica, o mediante inhalación, con una dosificación comprendida entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente

100 mg/kg de peso corporal, como alternativa, dosificaciones entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con las necesidades del fármaco en particular. Los métodos en este documento contemplan la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o composición de un compuesto para lograr el efecto deseado o especificado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 veces por día o como alternativa, como una infusión continua. Tal administración puede usarse como una terapia crónica o intensa. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). Como alternativa, tales preparaciones pueden contener entre aproximadamente 20% y aproximadamente 80% de compuesto activo.

Pueden requerirse dosis más bajas o más altas que aquellas enumeradas anteriormente. La dosificación específica y los regímenes de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerán de varios factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y curso de la enfermedad, estado o síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, estado o síntomas, y el juicio del médico que trata.

Si el estado del paciente mejora, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si es necesario. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, a un nivel al que el estado mejorado se retiene cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente durante un periodo largo basado en cualquier reaparición de los síntomas de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral a peces mezclando dichas composiciones farmacéuticas en la comida de peces o dichas composiciones farmacéuticas pueden disolverse en agua en la que están situados los peces infectados, un método habitualmente mencionado como un baño medicado. La dosificación para el tratamiento de peces difiere dependiendo del propósito de la administración (prevención o cura de la enfermedad) y del tipo de administración, tamaño y extensión de la infección de los peces a tratar. Generalmente, puede administrarse una dosificación de 5-1000 mg, preferiblemente 20-100 mg, por kg de peso corporal del pez por día, bien en una vez o dividido en varias veces. Se reconocerá que la dosificación especificada anteriormente es sólo un intervalo general que se puede reducir o incrementar dependiendo de la edad, peso corporal, estado de la enfermedad, etc. de los peces.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento concuerdan con el significado habitualmente conocido para los especialistas en la técnica. Todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente publicadas, y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan a la presente como referencia en su totalidad.

40 *Abreviaturas*

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones del esquema y de los ejemplos que le siguen son:

- Ac para acetilo;
- AIBN para azobisisobutironitrilo;
- Bu₃SnH para hidruro de tributilestano;
- CDI para carbonildiimidazol;
- dba para dibencilidenacetona;
- dppb para difenilfosfino butano;
- DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
- DEAD para dietilazodicarboxilato;
- DMAP para dimetilaminopiridina;
- DMF para dimetilformamida;
- DPPA para difenilfosforilazida;
- EtOAc para acetato etilo;
- MeOH para metanol;

NaN(TMS)₂ para bis(trimetilsilil)amida sódica;

NMMO para N-óxido de N-metilmorfolina;

TEA para trietilamina;

THF para tetrahidrofurano;

TPP o PPh₃ para trifenilfosfina;

MOM para metoximetilo;

Boc para t-butoxicarbonilo;

Bz para bencilo;

Ph para fenilo;

POPd para paladato (II) de dihidrógeno diclorobis(di-terc-butilfosfinito-κP);

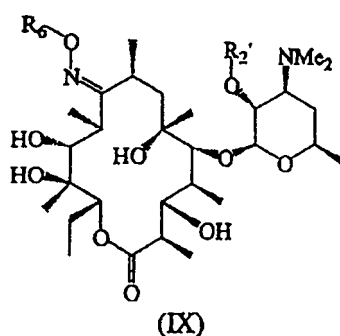
TBS para *terc*-butildimetilsililo; o

TMS para trimetilsililo.

Métodos de Síntesis

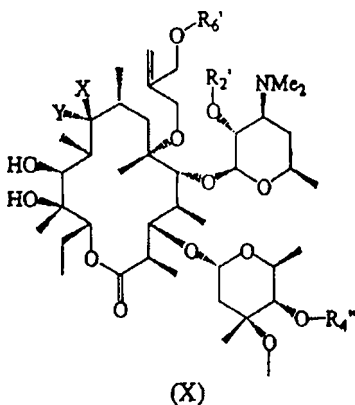
Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes esquemas de síntesis que ilustran los métodos mediante los que pueden prepararse los compuestos de la invención.

Un intermedio preferido para la preparación de compuestos representados por la fórmula I es un compuesto representado por la fórmula IX como se ilustra a continuación



en la que R₆ y R₂' son como se han definido anteriormente.

Un segundo intermedio preferido para la preparación de compuestos representados por la fórmula I es un compuesto representado por la fórmula X como se ilustra a continuación

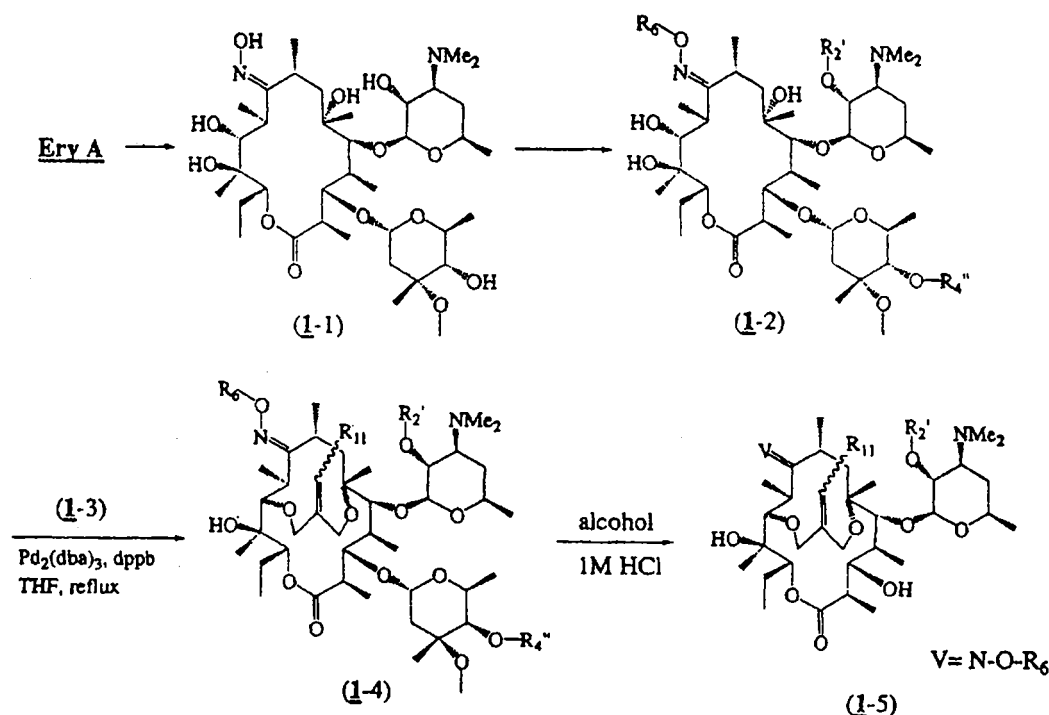


en la que X, Y, R₂', R₄' y R₆' son como se han definido anteriormente.

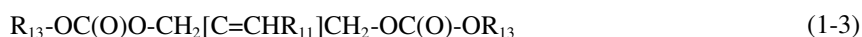
Los esquemas 1-4 describen procesos para la preparación de intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de fórmula (1-2), que son útiles como materiales de partida para la preparación de compuestos de la presente invención, pueden sintetizarse como se detalla en los Esquemas 1 y 2 a continuación. Un derivado de eritromicina (1-2) se prepara a partir de eritromicina usando los procedimientos descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 4.990.602; 4.331.803; 4.680.386; 4.670.549; y en la Solicitud de Patente Europea EP 260.938.

Esquema 1



El derivado de eritromicina de fórmula (1-2), se hace reaccionar después con un agente de alquilación de la fórmula:



en la que R_{13} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ y R_{11} es como se ha definido anteriormente.

Se espera que la mayoría de los catalizadores de paladio (0) funcionen en este proceso. Algunos catalizadores de paladio (II), tales como acetato de paladio (II), que se convierte en una especie de paladio (0) *in situ* por la acción de una fosfina, también servirán. Véase, por ejemplo, Beller *et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34 (17), 1848. El catalizador de paladio puede seleccionarse entre, aunque sin limitación, el grupo compuesto por acetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona) de dipaladio, tetradi(bencilidenacetona) de dipaladio y similares. Los catalizadores de paladio sobre carbono y de haluro de paladio (II) son menos preferidos que otros catalizadores de paladio para este proceso.

Las fosfinas adecuadas incluyen, aunque sin limitación, trifenilfosfina, bis(difenilfosfino)metano, bis(difenilfosfino)etano, bis(difenilfosfino)propano, 1,4-bis(difenilfosfino)butano, bis(difenilfosfino)pentano, y tri (o-tolil) fosfina, y similares.

La reacción se realiza en un disolvente aprótico, preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo, a 50°C o por encima de esta temperatura. Los disolventes apróticos adecuados incluyen, aunque sin limitación, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, triamida hexametilfosfórica, 1,2-dimetoxietano, metil-terc-butil éter, heptano, acetonitrilo, acetato de isopropilo y acetato de etilo. Los disolventes más preferidos son tetrahidrofurano o tolueno.

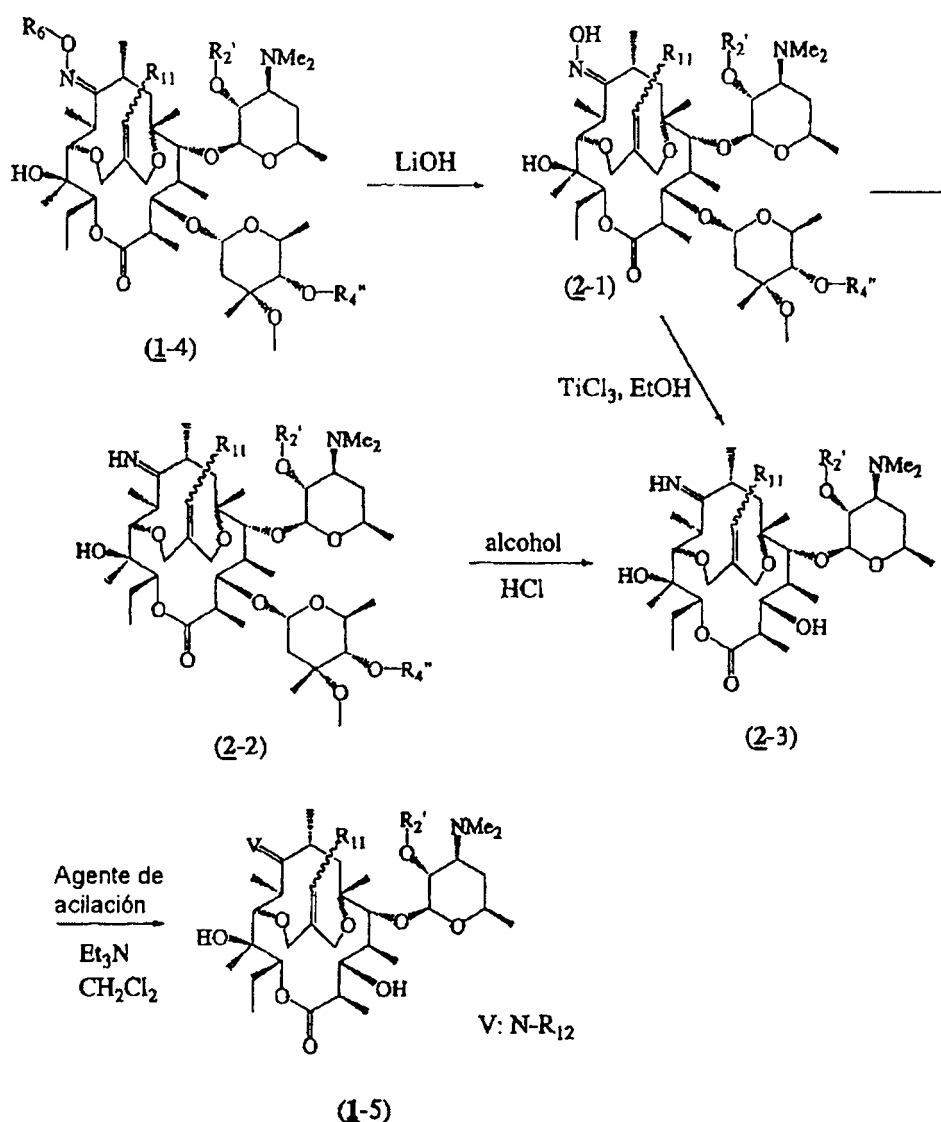
Los agentes de alquilación útiles en los procesos de la invención son dicarbonatos (1-3). Generalmente, los agentes de alquilación tienen la fórmula (1-3), descrita anteriormente. Los agentes de alquilación preferidos son aquellos en los

que R_{13} es un grupo terc-butilo, isopropilo o isobutilo. Los agentes de alquilación se preparan por reacción de un diol con una amplia variedad de compuestos para incorporar el resto dicarbonato. Los compuestos incluyen, aunque sin limitación, cloroformiato de terc-butilo, dicarbonato de di-terc-butilo, y 1-(terc-butoxicarbonil)imidazol y la reacción se realiza en presencia de una base orgánica o inorgánica. La temperatura de la reacción varía de aproximadamente -30°C a aproximadamente 30°C. Preferiblemente, el reactivo de alquilación es dicarbonato de di-terc-butilo.

Un método alternativo para convertir el alcohol en el carbonato implica tratar el alcohol con fosgeno o trifosgeno para preparar el derivado de cloroformiato del diol. El derivado de di-cloroformiato se convierte después en el dicarbonato por los métodos descritos en Cotarca, L., Delogu, P., Nardelli, A., Sunijic, V, *Synthesis*, 1996, 553. La reacción puede realizarse en diversos disolventes orgánicos tales como diclorometano, tolueno, éter dietílico, acetato de etilo y cloroformo en presencia de una base. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, aunque sin limitación, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de amonio, carbonato sódico, carbonato potásico, amonio carbonato, dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina y similares. Las condiciones de temperatura pueden variar de 0°C a aproximadamente 60°C. La reacción típicamente tarda de 3 a 5 horas en completarse.

El resto cladinosa del macrólido (1-4) se retira por hidrólisis ácida suave o por hidrólisis enzimática para dar compuestos de fórmula (1-5). Los ácidos representativos incluyen ácido clorhídrico diluido, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido cloroacético, ácido dicloroacético o ácido trifluoroacético. Los disolventes adecuados para la reacción incluyen metanol, etanol, isopropanol, butanol y similares. Los tiempos de reacción son típicamente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es preferiblemente de -10°C a 80°C.

Esquema 2



ES 2 339 647 T3

Los compuestos de fórmula (1-4), en la que R_6 es un grupo acetilo, pueden convertirse en la imina correspondiente como se indica en el Esquema 2. La desprotección selectiva de la oxima se realiza típicamente mediante hidrólisis alcalina en disolventes próticos. Los compuestos alcalinos representativos incluyen hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, y similares. Los disolventes adecuados incluyen, aunque sin limitación, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, isopropanol, etanol, butanol y mezclas de los mismos. La temperatura de reacción es preferiblemente de 0° a 35°C y el tiempo de reacción es preferiblemente de 0,5 a 8 horas.

De una manera similar, puede realizarse la desprotección simultánea tanto de la oxima como del 2'-hidroxilo en diversas condiciones. Las condiciones para la desprotección incluyen, aunque sin limitación, tratamiento con un disolvente alcohólico de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, o tratamiento con una amina primaria, tal como butilamina. Los disolventes alcohólicos preferidos para la desprotección son metanol y etanol. Un análisis más minucioso de los procedimientos, reactivos y condiciones para retirar grupos protectores se describe en la bibliografía, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis" 3ª ed., John Wiley & Son, Inc, 1999.

La desoxigenación de los compuestos de fórmula (2-1) en condiciones reductoras proporciona la imina macrólido de fórmula (2-2). Pueden usarse muchos agentes reductores para realizar esta transformación incluyendo, aunque sin limitación, hidruro de litio y aluminio, tricloruro de titanio, borano, y diversos sulfuros tales como hidrogenosulfuro sódico y nitrito sódico. Para un informe más detallado de la reducción de oximas, véase J. March en "Advanced Organic Chemistry" 4ª ed., Wiley & Son, Inc, 1992.

Un método particularmente útil para la reducción de oximas a la imina correspondiente usa un agente reductor de sulfato, tal como hidrogenosulfito sódico, en condiciones ácidas, típicamente en disolventes próticos. Los ácidos representativos incluyen, aunque sin limitación, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico diluido, ácido fosfórico diluido, ácido sulfúrico diluido y similares. Los disolventes próticos adecuados incluyen, aunque sin limitación, mezclas de agua y metanol, etanol, isopropanol, o butanol. La reacción se realiza típicamente a una temperatura de 50° a 110°C, preferiblemente durante entre 1 y 10 horas.

La hidrólisis del resto cladinosa puede realizarse como se ha descrito anteriormente en el esquema 1 para dar compuestos de fórmula (2-3).

Pueden formarse directamente compuestos alternativos de fórmula (2-3) a partir de compuestos de fórmula (2-1) por tratamiento con $TiCl_3$ en disolventes alcohólicos, preferiblemente metanol o etanol.

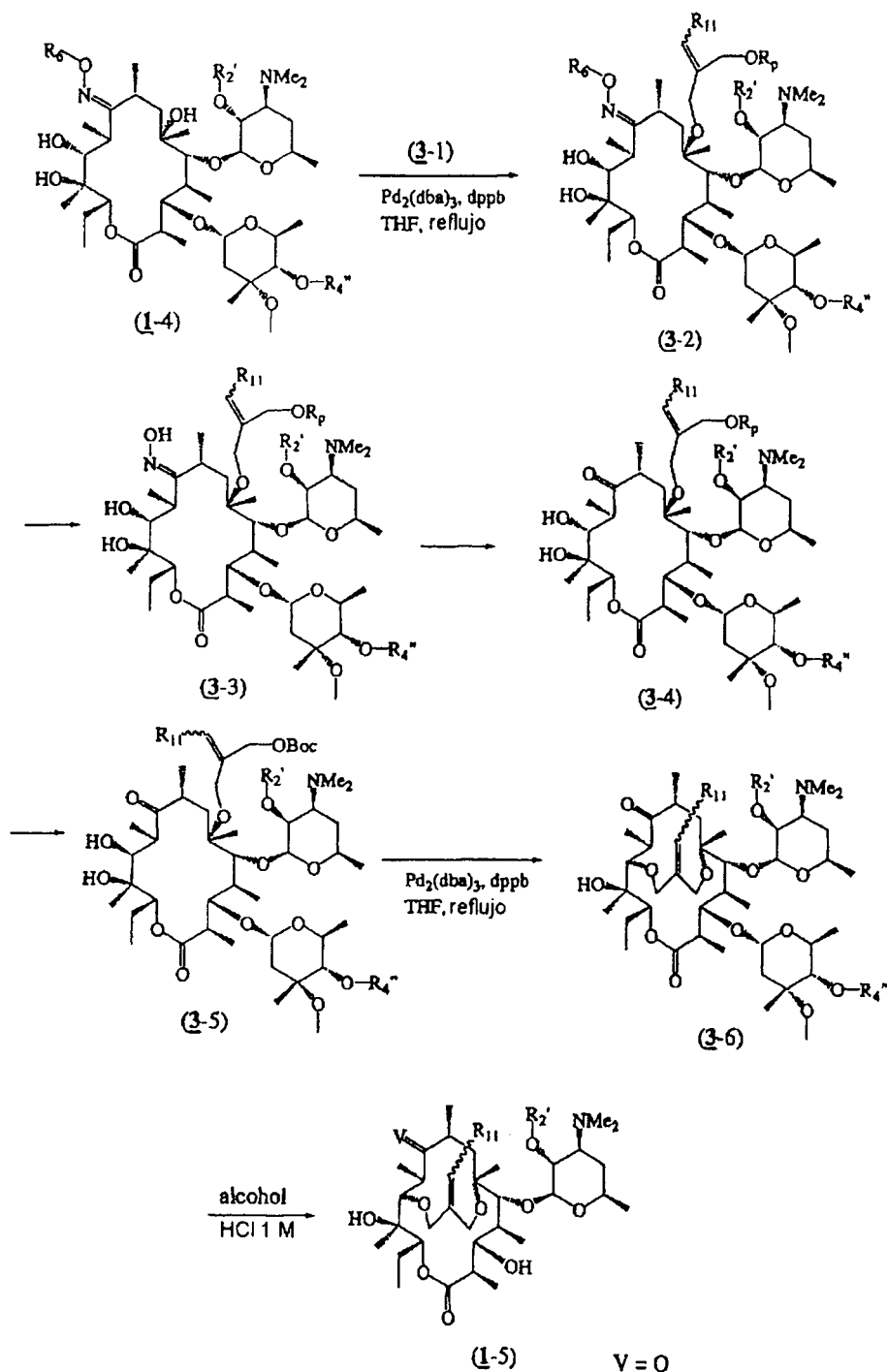
Las iminas de fórmula (2-3) pueden acilarse en condiciones básicas usando un agente de acilación adecuado en un disolvente aprótico. Los agentes de acilación típicos incluyen, aunque sin limitación, cloruro de acetilo, anhídrido acético, cloruro de benzofilo, anhídrido benzoico y cloroformiato de bencilo.

Son ejemplos de disolventes apróticos diclorometano, cloroformo, tetrahydrofurano, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica, una mezcla de los mismos o una mezcla de uno de estos disolventes con éter, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, acetato de etilo, acetona y similares. Los disolventes apróticos no afectan negativamente a la reacción. Preferiblemente, el disolvente se selecciona entre diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, tetrahydrofurano, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos.

Las base típicas incluyen, aunque sin limitación, piridina, trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, 2,6-lutidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Para un análisis más amplio sobre condiciones de acilación véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis" 3ª ed., John Wiley & Son, Inc, 1999.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 3



La formación por etapas de macrólidos 6-11 enlazados también es posible como se indica en el Esquema 3. De una manera similar a como se ha descrito anteriormente, el procedimiento implica hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1-4) con un agente de alquilación adecuado. Como en el caso anterior, el derivado de eritromicina de fórmula (1-4) se hace reaccionar con un agente de alquilación de fórmula:



en la que R_{13} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, y R_{11} y R_p son como se han definido anteriormente.

Como se ha analizado anteriormente, se espera que la mayoría de los catalizadores de paladio (0) funcionen en este proceso y la reacción se realiza en un disolvente aprótico, preferiblemente a temperatura elevada, preferiblemente a 50°C o por encima de esta temperatura. Los disolventes más preferidos son tetrahidrofurano y tolueno.

Los agentes de alquilación útiles en el proceso de la invención son los carbonatos de silil éter mixtos (3-1). Generalmente, los agentes de alquilación tienen la fórmula (3-1), descrita anteriormente. Los agentes de alquilación preferidos son aquellos en los que R_{13} es terc-butilo, isopropilo o isobutilo y R_p es terc-butildimetilsililo, triisopropilsililo, terc-butildifenilsililo o similares.

Los agentes de alquilación de fórmula (3-1) se preparan por reacción de un diol secuencialmente con una amplia variedad de compuestos para incorporar el resto carbonato, seguido de una amplia variedad de compuestos para incorporar el resto sililo. Los reactivos de alquilación incluyen, aunque sin limitación, cloroformiato de terc-butilo, dicarbonato de di-terc-butilo, y 1-(terc-butoxicarbonil)imidazol; donde los reactivos de sililación incluyen, aunque sin limitación, cloruro de terc-butildimetilsililo, triflato de terc-butildimetilsililo, cianuro de terc-butildimetilsililo, y terc-butildimetilsililimidazol. Ambas reacciones se realizan en presencia de una base orgánica o inorgánica. La temperatura de las reacciones varía de aproximadamente -30°C a aproximadamente 30°C. Preferiblemente, el reactivo de alquilación es dicarbonato de di-terc-butilo y el reactivo de sililación es cloruro de terc-butildimetilsililo.

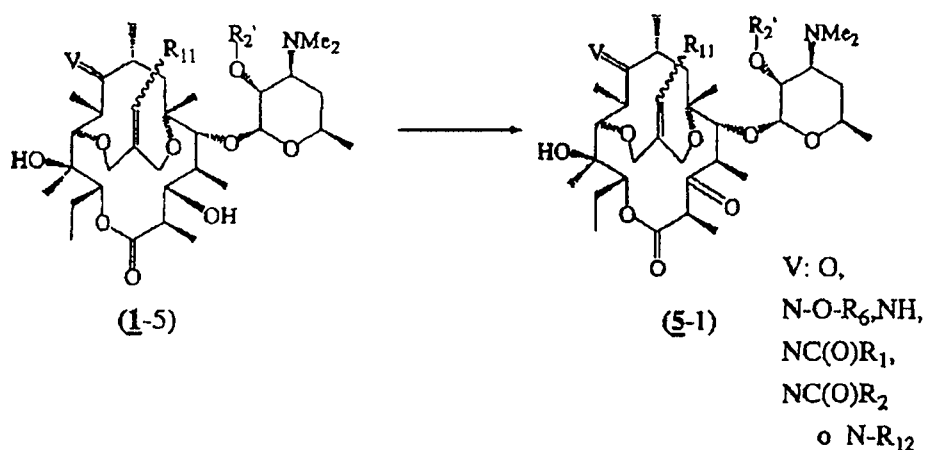
La oxima libre (3-3) se prepara usando esencialmente el mismo procedimiento que para la desprotección de la oxima (1-4) en la que R_6 es Ac en el Esquema 2.

Los compuestos de fórmula (3-4) pueden formarse directamente a partir de los compuestos de fórmula (3-3) aplicando el procedimiento descrito anteriormente para la reducción de oximas de fórmula (2-1) a la imina correspondiente de fórmula (2-2).

El grupo protector (R_p) se retira después del hidroxilo del compuesto de fórmula (3-4) usando las condiciones apropiadas como se indica en T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis" 3ª ed., John Wiley & Son, Inc, 1999. Por ejemplo, cuando el grupo protector es TBS, puede usarse fluoruro de tetra-*n*-butilamonio, ácido fluorhídrico o ácido trifluoroacético. Usando condiciones estándar, el hidroxilo primario se convierte en el carbonato de terc-butilo, y posteriormente el grupo 11-hidroxilo se alquila mediante un catalizador de paladio (0) como se ha descrito anteriormente. De esta manera, los compuestos de fórmula (3-6) pueden prepararse fácilmente.

La retirada del azúcar cladinosa se realiza como se ha descrito anteriormente en el Esquema 1 para dar un compuesto de fórmula (1-5).

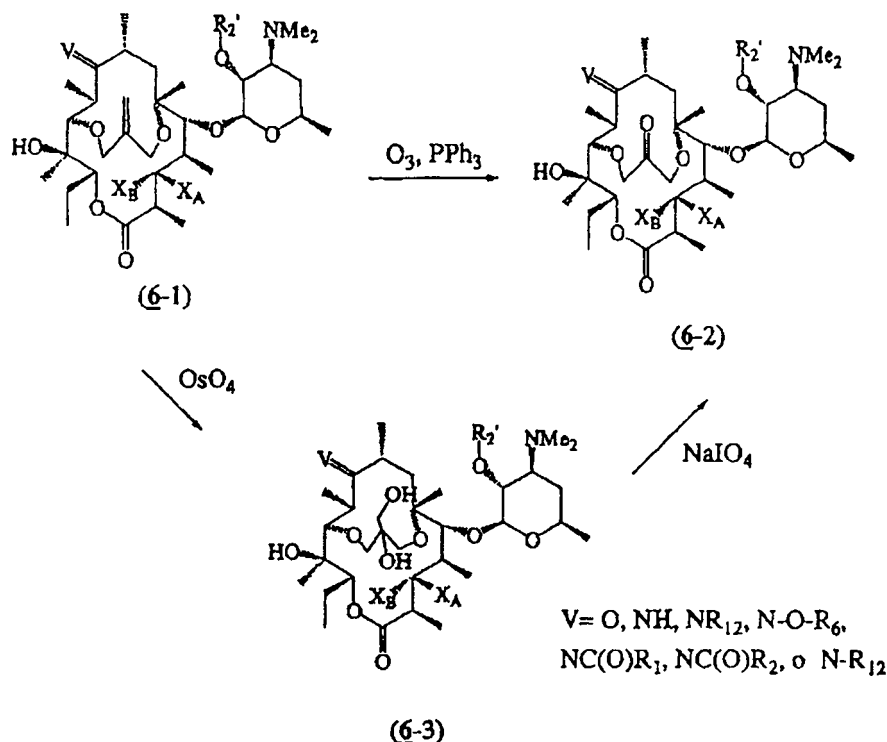
Esquema 4



Los compuestos de acuerdo con la invención (5-1) pueden prepararse por oxidación del alcohol secundario usando peryodinano de Dess Martín como oxidante. La reacción típicamente se realiza en un disolvente aprótico a una temperatura entre 0° y 25°C. El tiempo de reacción es típicamente entre 1 y 12 horas.

Como alternativa, la oxidación puede realizarse usando clorocromato de piridinio, complejo de tioxido de azufre piridina en dimetilsulfóxido, perrutenato de tetra-*n*-propil amonio y N-óxido de N-metilmorfolina, oxidación de Swern o similares. Puede encontrarse un análisis más minucioso de la oxidación de alcoholes secundarios en J. March en "Advanced Organic Chemistry" 4ª ed., Wiley & Son, Inc, 1992.

Esquema 5

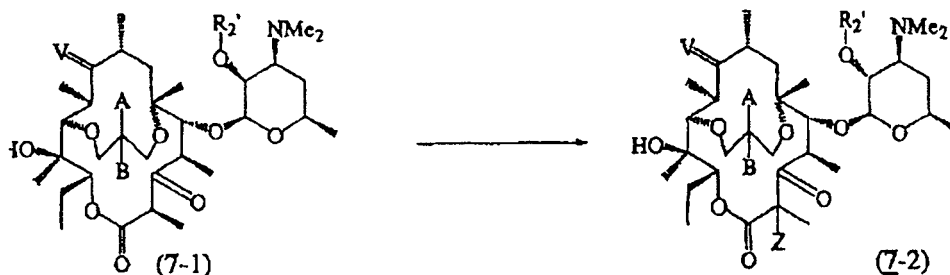


El Esquema 5 ilustra otro proceso de la invención para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención. La conversión del alqueno (6-1) en la cetona (6-2) puede realizarse por exposición del alqueno a ozono seguido de la descomposición del ozonuro con el agente reductor apropiado, como se indica en el Esquema 3. La reacción se realiza típicamente en un disolvente inerte tal como, aunque sin limitación, metanol, etanol, acetato de etilo, ácido acético glacial, cloroformo, cloruro de metileno o hexanos o mezclas de los mismos, preferiblemente metanol, preferiblemente a una temperatura de -78° a -20°C . Son agentes reductores representativos, por ejemplo, trifenilfosfina, trimetilfosfito, tiourea, y sulfuro de dimetilo, preferiblemente trifenilfosfina. Puede encontrarse un análisis más minucioso sobre la ozonólisis y las condiciones para la misma en J. March "Advanced Organic Chemistry" 4ª ed., Wiley & Son, Inc, 1992.

Un método alternativo para la preparación de cetona (6-2) implica la dihidroxilación del alqueno seguida de la escisión del diol. El glicol (6-3) se prepara en primer lugar haciendo reaccionar el alqueno (6-1) con tetróxido de osmio. Esta reacción puede realizarse con cantidades estequiométricas de tetróxido de osmio, o, si está presente un oxidante tal como peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo, o N-óxido de N-metilmorfolina, con cantidades catalíticas de tetróxido de osmio. Estas reacciones pueden realizarse en diversos disolventes incluyendo: 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, terc-butanol y éter dietílico, preferiblemente a 0°C .

El glicol puede escindir-se mediante diversos reactivos incluyendo, aunque sin limitación, ácido periódico, tetraacetato de plomo, dióxido de manganeso, permanganato potásico, metaperyodato sódico, y N-yodosuccinamida. Dependiendo del reactivo de escisión, pueden usarse diversos disolventes. Preferiblemente, el reactivo de escisión es metaperyodato sódico, el disolvente es preferiblemente una mezcla de etanol, metanol, acetona, o 1,4-dioxano y agua y la temperatura de reacción es de 0° a 25°C .

Esquema 6



$V = \text{O}, \text{NH}, \text{NOR}_6,$
 $\text{NR}_{12}, \text{NC(O)R}_1 \text{ o } \text{NC(O)R}_2$
 $Z = \text{halógeno}$

El Esquema 6 ilustra el procedimiento por el cual los compuestos de fórmula (7-1) pueden convertirse en compuestos de fórmula (7-2) por tratamiento con un reactivo halogenante. Este reactivo actúa para sustituir un átomo de hidrógeno con un átomo de halógeno en la posición C-2 del cetólido. Diversos reactivos halogenantes pueden ser adecuados para este procedimiento.

Los reactivos de fluoración incluyen, aunque sin limitación, N-fluorobencenosulfonimida en presencia de una base, F_2 al 10% en ácido fórmico, tetrafluoroborato de 3,5-dicloro-1-fluoropiridinio, triflato de 3,5-dicloro-1-fluoropiridinio, $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NF}$, N-fluoro-N-metil-p-toluensulfonamida en presencia de una base, triflato de N-fluoropiridinio, N-fluoroperfluoropiperidina en presencia de una base.

Los reactivos de cloración incluyen, aunque sin limitación, hexacloroetano en presencia de una base, $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{I}$, SO_2Cl_2 , SOCl_2 , $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ en presencia de una base, C_{12} , NaOCl en presencia de ácido acético.

Los reactivos de bromación incluyen, aunque sin limitación, Br_2 -piridina.HBr, Br_2 /ácido acético, N-bromosuccinimida en presencia de una base, LDA/ $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, o LDA/ CBr_4 .

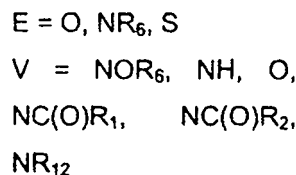
Un reactivo de yodación adecuado es N-yodosuccinimida en presencia de una base, o I_2 , por ejemplo.

Las bases adecuadas para las reacciones de halogenación que las necesitan son compuestos tales como hidruros de metales alcalinos, tales como NaH y KH, o bases de amina, tales como LDA o trietilamina, por ejemplo. Los diferentes reactivos pueden necesitar un tipo diferente de base, pero esto se sabe bien en la técnica.

Un reactivo halogenante preferido es N-fluorobencenosulfonimida en presencia de hidruro sódico.

Los disolventes adecuados son dimetilformamida, dimetilsulfóxido, pirrolidinona y similares.

Un especialista en la técnica entenderá que los compuestos de fórmula (7-1) o (7-2) pueden sustituirse por compuestos de fórmula (6-1) o (6-2) en los ejemplos anteriores si se desea el producto halogenado C-2 correspondiente.



De una manera similar, la reacción con otros reactivos organometálicos da lugar a alcoholes del tipo (7-8). Los ejemplos de reactivos organometálicos que pueden usarse incluyen, aunque sin limitación, reactivos de organoaluminio, organolitio, organocerio, organozinc, organotalio, y organoboro. Puede encontrarse un análisis más minucioso

sobre reactivos organometálicos en B.S. Furniss, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchell "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry" 5ª ed., Longman, 1989.

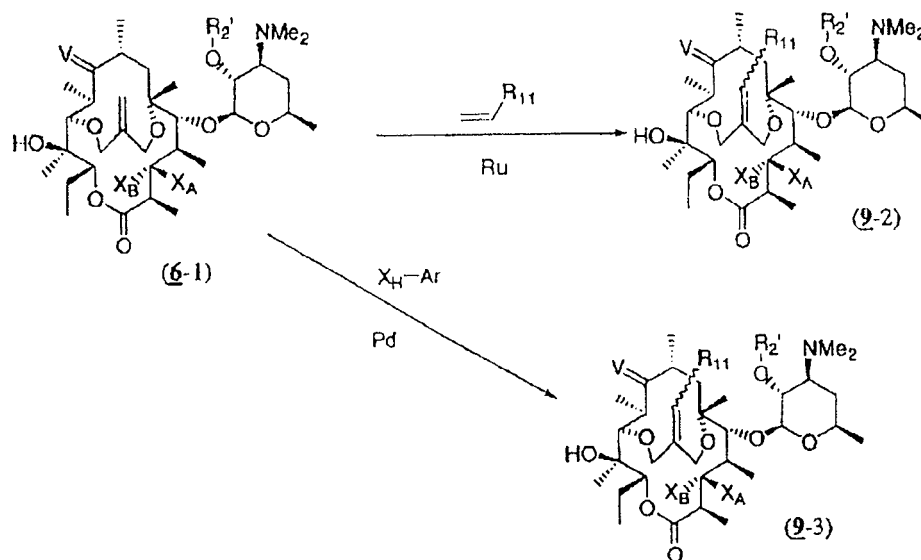
Además, los alcoholes de tipo (7-14) pueden prepararse mediante la reducción de la cetona correspondiente (6-2) en diversas condiciones. (Véase Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*, Ellis Horwood Limited: Chichester, 1984). Los alcoholes obtenidos de esta manera pueden modificarse adicionalmente para dar compuestos de tipo (7-15). Los procesos para generar compuestos de fórmula (7-15) incluyen, aunque sin limitación: alquilación del alcohol con un electrófilo o conversión del alcohol en un grupo saliente tal como un triflato, tosilato, fosfonato, haluro, o similar seguida de desplazamiento con un nucleófilo heteroatómico (por ejemplo una amina, alcóxido, sulfuro o similar).

Un especialista en la técnica entenderá que los compuestos insaturados representados por los compuestos (6-1) y (6-2) pueden reducirse para formar el compuesto saturado correspondiente (véase Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*, Ellis Horwood Limited: Chichester, 1984).

El glicol (7-5) puede prepararse haciendo reaccionar el alqueno (6-1) con tetróxido de osmio. Esta reacción puede realizarse con cantidades estequiométricas de tetróxido de osmio, o, si están presentes oxidantes tales como peróxido de hidrógeno, hidropéroxido de terc-butilo, o N-óxido de N-metilmorfolina, con cantidades catalíticas de tetróxido de osmio. Estas reacciones pueden realizarse en diversos disolventes incluyendo: 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, terc-butanol y éter dietílico, preferiblemente a 0°C. Los glicoles obtenidos de esta manera pueden modificarse adicionalmente para dar compuestos de tipo (7-12) mediante, por ejemplo, alquilación selectiva del alcohol primario con un electrófilo (véase B.S. Furniss, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchell "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry" 5ª ed., Longman, 1989).

Los epóxidos de tipo (7-10) pueden prepararse mediante la conversión del alcohol primario en un grupo saliente tal como un triflato, tosilato, fosfonato, haluro, o similar, seguida del desplazamiento nucleófilo intramolecular (véase *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 661-664). Los epóxidos de fórmula (7-10) pueden funcionalizarse adicionalmente mediante la apertura del anillo con diversos nucleófilos. Los nucleófilos representativos incluyen, aunque sin limitación, aminas, alcóxidos, sulfuros, reactivos organometálicos y similares. Las reacciones pueden realizarse en presencia o ausencia de activadores de ácido de Lewis tales como carbonato de plata, triflato de plata, eterato de trifluoruro de boro, tricloruro de aluminio y similares. (Véase (a) *J. Med. Chem.*, **1997**, 2762-2769, (b) *J. Amer. Chem. Soc.*, **1999**, 10251-10263, (c) *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 4229-4234).

Esquema 8



V = NOR₆, NH, O, NC(O)R₁,
NC(O)R₂ o NR₁₂

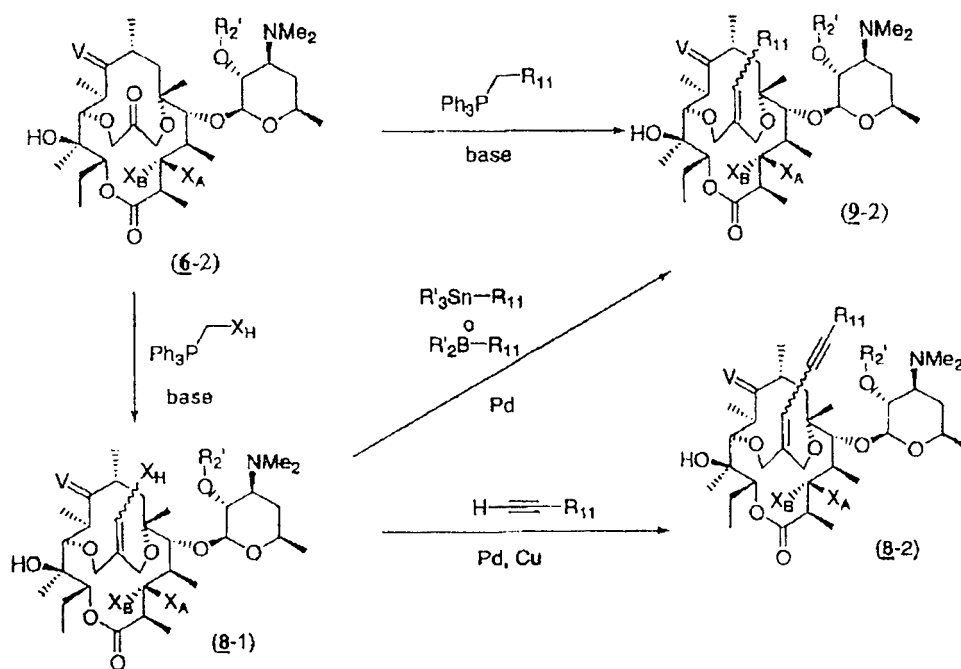
X_H = halógeno, triflato

X_A = OH, X_B = H o X_A y X_B

tomados junto con el carbono al
que están unidos es C=O

Los compuestos de la invención de acuerdo con la fórmula (6-1) también pueden funcionalizarse adicionalmente para generar compuestos de la presente invención. El alqueno (6-1) puede tratarse con un haluro de arilo o triflato de arilo en presencia de un catalizador de paladio [Pd (0) o Pd (II)] para proporcionar el compuesto (9-3): (Véase (a) Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press: Nueva York, **1985**, Capítulo 1; (b) Sonogashira, *Comprehensive Organic Synthesis*, Volumen 3, Capítulos 2,4; (c) Sonogashira, *Synthesis* **1977**, 777). En condiciones de acoplamiento de Heck, son posibles regioisómeros y estereoisómeros del doble enlace. Como alternativa, el compuesto (6-1) puede experimentar una reacción de metátesis con derivados vinilaromáticos usando catalizadores de rutenio para dar compuestos de fórmula (9-2) (véase (a) *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2204-2207; (b) Revisiones: *Synlett*. **1999**, 2, 267; (c) Revisiones: Ivin, K.J.; Mol, J.C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, 2ª ed.; Academic Press: Nueva York, 1997; (d) *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4798-4816; (e) *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2036-2056; (f) *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413-4450).

Esquema 9



$\text{V} = \text{NOR}_6, \text{NH}, \text{O}, \text{NC(O)R}_1, \text{NC(O)R}_2 \text{ o } \text{NR}_{12}$

$\text{X}_\text{H} = \text{halógeno, triflato}$

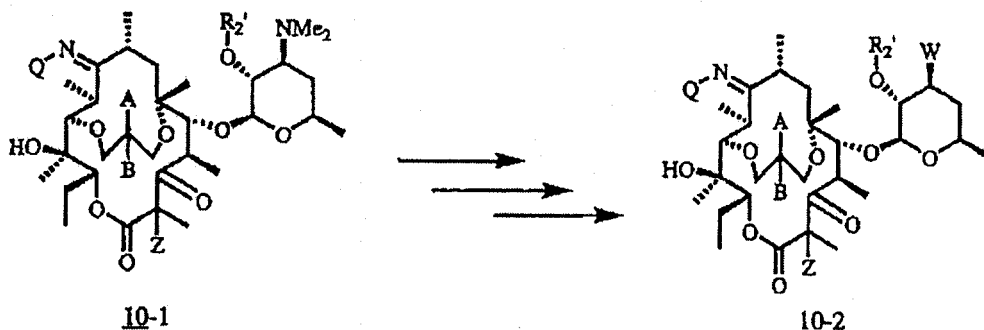
$\text{R}' = \text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6 \text{ o cicloalquilo, arilo o heteroarilo}$

$\text{X}_\text{A} = \text{OH}, \text{X}_\text{B} = \text{H} \text{ o } \text{X}_\text{A} \text{ y } \text{X}_\text{B} \text{ tomados junto con el carbono al que están unidos es } \text{C}=\text{O}$

Se entenderá que las cetonas de fórmula (6-2) pueden transformarse en los alquenos de fórmula (9-2) y (8-1) por reacción de Wittig con la sal de fosonio apropiada en presencia de una base. (Véase (a) Burke, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 4143-4146, (b) Rathke y Nowak, *J. Org. Chem.*, **1985**, 2624-2626, (c) Maryanoff y Reitz, *Chem. Rev.*, **1989**, 863-927. Además, los haluros de vinilo de fórmula (8-1) pueden funcionalizarse por acoplamiento de Sonogashira con alquinos en presencia de un catalizador de paladio, un haluro de cobre y una base de amina para dar compuestos de fórmula (8-2) (véase (a) Sonogashira, *Comprehensive Organic Synthesis*, Volumen 3, Capítulos 2,4 ; (b) Sonogashira, *Synthesis* **1977**, 777). De una manera similar, pueden obtenerse alquenos de fórmula (9-2) a partir de los haluros de vinilo (8-1) por acoplamiento cruzado de Suzuki con reactivos de organoboro en presencia de un catalizador de paladio y una base, o por acoplamiento cruzado de Stille con organoestannanos en presencia de un catalizador de paladio. (Véase (a) Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147-168, (b) Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 508-524 (c) Farina, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 9585-9595).

Los especialistas en la técnica entenderán que los compuestos insaturados representados por los compuestos (9-2) y (8-2) pueden reducirse para formar los compuestos saturados correspondientes (véase Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*, Ellis Horwood Limited: Chichester, 1984).

Esquema 10



Se apreciará que los compuestos de la presente invención incluyen la modificación del compuesto 3'N de la fórmula (10-1). Los compuestos de fórmula (10-2) pueden obtenerse mediante los métodos indicados en las Patentes de Estados Unidos 6.034.069 y 6.387.885.

Ejemplos

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, que se proporcionan meramente como una ilustración y no limitan el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=CH_2$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$, y $R_2' = Ac$

Etapla 1a

Compuesto de fórmula 1-2: $R_6 = Ac$, $R_2' = Ac$ y $R_4'' = Ac$

A una solución de oxima de eritromicina A (74,9 g, 0,1 mol) en 400 ml de THF se le añadió anhídrido acético (35,9 ml, 0,38 mol), trietilamina (55,7 ml, 0,4 mol) y DMAP (3,7 g, 0,03 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se condensó hasta ~200 ml, se diluyó con 300 ml de acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó con $NaHCO_3$ (Sat.) (500 ml x 4) y salmuera (500 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título (78 g).

MS (ESI) m/z 875 (M+H)⁺.

¹³C RMN(CDCl₃): δ 178,5, 175,4, 170,6, 170,2, 168,2, 100,2, 96,1, 83,3, 79,3, 78,7, 75,2, 74,5, 72,9, 70,0, 67,6, 63,4, 63,2, 60,6, 49,5, 44,7, 40,9, 35,4, 31,8, 28,5, 22,8, 21,7, 21,6, 21,5, 21,3, 21,2, 21,1, 19,9, 18,6, 18,4, 16,7, 14,9, 14,4, 14,3, 10,8, 9,2

Etapla 1b

Compuesto de fórmula 1-3: $R_{11} = H$ y $R_{13} = t-Bu$

A una solución de 2-metileno-1,3-propano diol (5,28 g, 0,06 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (35 g, 0,16 mol) en 150 ml de diclorometano se le añadieron NaOH 6N (70 ml) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (3,4 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La capa orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ (200 ml x 3) y salmuera (200 ml), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se concentró y se secó al vacío para dar el compuesto del título.

¹H RMN (CDCl₃): δ 5,20 (s, 2H); 4,44 (s, 4H); 1,18 (s, 18H).

¹³C RMN (CDCl₃): δ 153,3, 138,5, 117,3, 82,3, 66,9, 27,8.

ES 2 339 647 T3

Etapa 1c

Compuesto de fórmula 1-4: $R_6 = Ac$, $R_{11} = H$, $R_2' = Ac$ y $R_4'' = Ac$

A una solución de 2',4'',9-triacetato de oxima de eritromicina de la Etapa 1a (112 g, 128 mmol), el compuesto de la etapa 1b (44,3 g, 154 mmol) y dppb (1,71 g, 4 mmol) en THF (500 ml), se le añadió $Pd_2(dba)_3$ (1,83 g, 2 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , hexano:acetona/2:1) para dar el compuesto del título. (110 g).

MS (ESI) m/z 927,64 (M+H)⁺

^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 176,5, 175,9, 170,7, 170,1, 169,9, 141,6, 124,7, 100,4, 96,0, 79,1, 78,7, 78,2, 78,0, 77,4, 76,5, 73,5, 73,0, 72,4, 72,1, 67,8, 66,1, 63,4, 63,3, 49,6, 44,1, 41,2, 40,9, 37,3, 35,4, 35,1, 31,3, 29,5, 28,5, 27,1, 23,4, 21,7, 21,3, 21,1, 20,9, 20,3, 18,8, 18,3, 17,4, 15,7, 13,4, 12,7, 8,6.

Etapa 1d

Compuesto de fórmula 2-1 : $R_{11} = H$, $R_2' = H$ y $R_4'' = Ac$

Una solución del compuesto de la Etapa 1c (32 g) en 400 ml de metanol se calentó a reflujo durante 48 horas y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 : amoníaco 2 M en metanol = 95:5) para dar el compuesto del título (28,5 g).

MS (ESI) m/z 843 (M+H)⁺

^{13}C RMN($CDCl_3$): δ 176,2, 170,8, 168,8, 142,0, 124,2, 102,5, 95,9, 79,4, 78,7, 78,1, 78,0, 76,6, 73,0, 71,8, 71,1, 68,2, 65,6, 63,2, 49,7, 44,2, 41,7, 40,5, 37,7, 35,0, 34,4, 29,3, 25,8, 23,5, 21,9, 21,3, 21,1, 19,0, 18,1, 17,5, 15,3, 13,2, 12,7, 8,7.

Etapa 1e

Compuesto de fórmula 2-2: $R_{11} = H$ y $R_2' = H$

Se añadió gota a gota durante 10 minutos tricloruro de titanio (40 ml, 20% en ácido clorhídrico al 3%) a una solución agitada del compuesto de la Etapa 1d (9,5 g, 11,3 mmol) y acetato amónico (17,4 g, 226 mmol) en 120 ml de metanol a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH = 10 por la adición lenta de hidróxido sódico acuoso 3 N. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se lavó una vez con bicarbonato sódico saturado (200 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 :amoníaco 2 M en metanol/95:5) para dar el compuesto del título (3,0 g).

MS (ESI) m/z: 627 (M+H).

^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) : δ 188,5, 176,0, 143,9, 118,9, 106,9, 90,8, 79,8, 79,6, 79,2, 77,4, 75,9, 75,3, 70,8, 70,4, 65,8, 65,3, 44,6, 42,1, 40,4, 38,6, 36,4, 35,3, 28,2, 22,9, 21,5, 20,0, 19,7, 16,8, 15,1, 14,9, 11,5, 8,3.

Etapa 1f

Compuesto de fórmula 1-5: $V = N-O-Ac$, $R_{11} = H$ y $R_2' = Ac$

A una solución del compuesto de la Etapa 1e (3 g, 4,8 mmol) en 40 ml de diclorometano se le añadió anhídrido acético (1,36 ml, 14,4 mmol) y trietilamina (2,8 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , hexano:acetona/1:1) para dar el compuesto del título (2,9 g).

MS (ESI) m/z 711,50 (M+H)⁺

^{13}C RMN ($CDCl_3$) : δ 184,7, 176,9, 174,9, 170,1, 141,9, 122,2, 99,4, 81,2, 79,0, 77,8, 77,7, 76,1, 73,5, 71,7, 68,8, 65,7, 63,2, 43,7, 40,8, 39,9, 38,2, 36,2, 35,6, 31,0, 25,5, 23,2, 21,6, 21,2, 19,9, 19,5, 17,1, 15,8, 14,7, 11,8, 7,9.

ES 2 339 647 T3

Etapla 1g

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=CH_2$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = Ac$

A una solución del compuesto de la Etapa 1f (2,9 g, 4,08 mmol) en 40 ml de diclorometano se le añadió reactivo de Dess-Martin (1,9 g, 4,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico (50 ml) y $Na_2S_2O_3$ (2 g). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (hexano:acetona/1:1) para dar el compuesto del título (2,0 g).

MS (ESI) m/z 709,28 (M+H)⁺

¹³C RMN (CDCl₃): 205,8, 184,5, 177,4, 170,0, 168,0, 141,2, 124,3, 100,5, 79,2, 78,1, 77,5, 76,2, 74,5, 73,4, 72,1, 71,4, 69,0, 65,7, 63,1, 50,5, 45,5, 40,3, 38,5, 30,7, 25,3, 23,4, 21,5, 21,1, 20,0, 19,4, 17,4, 15,4, 13,8, 13,3, 12,5.

Ejemplo 2

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=CH_2$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$

Una solución del compuesto del Ejemplo 1 (2,0 g, 2,82 mmol) en 40 ml de metanol se calentó a reflujo durante 5 horas. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título bruto.

MS (ESI) m/z 667,40 (M+H)⁺

¹³C RMN (CDCl₃): 205,9, 184,5, 177,5, 168,1, 141,3, 124,4, 103,1, 79,1, 78,2, 77,5, 76,2, 75,6, 73,4, 72,1, 70,4, 69,6, 66,0, 65,7, 50,5, 46,2, 40,4, 38,7, 28,5, 25,4, 23,4, 21,4, 20,0, 19,6, 17,5, 15,4, 13,9, 13,5, 12,6.

Ejemplo 3

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=O$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$

Una solución del compuesto bruto del Ejemplo 2 en metanol (10 ml) y diclorometano (30 ml) se enfrió a -78 °C y se burbujeó ozono a través de la reacción hasta que la solución se tornó azul claro. Después, se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción para retirar el exceso de ozono y se añadió trifetil fosfina (5,64 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 40 ml de THF. Se añadió trifetilfosfina (5,64 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 :amoníaco 2 M en metanol = 95: 5) para dar el compuesto del título (1,5 g).

MS (ESI) m/z 669,38 (M+H)⁺

¹³C RMN(CDCl₃): δ 205,6, 205,1, 184,4, 175,8, 169,7, 102,5, 80,2, 79,0, 78,8, 77,5, 76,1, 75,8, 75,5, 70,4, 69,7, 68,6, 66,0, 50,9, 45,9, 40,4, 39,7, 38,8, 36,6, 28,4, 25,5, 23,1, 21,4, 19,9, 19,7, 17,2, 15,4, 14,2, 13,1, 11,6.

Ejemplo 4

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-O-CH_2-Ph$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$

Una solución del compuesto bruto del Ejemplo 3 (34 mg, 0,05 mmol), bencil hidroxilamina (16 mg, 0,1 mmol) y piridina (0,2 mmol) en 4 ml de etanol se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 : amoníaco 2 M en metanol = 95: 5) para dar el compuesto del título (35 mg, mezcla 3:1 cis y trans).

MS (ESI) m/z 774,48 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂-(3-piridilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H

Etapa 5a

N-ftaloil-O-piridin-3-ilmetil-hidroxilamina

A una solución de N-hidroxiftalimida (653 mg, 4 mmol) y carbonato sódico (848 mg, 8 mmol) en DMF-CH₃CN-H₂O (5 ml/1 ml/5 ml) se le añadió en porciones bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (1,01 g, 4 mmol), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con 5% de Trisamina y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo/3:2) para dar el compuesto del título (0,8 g).

Etapa 5b

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂-(3-piridilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H

A una solución de N-ftaloil-O-piridin-3-ilmetil-hidroxilamina (81,3 mg, 0,32 mmol) en 5 ml de etanol se le añadió hidrato de hidrazina (12 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40°C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético (7 µl, 0,12 mmol) seguido del compuesto del Ejemplo 3 (27 mg, 0,04 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:amoníaco 2 M en CH₃OH = 95:5) para dar el compuesto del título (24 mg).

MS (ESI) m/z 774,48 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂-(2-piridilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 5, se hicieron reaccionar 81,3 mg (0,32 mmol) de N-ftaloil-O-piridin-2-ilmetil-hidroxilamina con 12 mg (0,24 mmol) de hidrato de hidrazina. Después, se añadieron 7 µl de ácido acético glacial seguido de 27 mg (0,04 mmol) del compuesto del Ejemplo 3. Después del aislamiento, se obtuvieron 23 mg del producto deseado.

MS: (ESI) m/z 774,48 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

Compuesto de Fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂-(3-quinolilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 5, se hicieron reaccionar 81,3 mg (0,32 mmol) de N-ftaloil-O-quinolin-3-ilmetil-hidroxilamina con 12 mg (0,24 mmol) de hidrato de hidrazina. Después, se añadieron 7 µl de ácido acético glacial seguido de 27 mg (0,04 mmol) del compuesto del Ejemplo 3. Después del aislamiento, se obtuvieron 24 mg del producto deseado.

MS (ESI) m/z 846,98 (M+H)⁺.

ES 2 339 647 T3

Ejemplo 8

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂-(2-quinolino), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 5, se hicieron reaccionar 81,3 mg (0,32 mmol) de N-ftaloil-O-quinolin-2-ilmetil-hidroxilamina con 12 mg (0,24 mmol) de hidrato de hidrazina. Después se añadieron 7 µl de ácido acético glacial seguido de 27 mg (0,04 mmol) del compuesto del Ejemplo 3. Después del aislamiento, se obtuvieron 24 mg del producto deseado.

MS (ESI) m/z 846,96 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-5-piridin-2-iltiofen-2il-metilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 4, se combinaron 27 mg (0,04 mmol) del compuesto del Ejemplo 3, 17 mg (0,08 mmol) de O-(5-piridin-2-il-tiofen-2-ilmetil)-hidroxilamina y 2,3 µl (0,04 mmol) de ácido acético glacial en 2 ml de etanol. Después del aislamiento, se obtuvieron 22 mg del producto deseado.

MS(ESI) m/z 774,48 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-3-pirimidin-2-ilprop-2-inilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 4, se combinaron 30 mg (0,04 mmol) del compuesto del Ejemplo 3, 20 mg (0,1 mmol) de O-(3-pirimidin-2-il-prop-2-inil)-hidroxilamina y 2,3 µl (0,12 mmol) de trietilamina en 5 ml de etanol. Después del aislamiento, se obtuvieron 23 mg del producto deseado.

MS (ESI) m/z 800,44 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 5, se hicieron reaccionar 81,3 mg (0,32 mmol) de N-ftaloil-O-fenil-hidroxilamina con 12 mg (0,24 mmol) de hidrato de hidrazina. Después se añadieron 7 µl de ácido acético glacial seguido de 27 mg (0,04 mmol) del compuesto del Ejemplo 4. Después del aislamiento, se obtuvieron 24 mg del producto deseado.

MS (ESI) m/z 760,12 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

Compuesto de fórmula I: A = NHCH₂Ph, B = H, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H

A una solución del compuesto del Ejemplo 3 (34 mg, 0,05 mmol), ácido acético (5,7 µl, 0,1 mmol) y bencilamina (16,4 µl, 0,15 mmol) en 3 ml de metanol se le añadió NaCNBH₄ (6,6 mg, 0,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se inactivó con Trisamina al 5%, se extrajo con acetato de etilo (15 ml), se lavó con salmuera (15 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:amoníaco 2 M en metanol = 95:5) para dar el compuesto del título (25 mg).

MS (ESI) m/z 760,26 (M+H)⁺.

ES 2 339 647 T3

Ejemplo 13

Compuesto de fórmula I: A = NHCH₂CH₂Ph, B = H, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 12, se combinaron 53,5 mg (0,08 mmol) del compuesto del Ejemplo 3, 30 μ l (0,24 mmol) de fenetilamina, 9,2 μ l de ácido acético glacial y 10 mg (0,16 mmol) de cianoborohidruro sódico en 5 ml de metanol. Después del aislamiento, se obtuvieron 40 mg del producto deseado.

MS (ESI) m/z 774,25 (M+H)⁺

Ejemplo 14

Compuesto de Fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH₂, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂-O-CH₃, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = Ac

Etapa 14a

Compuesto de fórmula I-5: V = N-O-H, R₁₁ = H y R₂' = Ac

A una solución del compuesto de la Etapa 1b (4,2 g, 4,5 mmol) en 50 ml de metanol se le añadió HCl 2 M (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se condensó hasta 30 ml, se diluyó con NaHCO₃ saturado (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetona/1:1) para dar el compuesto del título (2,5 g).

MS (ESI) m/z 685 (M+H)⁺,

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ 175,2, 170,2, 166,3, 143,6, 119,3, 99,6, 82,2, 79,5, 78,1, 77,5, 76,0, 73,7, 71,7, 68,9, 65,5, 63,3, 43,8, 40,8, 37,4, 35,9, 34,3, 31,1, 25,6, 23,3, 21,7, 21,3, 19,9, 19,6, 17,1, 15,7, 14,7, 11,9, 7,9.

Etapa 14b

Compuesto de fórmula I-5: V = N-O-CH₂OCH₃, R₁₁ = H y R₂' = Ac

A una solución del compuesto de la Etapa 14a (6,85 g, 10 mmol) en 40 ml DMF se le añadió en porciones NaH (303 mg, 1,3 mmol) a 0°C. Después de 10 minutos, se añadió MOM-Cl (900 μ l, 1,15 mmol) a 0°C durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se inactivó con NaHCO₃ saturado (60 ml), se extrajo con acetato de etilo (60 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetona/1:1) para dar el compuesto del título (4,5 g).

MS (ESI) m/z 729 (M+H)⁺.

Etapa 14c

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH₂, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂-O-CH₃, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = Ac

A una solución del compuesto de la Etapa 14b (4,4 g, 6 mmol) en 50 ml de diclorometano se le añadió una solución de reactivo de Dess-Martin (3,05 g, 7,2 mmol) en 20 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó por la adición de NaHCO₃ saturado (50 ml) y Na₂S₂O₃ (10,4 g, 42 mmol). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano:acetona/1:1) para dar el compuesto del título (3,0 g).

MS (ESI) m/z 727,32 (M+H)⁺.

¹³CRMN (CDCl₃) : δ 205,8, 169,8, 168,3, 168,1, 142,0, 123,5, 100,9, 98,4, 79,1, 78,5, 76,0, 73,4, 71,7, 69,1, 65,5, 63,5, 56,5, 50,8, 46,5, 40,7, 37,8, 34,4, 30,8, 26,9, 23,4, 21,5, 21,2, 20,1, 19,3, 17,4, 15,0, 14,0, 13,9, 12,5.

ES 2 339 647 T3

Ejemplo 15

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=CH_2$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-O-CH_2-O-CH_3$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$

Una solución del compuesto del Ejemplo 14 (440 mg, 0,6 mmol) en 5 ml de metanol se calentó a reflujo durante 4 horas y se concentró para dar el compuesto deseado sin purificación. MS (ESI) m/z 685,18 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 16

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=O$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-O-CH_2-O-CH_3$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$

Una solución del compuesto de Ejemplo 15 (420 mg, 0,6 mmol) en 7 ml de metanol y 20 ml CH_2Cl_2 se purgó con O_3 a -78°C hasta que la solución se volvió de un color azul claro. Se burbujeó nitrógeno a través de la solución para retirar el exceso de O_3 y después se añadió PPh_3 (2 eq). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró y el residuo se disolvió en 10 ml THF y se añadieron 2 eq. más de PPh_3 . La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 : amoníaco 2 M en $CH_3OH = 95:5$) para dar el compuesto del título (280 mg).

MS (ESI) m/z 687,25 (M+H)⁺

¹³C RMN ($CDCl_3$): δ 205,8, 205,8, 170,2, 166,7, 102,4, 98,8, 80,6, 80,5, 78,8, 76,7, 76,0, 75,6, 70,5, 69,7, 69,5, 66,1, 60,6, 57,1, 50,8, 45,8, 40,5, 38,2, 34,3, 28,6, 26,9, 23,1, 21,5, 21,3, 19,9, 19,4, 17,0, 15,4, 14,5, 14,4, 13,0, 11,7.

Ejemplo 17

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=NOCH_2Ph$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-O-CH_2-O-CH_3$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 4, se combinaron 87 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 16, 41,5 mg (0,26 mmol) de O-bencilhidroxilamina y 21 μ l (0,26 mmol) de piridina en 10 ml de etanol. Después del aislamiento, se obtuvieron 75 mg del producto deseado.

ESMS: 774,35 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 18

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=O$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=O$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$, y $R_2' = Ac$

45 Etapa 18a

Compuesto de fórmula 3-1 : $R_{11} = H$, $R_{13} = H$ y $R_p = \text{terc-butil dimetil sililo}$

A una suspensión de NaH (1,26 g, 50 mmol) en 40 ml de THF se le añadió una solución de 2-metileno-1, 3-propano diol (4,4 g, 50 mmol) en 30 ml de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y después se añadió una solución de cloruro de terc-butil dimetilsililo (7,54 g, 50 mmol) en 30 ml de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (200 ml), se extrajo con éter dietílico (150 ml x 2) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. El disolvente se retiró y el aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , hexano:acetato de etilo/10:1) para dar el compuesto del título (8,4 g).

60 Etapa 18b

Compuesto de fórmula 3-1: $R_{11} = H$, $R_{13} = t\text{-butoxicarbonilo}$ y $R_p = \text{terc-butil dimetil sililo}$

A una solución del compuesto de la Etapa 18a (8,1 g, 40 mmol) en 100 ml de cloruro de metileno se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (13,1 g, 60 mmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,2 g, 3,5 mmol) y 30 ml de NaOH 6 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con 100 ml de cloruro de metileno y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (200 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , hexano: acetato de etilo/96:4) para dar el compuesto del título (6,8 g).

ES 2 339 647 T3

Etapa 18c

Compuesto de fórmula 3-2: $R_p = \text{terc-butil dimetil sililo}$, $R_6 = \text{Ac}$, $R_{11} = \text{H}$, $R_2' = \text{Ac}$ y $R_4'' = \text{Ac}$

A una solución de 9,2',4''-triacetato de oxima de eritromicina A de la Etapa 1a (22 g, 25 mmol), el compuesto de la Etapa 18b (9,1 g, 30 mmol) y dppb (853 mg, 1 mmol) en 250 ml THF se le añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (916 mg, 1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , acetona:hexano/1:3) para dar el compuesto del título (25 g).

MS (ESI) m/z 1059,65 (M+H)⁺

^{13}C RMN(CDCl_3): δ 181,2, 179,3, 175,9, 175,5, 173,5, 148,5, 116,5, 104,8, 102,0, 85,2, 84,3, 83,9, 83,6, 82,8, 82,2, 79,7, 78,1, 77,6, 75,6, 72,4, 70,4, 69,0, 68,6, 54,6, 49,9, 46,2, 43,2, 40,8, 36,5, 33,6, 31,4, 27,1, 27,0, 26,6, 26,3, 25,2, 25,1, 24,0, 23,7, 22,0, 20,4, 16,0, 15,2, 0,5, 0,0.

Etapa 18d

Compuesto de fórmula (3-2): $R_p = \text{terc-butil dimetil sililo}$, $R_6 = \text{H}$, $R_{11} = \text{H}$, $R_2' = \text{H}$, $R_4'' = \text{Ac}$

Una solución del compuesto de la Etapa 18c (3,18 g, 3 mmol) en 80 ml de metanol se calentó a reflujo durante 8 horas. La solución se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , amoníaco 2 M en metanol: diclorometano/3:97) para dar el compuesto del título (2,6 g, 89%).

MS (ESI) m/z 975,47 (M+H)⁺

^{13}C RMN(CDCl_3): δ 179,5, 178,9, 175,7, 150,6, 121,5, 106,8, 101,4, 85,3, 83,9, 83,7, 82,4, 82,0, 79,3, 77,8, 76,7, 76,5, 72,7, 70,4, 70,1, 69,3, 68,3, 54,6, 49,8, 45,5, 43,0, 42,9, 40,6, 38,1, 34,0, 31,1, 30,5, 27,1, 26,3, 26,1, 26,0, 24,3, 23,7, 23,5, 21,5, 19,9, 15,7, 14,8, 0,5, 0,0.

Etapa 18e

Compuesto de fórmula 3-4: $R_p = \text{H}$, $R_{11} = \text{H}$, $R_2' = \text{H}$ y $R_4'' = \text{Ac}$

A una emulsión del compuesto de la Etapa 18d (2,44 g, 2,5 mmol) en 25 ml de isopropanol y 30 ml de agua se le añadió ácido fórmico (380 μl , 10 mmol) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1,39 g, 8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C y se agitó durante 8 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (60 ml x 3). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro (~5 g), se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , amoníaco 2 M en metanol:diclorometano/3:97) para dar el compuesto del título (1,7 g).

MS(ESI) m/z 846,54 (M+H)⁺.

^{13}C RMN(CDCl_3): δ 221,3, 175,3, 170,6, 147,0, 114,1, 101,8, 96,6, 79,9, 79,2, 78,8, 78,7, 77,4, 75,0, 72,8, 71,4, 68,8, 67,8, 65,4, 65,3, 63,7, 63,4, 60,6, 49,6, 45,5, 44,8, 40,4, 38,2, 38,0, 35,6, 22,0, 21,2, 21,1, 19,6, 18,6, 16,5, 14,4, 12,2, 10,6, 9,8.

Etapa 18f

Compuesto de fórmula 3-4: $R_p = \text{H}$, $R_{11} = \text{H}$, $R_2' = \text{Ac}$ y $R_4'' = \text{Ac}$

Se añadió anhídrido acético (94 μl , 1 mmol) a una solución del compuesto de la Etapa 18e (338,4 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , acetona:hexano/4:6 v/v) para dar el compuesto del título (330 mg).

MS (ESI) m/z 888,58 (M+H)⁺.

^{13}C RMN(CDCl_3): δ 221,3, 175,1, 170,6, 170,3, 146,8, 114,2, 99,6, 96,5, 79,9, 79,1, 78,5, 78,4, 77,1, 74,9, 72,8, 72,1, 68,9, 67,1, 65,1, 63,7, 63,5, 63,1, 49,3, 45,5, 44,8, 40,6, 38,0, 37,7, 37,6, 35,5, 29,4, 21,8, 21,3, 21,1, 21,0, 19,4, 18,6, 16,6, 12,2, 10,6, 9,6.

ES 2 339 647 T3

Etapa 18g

Compuesto de fórmula 3-4: $R_p = \text{terc-butoxicarbonilo}$, $R_{11} = H$, $R_2' = Ac$ y $R_4'' = Ac$

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (69 μl , 0,3 mmol) a una solución del compuesto de la Etapa 18f (178 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (56 μl , 0,4 mmol) en diclorometano (8 ml) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió DMAP (12,2 mg, 0,1 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , acetona: hexano/1:3 v/v) para dar el compuesto del título (180 mg).

MS (ESI) m/z 988,41 (M+H)⁺

¹³C RMN(CDCl_3): δ 219,6, 174,6, 170,6, 170,3, 153,8, 141,3, 116,8, 99,6, 96,5, 82,0, 80,2, 79,4, 78,7, 78,6, 76,8, 74,9, 72,9, 72,4, 69,1, 67,9, 67,2, 64,8, 63,6, 63,4, 49,4, 45,2, 44,8, 41,0, 37,9, 37,7, 37,6, 35,6, 31,8, 31,3, 31,2, 28,2, 28,1, 22,9, 21,8, 21,5, 21,4, 21,1, 19,4, 18,7, 16,7, 16,6, 14,4, 12,5, 10,7, 9,7.

Etapa 18h

Compuesto de fórmula 3-6: $R_{11} = H$, $R_2' = Ac$ y $R_4'' = Ac$

Se añadieron 1,4-bis(difenilfosfino)butano (8,5 mg, 0,02 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,2 mg, 0,01 mmol) a una solución del compuesto de la Etapa 18g (98,8 mg, 0,1 mmol) en 2 ml de THF anhidro a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (85 mg).

MS (ESI) m/z 870,49 (M+H)⁺

Etapa 18i

Compuesto de fórmula 1-5: $V = O$, $R_{11} = H$ y $R_2' = Ac$

A una solución del compuesto de la Etapa 18h (700 mg, 0,8 mmol) en 10 ml de etanol se le añadieron 25 ml de HCl 1 M. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El pH de la mezcla se ajustó a 10 por la adición de NaOH 2 M y después se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , hexano:acetona/1:1) para dar el compuesto del título (480 mg).

MS (ESI) m/z 670,23 (M+H)⁺

¹³C RMN(CDCl_3): δ 216,3, 175,0, 170,1, 141,8, 122,1, 99,4, 81,1, 79,0, 77,7, 77,5, 76,2, 75,6, 72,1, 71,7, 68,8, 65,6, 63,2, 60,5, 46,5, 43,7, 40,8, 39,1, 38,6, 35,9, 31,1, 23,0, 21,6, 21,3, 21,2, 19,8, 18,5, 17,3, 14,8, 14,3, 13,0, 11,7, 7,9.

Etapa 18j

Compuesto de fórmula 1: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, L = CH_2CH_3 , Z = H y $R_2' = Ac$

A una solución del compuesto de la Etapa 18i (480 mg, 0,7 mmol) en 10 ml de diclorometano se le añadió reactivo de Dess-Martin (385 mg, 0,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con NaHCO_3 saturado (15 ml) y tiosulfato sódico (0,4 g). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , hexanos:acetona/2:1) para dar el compuesto del título (400 mg).

MS (ESI) m/z 668,02 (M+H)⁺

¹³C RMN (CDCl_3): δ 218,2, 205,8, 170,0, 168,1, 140,9, 125,1, 101,0, 78,9, 78,3, 76,5, 75,0, 72,7, 70,4, 69,3, 65,7, 63,6, 50,8, 46,6, 46,3, 40,9, 39,3, 39,1, 30,8, 23,4, 21,6, 21,3, 19,9, 18,5, 17,8, 14,2, 14,0, 12,5, 12,4.

Ejemplo 19

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=CH_2$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=O$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$, y $R_2' = H$

Una solución del compuesto del Ejemplo 18 (300 mg, 0,45 mmol) en 10 ml de metanol se calentó a reflujo durante 8 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 :amoníaco 2 M en metanol/97:3 v/v) para dar el compuesto del título (270 mg).

MS (ESI) m/z 626,10 (M+H)⁺.

¹³C RMN ($CDCl_3$): δ 218,4, 205,9, 168,1, 141,0, 125,2, 103,5, 78,7, 78,3, 76,6, 76,1, 72,6, 70,6, 70,3, 69,8, 66,1, 65,7, 50,9, 47,3, 46,4, 40,5, 39,4, 39,3, 28,5, 23,4, 21,5, 20,0, 18,5, 17,9, 14,6, 14,1, 12,5, 12,4.

Ejemplo 20

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=O$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=O$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$, y $R_2' = H$

Una solución del compuesto del Ejemplo 19 (94 mg, 0,15 mmol) en 2 ml de metanol y 4 ml de CH_2Cl_2 se purgó con O_3 a -78°C hasta que la solución se volvió de un color azul claro. Se burbujeó nitrógeno a través de la solución para retirar el exceso de O_3 y después se añadió PPh_3 (2 eq). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en 5 ml de THF y se añadieron 2 eq más de PPh_3 . La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 :amoníaco 2 M en metanol/95:5) para dar el compuesto del título (80 mg).

MS (ESI) m/z 628,10 (M+H)⁺

¹³C-RMN($CDCl_3$): δ 215,2, 205,6, 205,3, 169,9, 102,5, 80,5, 79,4, 78,6, 77,5, 76,3, 76,1, 75,3, 70,5, 69,8, 68,5, 66,1, 51,0, 46,3, 46,2, 40,5, 39,8, 39,0, 28,5, 22,9, 21,5, 19,8, 18,3, 17,3, 14,4, 13,6, 12,4, 11,6

Ejemplo 21

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-O-CH_2Ph$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=O$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 4, se combinaron 19 mg (0,03 mmol) del compuesto del Ejemplo 20, 10 mg (0,06 mmol) de O-bencil hidroxil amina y 5 μl (6 mmol) de piridina en 5 ml de etanol. Después del aislamiento, se obtuvieron 20 mg del producto deseado.

MS (ESI) m/z 733,24 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=CH_2$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=NH$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$

Se añadió carbonato potásico (50 mg) a una solución del compuesto del Ejemplo 2 en metanol (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 : amoníaco 2 M en metanol/95:5) para dar el compuesto del título (70 mg).

MS (ESI) m/z: 625,36 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=CH-O-CH_2-p-NO_2Ph$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$

Una solución del compuesto del Ejemplo 3 (53,5 mg, 0,08 mmol), sal HCl de bencil hidroxilamina (33 mg, 0,16 mmol) y piridina (0,16 mmol) en 4 ml de etanol se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 :amoníaco 2 M en metanol/95:5) para dar el compuesto del título (52 mg) en forma de una mezcla 3:1 de cis y trans.

MS (ESI) m/z: 819,22 (M+H)⁺.

ES 2 339 647 T3

Ejemplo 24

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-O-(CH_2)_2-Ph$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$, y $R_2' = H$

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 5, se hicieron reaccionar 50 mg (0,074 mmol) del compuesto del Ejemplo 3, y 100 mg (0,37 mmol) de N-ftaloil-O-fenil-hidroxilamina para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 788 (M+H)⁺

Ejemplo 25

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-O-(CH_2)_3-Ph$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$, y $R_2' = H$

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 5, se hicieron reaccionar 50 mg (0,074 mmol) del compuesto del Ejemplo 3, y 105 mg (0,37 mmol) de N-ftaloil-O-1-(3-fenil)propil-hidroxilamina para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 802 (M+H)⁺

Ejemplo 26

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-O-CH_2-CH=CH-Ph$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$, y $R_2' = H$

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 5, se hicieron reaccionar 50 mg (0,074 mmol) del compuesto del Ejemplo 3, y 105 mg (0,37 mmol) de N-ftaloil-O-1-(3-fenil)prop-2-enil-hidroxilamina para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 800 (M+H)⁺

Ejemplo 27

Compuesto de fórmula I: A es $NH-(CH_2)_3-Ph$, B es H, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$, y $R_2' = H$

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 12, se hicieron reaccionar 33,5 mg (0,05 mmol) del compuesto del Ejemplo 3, y 21,8 μ l (0,1 mmol) de 3-fenil propilamina para dar 18 mg del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 788 (M+H)⁺

Ejemplo 28

Compuesto de fórmula I: A es $NH-(CH_2)_4-Ph$, B es H, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$, y $R_2' = H$.

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 12, se hicieron reaccionar 24 mg (0,05 mmol) del compuesto del Ejemplo 3, y 33,5 μ l (0,15 mmol) de 4-fenil butilamina para dar 12 mg del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 802 (M+H)⁺

Ejemplo 29

Compuesto de fórmula I: A es $CH_2-CH=CH_2$, B es OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$

Una solución del compuesto del Ejemplo 3 (0,23 g, 0,34 mmol) en 20 ml de THF anhidro se enfrió a -78°C. Se añadió bromuro de alilmagnesio en THF (1,0 M, 1,5 ml, 1,5 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C y después se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso. La mezcla se calentó lentamente a temperatura

ES 2 339 647 T3

ambiente y después se extrajo con CH_2Cl_2 (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 que contenía un 5% de una solución 2 M de amoníaco en metanol) para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 86%).

5 MS (ESI) m/z 711 (M+H)⁺

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 205,5, 186,1, 179,9, 169,7, 132,9, 118,3, 102,3, 80,0, 79,4, 76,1, 73,7, 72,7, 70,4, 70,4, 69,7, 66,2, 50,8, 44,9, 41,2, 40,5, 39,8, 39,4, 37,1, 28,6, 25,5, 23,6, 21,5, 20,2, 20,0, 17,3, 15,9, 14,3, 12,6, 12,0.

10

Ejemplo 30

Compuesto de fórmula I: A = CH₂-Ph, B es OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H

15

Se trató el compuesto del Ejemplo 3 (70 mg, 0,1 mmol) con bromuro de bencilmagnesio (0,85 M en THF, 0,6 ml, 0,5 mmol) como se describe en el Ejemplo 29. Después del mismo tratamiento, la mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 que contenía un 5% de una solución 2 M de amoníaco en metanol) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 18%).

20

MS (ESI) m/z 761 (M+H)⁺

25

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 205,7, 186,3, 179,5, 169,8, 136,3, 131,0, 128,1, 126,5, 101,8, 80,1, 79,3, 76,0, 73,5, 73,1, 70,6, 70,1, 69,2, 66,6, 50,9, 44,8, 42,4, 40,5, 39,8, 39,3, 37,1, 29,9, 25,6, 23,6, 21,3, 20,2, 20,1, 17,3, 15,9, 14,4, 12,7, 12,0.

Ejemplo 31

30

Compuesto de fórmula I: A = (CH₂)₂-Ph, B = OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H

35

Se trató el compuesto del Ejemplo 3 (70 mg, 0,1 mmol) con bromuro de fenetilmagnesio (1,0 M en THF, 0,5 ml, 0,5 mmol) como se describe en el Ejemplo 29. Después del mismo tratamiento, la mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 que contenía un 5% de una solución 2 M de amoníaco en metanol) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 16%).

MS (ESI) m/z 775 (M+H)⁺

40

Ejemplo 32

Compuesto de fórmula I: A = Ph, B = OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H

45

Se trató el compuesto del Ejemplo 3 (70 mg, 0,1 mmol) con bromuro de fenilmagnesio (1,0 M en THF, 0,5 ml, 0,5 mmol) como se describe en el Ejemplo 29. Después del mismo tratamiento, la mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 que contenía un 5% de una solución 2 M de amoníaco en metanol) seguida de una HPLC semipreparativa para proporcionar el compuesto del título (5 mg).

50

MS (ESI) m/z 747 (M+H)⁺

Ejemplo 33

55

Compuesto de fórmula I: A es CH₂-CH=CH-Ph, B es OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H

60

Se disolvieron el compuesto del Ejemplo 29 (50 mg, 0,07 mmol), yodobenceno (32 mg, 0,15 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,5 mg), (o-Tolil)₃P (10 mg) y trietilamina (0,1 ml, exceso) en 3 ml CH_3CN y la solución se desgasificó a 40°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se calentó a 50°C durante 1 hora, y después se dejó a 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 que contenía una solución de amoníaco 2 M al 5% en metanol) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 76%).

65

MS (ESI) m/z 787 (M+H)⁺

ES 2 339 647 T3

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) seleccionados: δ 205,5, 186,3, 179,7, 169,9, 137,7, 133,2, 128,6, 127,2, 126,5, 124,8, 101,9, 80,0, 79,4, 76,1, 73,9, 73,2, 70,5, 70,1, 69,3, 66,3, 50,9; 46,5, 44,8, 40,7, 40,2, 39,8, 39,4, 37,0, 29,4, 25,6, 23,6, 21,3, 20,2, 20,1, 17,3, 16,0, 14,5, 12,6, 11,9, 8,9.

5 Ejemplo 34

Compuesto de fórmula I: A es (CH₂)₃-Ph, B es OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H

10 Se hidrogenó el compuesto del Ejemplo 24 (15 mg, 0,02 mmol) en 1 atmósfera de H₂ sobre Pd-C en etanol a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂ que contenía un 5% de una solución 2 M de amoníaco en metanol) dio el compuesto del título (13,2 mg, 88%).

15 MS (ESI) m/z 789 (M+H)⁺

20 Ejemplo 35

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-CH=CH-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H

25 Etapa 35a

Compuesto de fórmula (1-5): V es N-Ac, R₁₁ es CH-CH-Ph, R₂' = Ac

A una solución del compuesto de fórmula (1-5), en la que V = N-Ac, R₁₁ = H, y R₂' = Ac (0,5 g, 0,7 mmol) en 8 ml de DMF anhidro, se le añadieron a temperatura ambiente β-bromoestireno (0,15 ml, 1,2 mmol) y K₂CO₃ (200 mg, 1,5 mmol). La mezcla se desgasificó durante un corto periodo de tiempo y se añadió una cantidad catalítica de diclorobis(di-terc-butilfosfinito-XP)paladato de dihidrógeno (II) (POPd de Combiphos Catalysts, Inc.). La mezcla de reacción se calentó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 48 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y la solución se lavó 3 veces con NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetona: hexanos/1:1) para proporcionar el compuesto del título.

35 MS (ESI) m/z 813 (M+H)⁺

40 Etapa 35b

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-CH=CH-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = Ac

45 El compuesto de la Etapa 35a se disolvió en CH₂Cl₂ y se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona) (0,3 g, 0,7 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se añadió NaHCO₃ acuoso. La mezcla se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetona: hexanos/2:3) para proporcionar el compuesto del título (0,24 g, 42%).

50 MS (ESI) m/z 811 (M+H)⁺

55 Etapa 35c

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-CH=CH-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H

60 Una solución del compuesto de la Etapa 35b (0,16 g, 0,05 mmol) en 10 ml de metanol se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂ que contenía un 3% de una solución 2 M de amoníaco en metanol) dio el compuesto del título (0,12 g, 79%).

MS (ESI) m/z 769 (M+H)⁺

65 ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 206,4, 184,7, 177,9, 167,8, 137,6, 136,4, 136,2, 134,2, 128,7, 128,0, 127,0, 124,0, 103,4, 79,8, 76,4, 72,5, 70,5, 69,7, 66,8, 66,6, 66,2, 51,1, 47,2, 40,5, 38,8, 28,6, 25,4, 23,9, 21,5, 20,0, 17,7, 15,2, 14,1, 13,1.

Ejemplo 36

Compuesto de fórmula I: A es $(CH_2)_3$ -Ph, B es H, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH_2CH_3 , Z = H y $R_2' = H$

El compuesto del Ejemplo 35 (15 mg, 0,02 mmol) se hidrogenó en una atmósfera de H_2 (30 psi (206,84 kPa)) sobre Pd-C en etanol a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 que contenía un 5% de una solución 2 M de amoníaco en metanol) dio el compuesto del título (7,0 mg, 50%).

MS (ESI) m/z 773 (M+H)⁺

Ejemplo 37

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-CH=CH-3-piridilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH_2CH_3 , Z = H, y $R_2' = H$

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 35, se hicieron reaccionar 190 mg (0,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 1, y 35 mg (0,2 mmol) de 1-bromo-2-(3-piridilo)etileno para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 770 (M+H)⁺

Ejemplo 38

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-CH=CH-3-quinolilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH_2CH_3 , Z = H, y $R_2' = H$

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 35, se hicieron reaccionar 240 mg (0,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 1, y 100 mg (0,43 mmol) de 1-bromo-2-(3-quinolilo)etileno para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 794 (M+H)⁺

Ejemplo 39

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-2-quinolilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH_2CH_3 , Z = H, y $R_2' = H$

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 35, se hicieron reaccionar 500 mg (0,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 1, y 25 mg (1,2 mmol) de 3-bromoquinolina para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 820 (M+H)⁺

Ejemplo 40

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-2-quinolilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-H, L = CH_2CH_3 , Z = H, y $R_2' = H$

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 35, se hicieron reaccionar 63 mg (0,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 22, y 42 mg (0,2 mmol) de 3-bromoquinolina para dar 7,5 mg del compuesto del título.

MS (ESI) m/z 742 (M+H)⁺

ES 2 339 647 T3

Ejemplo 41

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-4-bifenilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 35, se hicieron reaccionar 213 mg (0,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 1, y 142 mg (0,6 mmol) de 4-bromobifenilo para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 819 (M+H)⁺

Ejemplo 42

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-3-bifenilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 35, se hicieron reaccionar 213 mg (0,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 1, y 103 µl (0,6 mmol) de 3-bromobifenilo para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 819 (M+H)⁺

Ejemplo 43

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-4-fenoxifenilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto del Ejemplo 35, se hicieron reaccionar 142 mg (0,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 1, y 71 µl (0,4 mmol) de 4-bromodifenil éter para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 835 (M+H)⁺

Ejemplo 44

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H

Etapa 44a

Dicarbonato de 3-propanona-1,3-di-*t*-butilo

A una solución de dímero de 1,3-dihidroxiacetona (36,03 g, 0,20 mol) y DMAP (1,22 g, 10,0 mmol) en diclorometano (80 ml) y piridina (97,0 ml, 1,20 mol) se le añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (200,0 g, 0,92 mol) en diclorometano (40 mL) mediante un embudo de adición durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se condensó al vacío. El residuo se diluyó con una mezcla 1:1 de hexanos y éter dietílico, se lavó con CuSO₄ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de hexano:acetato de etilo de 95:5 a 85:15) para dar el compuesto del título (45,0 g, 39%).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 198,5, 152,6, 83,5, 68,5, 27,6.

Etapa 44b

Compuesto de fórmula I-3: R₁₁=Ph y R₁₃=*t*-Bu

Una suspensión de bromuro de benciltrifenilfosfonio (520 mg, 1,20 mmol) en THF (5,0 ml) se trató con *n*-butil litio (1,6 M en hexanos, 0,81 ml, 1,30 mmol) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a -15°C durante 1 hora antes de añadir a -70°C una solución del compuesto de la Etapa 44a (290 mg, 1,0 mmol) en THF (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó durante 14 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexanos:CH₂Cl₂/1:1) para dar el compuesto del título (253 mg, rendimiento del 70%).

ES 2 339 647 T3

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 153,1, 153,0, 135,1, 134,6, 130,4, 128,6, 128,2, 127,6, 82,0, 81,9, 68,4, 62,7, 27,6, 27,5.

5 Etapa 44c

Compuesto de fórmula 1-4: R₆ = Ac, R₁₁ = Ph, R₂' = Ac, R₄'' = Ac

10 Una mezcla de triacetato de oxima de eritromicina A (525 mg, 0,60 mmol), el compuesto de la Etapa 44b (250 mg, 0,69 mmol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (51,2 mg, 0,12 mmol), y tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (54,9 mg, 0,06 mmol) en THF (5,0 ml) se desgasificó y se calentó a 75°C durante 15 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexanos: acetona/4:1~1,5:1) para dar los compuestos del título como una mezcla 2,6:1 de isómeros con doble enlace (330 mg, rendimiento del 55%).

15 MS (ESI) m/z: 1003 (M+H)⁺

Etapa 44d

20 *Compuesto de fórmula 1-4: R₆ = Ac, R₁₁ = Ph, R₂' = H, R₄'' = Ac*

El compuesto del título se preparó calentando a reflujo el compuesto de la Etapa 44c en metanol de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1.

25 MS (ESI) m/z: 919 (M+H)⁺

Etapa 44e

30 *Compuesto de fórmula 2-2: R₁₁ = Ph, R₂' = H*

35 Una solución del compuesto de la Etapa 44d (0,30 mmol) en metanol (5,0 ml) se trató con cloruro de titanio (III) (20% en HCl al 3%, 0,77 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente y después durante 1 h a 50°C. Después, la mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado. La solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:NH₃ 2 M en MeOH/98:2~93:7) para dar los compuestos del título como una mezcla 4:1 de isómeros con doble enlace (105 mg, rendimiento del 50%).

40 MS (ESI) m/z: 703 (M+H)⁺

Etapa 44f

45 *Compuesto de fórmula 1-5: V = N-Ac, R₁₁ = Ph, R₂' = Ac*

Una solución del compuesto de la Etapa 44e (105 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) se trató con trietilamina (104 μl, 0,74 mmol) y anhídrido acético (42 μl, 0,45 mmol) a temperatura ambiente durante 19 horas antes de la evaporación y del secado al vacío para dar el compuesto del título.

50 MS (ESI) m/z 787 (M+H)⁺

Etapa 44g

55 *Compuesto de fórmula 1: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = Ac*

60 Una solución del compuesto de la Etapa 44f (0,15 mmol como máximo) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) se trató con peryodinato de Dess-Martin (108 mg, 0,25 ml) durante 4,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado:Na₂S₂O₃/3:1. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Después del secado (Na₂SO₄) y de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexanos: acetona/4:1~1,5:1) para dar el compuesto del título como una mezcla 5:1 de isómeros con doble enlace (62,7 mg, rendimiento del 54%).

65 MS (ESI) m/z 785 (M+H)⁺

ES 2 339 647 T3

Etapa 44h

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H

Una solución del compuesto de la Etapa 44g (62,7 mg, 0,08 mmol) en metanol (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 días antes de la evaporación. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:NH₃ 2 M en MeOH/99:1-96:4) dio el compuesto del título como una mezcla 5:1 de isómeros con doble enlace (49,6 mg, 84%).

MS (ESI) m/z 743 (M+H)⁺

Ejemplo 45

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-2-(2piridil)-tiofen-5-ilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H

Etapa 45a

Compuesto de fórmula 6-3: V es N-Ac, X_A = OH, X_B = H, R₂' = Ac

A una solución del compuesto de la Etapa 1f del Ejemplo 1 (8,70 g, 12,25 mmol) en t-BuOH (18 ml) se le añadió N-óxido de 4-metilmorfolina (2,07 g, 14,7 mmol) y OsO₄ (4% en agua, 0,78 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaSO₄ y se condensaron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexanos:acetona/1:1~1:3) produjo el compuesto del título (6,90 g, rendimiento del 76%) como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros.

MS (ESI) m/z 745 (M+H)⁺

Etapa 45b

Compuesto de fórmula 6-2: V es N-Ac, X_A = OH, X_B = H, R₂' = Ac

Una solución del compuesto de la Etapa 45a (2,00 g, 2,69 mmol) en acetona y agua (1:1, 20,0 ml) se trató con peryodato sódico (1,15 g, 5,37 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas y después se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaSO₄ y se condensaron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexanos:acetona/1:1) produjo el compuesto del título (1,50 g, rendimiento del 78%).

MS (ESI) m/z 713 (M+H)⁺

¹³C RMN (CDCl₃): δ 205,4, 184,4, 175,8, 175,4, 169,9, 99,2, 81,8, 80,6, 79,4, 78,2, 77,4, 76,5, 75,7, 71,4, 69,0, 68,8, 63,0, 43,8, 50,6, 39,1, 38,3, 36,1, 36,0, 30,8, 25,3, 22,6, 21,4, 21,0, 19,6, 19,2, 16,7, 15,5, 14,6, 11,1, 7,6.

Etapa 45c

Compuesto de fórmula 8-1: V es N-Ac, X_A = OH, X_B = H, X_H = Br, R₂' = Ac

Una suspensión de bromuro de bromometiltrifenilfosfonio (443 mg, 1,01 mmol) en THF (4,0 ml) se trató con bis (trimetilsilil)amida sódica (1,0 M en THF, 1,00 ml, 1,00 mmol) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -70~-60°C durante 1 hora antes de añadir una solución del compuesto de la Etapa 45b (127 mg, 0,18 mmol) en THF (5,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó a esa temperatura durante 5 horas. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se condensó al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano: acetona/9:1-1,5:1) dio el compuesto del título (87 mg, rendimiento del 62%) como una mezcla 2,5~4:1 de isómeros con doble enlace.

MS (ESI) m/z 789/791 (M+H)⁺

Etapa 45d

5-bromuro de 2-(2-piridina)tiofenilo

5 Una solución de 2-(2-tiofenil) piridina (3,00 g, 18,6 mmol) en CH_2Cl_2 (90 ml) se añadió gota a gota a una solución de bromo (0,95 ml) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente con agitación vigorosa durante 1,5 horas antes de la dilución con CH_2Cl_2 (200 ml). La mezcla se lavó con NaHCO_3 saturado, Na_2SO_3 y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación dio el compuesto del título (4,40 g, 100%).

10 MS (ESI) m/z 240, 242 (M+H)⁺

¹³CRMN (CDCl_3): δ 152,0, 149,8, 146,5, 136,9, 131,1, 124,6, 122,4, 118,3, 115,3.

15 Etapa 45e

2-(2-piridina)tiofenil-5-tributylestannano

20 Una solución del compuesto de la Etapa 45d (600 mg, 2,50 mmol) en THF seco (8,0 ml) se trató con n-butil litio (1,6 M en hexanos, 1,56 ml, 2,50 ml) a -78°C con agitación durante 30 minutos antes de que se añadiera cloruro de tri(n-butil)estaño (0,80 mL, 2,95 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se repartió entre acetato de etilo y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se condensó al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , hexanos: acetato de etilo/98:2) dio el compuesto del título (998 mg, rendimiento del 89%).

25 MS (ESI) m/z 448/449/450/451/452 (M+H)⁺

¹³C RMN (CDCl_3): δ 152,7, 150,1, 149,6, 140,4, 136,6, 136,3, 125,6, 121,5, 118,8, 28,9, 27,2, 13,6, 10,8.

30 Etapa 45f

Compuesto de fórmula 9-2: V es N-Ac, $X_A = \text{OH}$, $X_B = \text{H}$, $R_{11} = 2-(2\text{piridil})\text{-tiofen-5-ilo}$, $R_2' = \text{Ac}$

35 Una solución del compuesto de la Etapa 42c (210 mg, 0,26 mmol), el compuesto de la Etapa 45e (150 mg, 0,33 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (61 mg, 0,05 mmol) en tolueno (8,0 ml) se desgasificó y después se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 14 horas a 100°C. El material resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , hexanos:acetona/9:1~1:1,5) para dar los compuestos del título en forma de una mezcla 1:3,8 de isómeros con doble enlace (140 mg, rendimiento del 61%).

40 MS (ESI) m/z 870 (M+H)⁺.

Etapa 45g

45 *Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $\text{C}=\text{CH-2-(2piridil)-tiofen-5-ilo}$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $\text{C}=\text{N-Ac}$, $\text{L} = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{Z} = \text{H}$, y $\text{R}_2' = \text{Ac}$*

50 Una solución del compuesto de la Etapa 45f (140 mg, 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se trató con peryodinano de Dess-Martin (122 mg, 0,29 mmol) durante 1 hora a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y NaHCO_3 acuoso saturado: $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /3:1. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre Na_2SO_4 y de la evaporación del compuesto del título bruto se obtuvieron como una mezcla 1:3:8 de isómeros con doble enlace (140 mg, rendimiento del 100%).

55 MS (ESI) m/z 868 (M+H)⁺

Etapa 45h

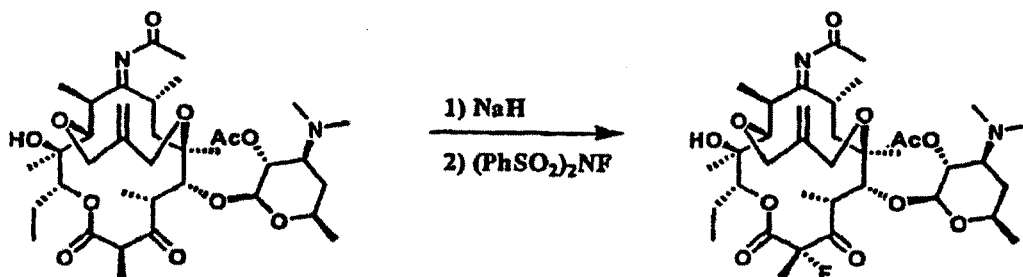
60 *Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $\text{C}=\text{CH-2-(2piridil)-tiofen-5-ilo}$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $\text{C}=\text{N-Ac}$, $\text{L} = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{Z} = \text{H}$ y $\text{R}_2' = \text{H}$*

65 Una solución del compuesto de la Etapa 45g (140 mg, 0,16 mmol) en metanol (4,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas y después se condensó al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 : NH_3 2 M en MeOH/99:1~96:4) dio el compuesto del título en forma de una mezcla 1:3 de isómeros con doble enlace (97 mg, 73%).

MS (ESI) m/z 826 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son CO, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z=F, y R₂' = Ac



Etapa 46a

Fluoración de la posición 3

A una solución del compuesto 3-ceto del Ejemplo 3 (12,04 g, 17,0 mmol) en DMF anhidro (70 ml) a 0°C se le añadió en una porción hidruro sódico (60% en aceite mineral, 1,50 g, 37,5 mmol). Después, el baño de refrigeración se retiró seguido de la adición de hidruro sódico. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, tiempo durante el cual la mezcla de reacción se volvió de un color verdoso y después amarillo claro. Después de enfriar de nuevo a 0°C, se añadió N-fluorobencenosulfonimida (5,90 g, 18,7 mmol) en forma de un sólido y se agitó a 0°C durante 2 horas. Después se diluyó con acetato de isopropilo (600 ml), se lavó con agua (200 ml x 2), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetona/hexanos, 40:60) para dar 7,77 g (63%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 205,1, 204,9, 184,1, 177,1, 170,0, 165,1, 164,9, 141,9, 125,3, 101,6, 99,8, 98,2, 79,8, 79,3, 78,5, 76,1, 71,9, 71,0, 69,4, 65,5, 63,4, 41,2, 40,8, 38,8, 31,1, 30,8, 25,3, 24,4, 24,3, 23,0, 21,6, 21,3, 20,9, 17,3, 14,5, 12,5.

MS (ESI) m/z = 727 (M+H)⁺.

Etapa 46b

Desprotección de 2'-hidroxi

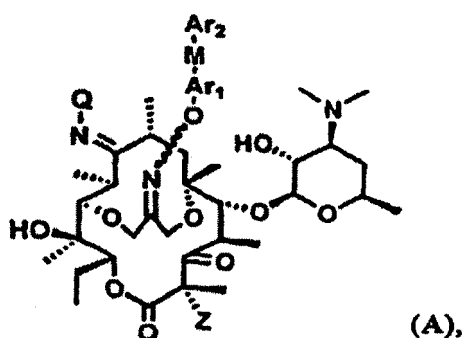
El compuesto fluorado de la Etapa 46a se calienta a reflujo en MeOH de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Ejemplo 2 para dar el compuesto 2'-hidroxi.

Etapa 46c

Ozonólisis

El compuesto preparado en la Etapa 46b se convierte en el compuesto del título por ozonólisis de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Ejemplo 3.

Los compuestos de los ejemplos 47-114 de la fórmula A:



en la que Ar₁, Ar₂, M, Q y Z son como se representan para cada ejemplo en la Tabla A.

ES 2 339 647 T3

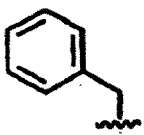
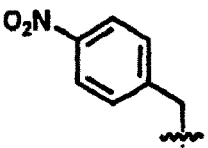
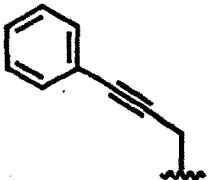
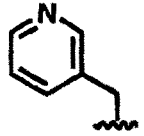
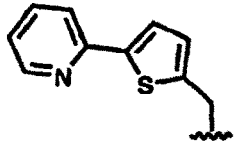
Los compuestos de los ejemplos 47-114, en los que Z = H, se obtienen a partir del compuesto del título del Ejemplo 3 y la hidroxilamina apropiada de fórmula $\text{Ar}_2\text{-M-Ar}_1\text{-O-NH}_2$ mediante el método indicado en el Ejemplo 4.

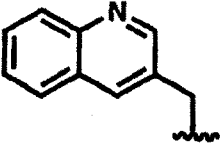
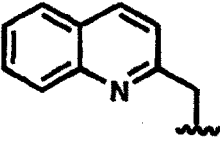
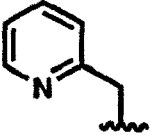
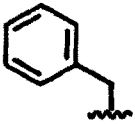
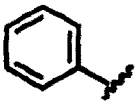
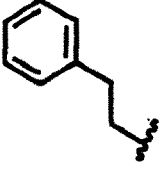
Los compuestos de los ejemplos 47-114, en los que Z = F, se obtienen a partir del compuesto del título del Ejemplo 46 y la hidroxilamina apropiada de fórmula $\text{Ar}_2\text{-M-Ar}_1\text{-O-NH}_2$ mediante el método indicado en el Ejemplo 4.

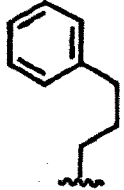
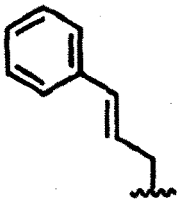
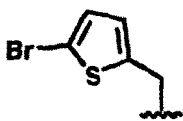
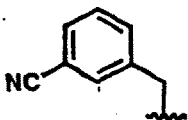
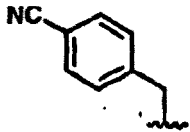
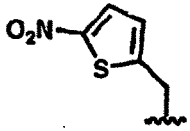
En todos los siguientes ejemplos está presente un mezcla de isómeros E y Z que puede separarse por HPLC.

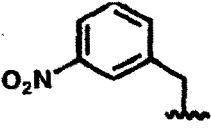
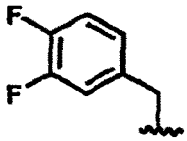
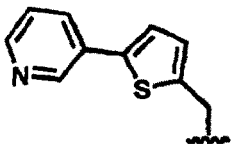
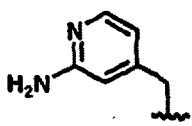
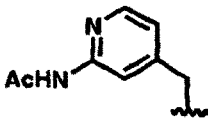
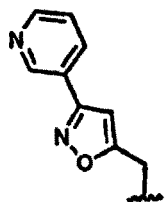
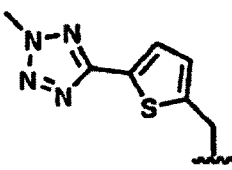
Las hidroxilaminas sustituidas usadas en los siguientes ejemplos están disponibles en el mercado o pueden obtenerse a partir de materiales de partida fácilmente adquiribles mediante métodos sintéticos bien conocidos por un especialista en la técnica.

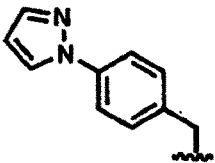
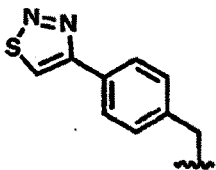
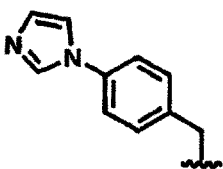
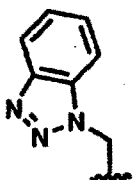
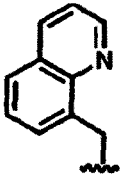
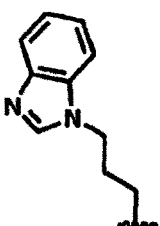
TABLA A

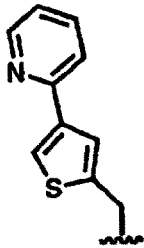
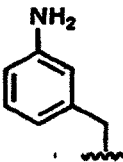
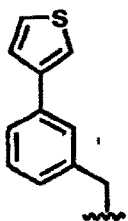
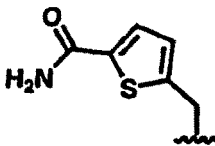
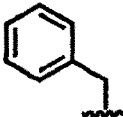
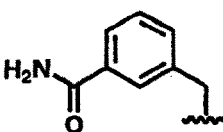
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESI):</u> <u>m/z</u> <u>(M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ</u>
Ejemplo 47.	Ac		H	774	N/A
Ejemplo 48.	Ac		H	819	N/A
Ejemplo 49.	Ac		H	800	N/A
Ejemplo 50.	Ac		H	775	N/A
Ejemplo 51.	Ac		H	857	N/A

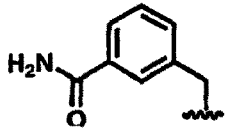
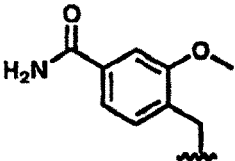
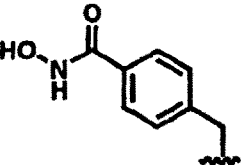
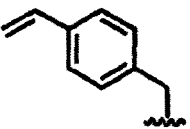
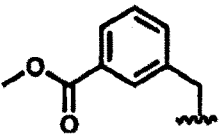
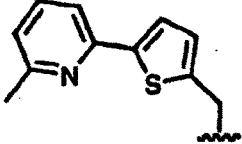
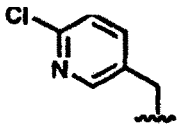
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz, CDCl ₃): δ
Ejemplo 52.	Ac		H	825	N/A
Ejemplo 53.	Ac		H	825	N/A
Ejemplo 54.	Ac		H	775	N/A
Ejemplo 55.	MOM		H	792	N/A
Ejemplo 56.	Ac		H	760	N/A
Ejemplo 57.	Ac		H	787	N/A

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESI):</u> m/z (M+H) ⁺	<u>¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ</u>
Ejemplo 58.	Ac		H	802	N/A
Ejemplo 59.	Ac		H	800	N/A
Ejemplo 60.	Ac		H	858	N/A
Ejemplo 61.	Ac		H	799	N/A
Ejemplo 62.	Ac		H	799	N/A
Ejemplo 63.	Ac		H	809	N/A

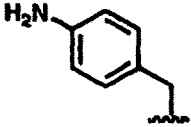
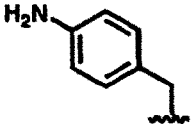
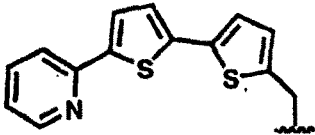
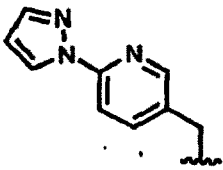
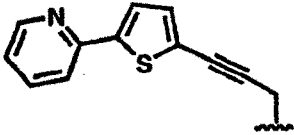
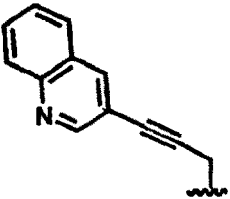
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESI):</u> <u>m/z</u> <u>(M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ</u>
Ejemplo 64.	Ac		H	819	N/A
Ejemplo 65.	Ac		H	810	N/A
Ejemplo 66.	Ac		H	857	N/A
Ejemplo 67.	Ac		H	790	N/A
Ejemplo 68.	Ac		H	832	N/A
Ejemplo 69.	Ac		H	842	N/A
Ejemplo 70.	Ac		H	862	N/A

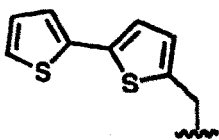
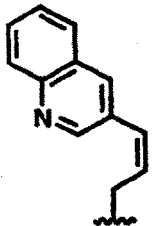
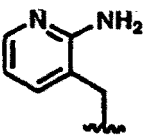
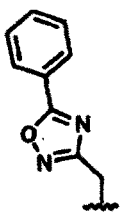
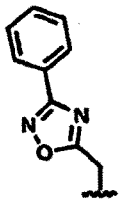
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz, CDCl ₃): δ
Ejemplo 71.	Ac		H	840	N/A
Ejemplo 72.	Ac		H	858	N/A
Ejemplo 73.	Ac		H	840	N/A
Ejemplo 74.	Ac		H	815	N/A
Ejemplo 75.	Ac		H	825	N/A
Ejemplo 76.	Ac		H	844	N/A

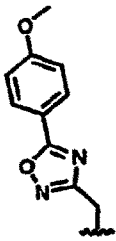
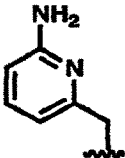
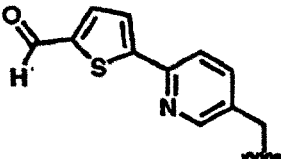
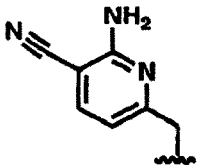
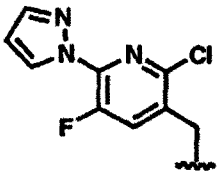
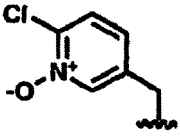
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESI):</u> m/z (M+H) ⁺	<u>¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ</u>
Ejemplo 77.	Ac		H	857	N/A
Ejemplo 78.	Ac		H	789	N/A
Ejemplo 79.	Ac		H	856	N/A
Ejemplo 80.	Ac		F	841	N/A
Ejemplo 81.	H		H	732	N/A
Ejemplo 82.	Ac		H	817	N/A

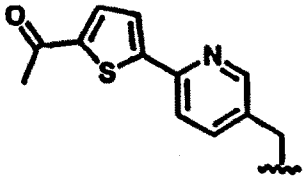
Ejemplo	Q	$-\text{Ar}_1-\text{M}-\text{Ar}_2$	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz, CDCl ₃): δ
Ejemplo 83.	Ac		F	835	N/A
Ejemplo 84.	Ac		H	847	N/A
Ejemplo 85.	Ac		H	831	N/A
Ejemplo 86.	Ac		H	800	N/A
Ejemplo 87.	Ac		H	832	N/A
Ejemplo 88.	Ac		H	871	N/A
Ejemplo 89.	Ac		H	809	N/A

65

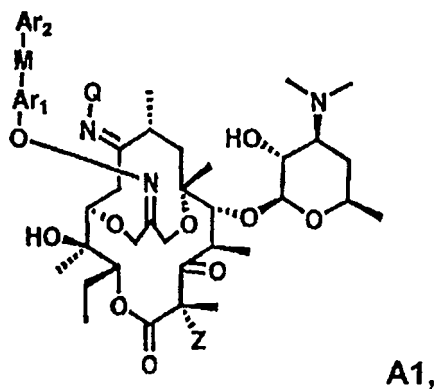
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESI):</u> m/z (M+H) ⁺	<u>¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ</u>
Ejemplo 96.	H		H	747	N/A
Ejemplo 97.	Ac		H	789	N/A
Ejemplo 98.	Ac		H	939	N/A
Ejemplo 99.	Ac		H	841	N/A
Ejemplo 100.	Ac		H	722	N/A
Ejemplo 101.	Ac		H	881	N/A
Ejemplo 102.	Ac		H	849	N/A

Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESD): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz, CDCl ₃): δ
Ejemplo 103.	Ac		H	862	N/A
Ejemplo 104.	Ac		H	851	N/A
Ejemplo 105.	Ac		H	790,55	N/A
Ejemplo 106.	Ac		H	842	N/A
Ejemplo 107.	Ac		H	843	N/A

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESI):</u> <u>m/z</u> <u>(M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ</u>
Ejemplo 108.	Ac		H	872	N/A
Ejemplo 109.	Ac		H	790	N/A
Ejemplo 110.	Ac		H	885	N/A
Ejemplo 111.	Ac		H	815	N/A
Ejemplo 112.	Ac		H	893	N/A
Ejemplo 113.	Ac		H	825	N/A

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESI):</u> <u>m/z</u> <u>(M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ</u>
Ejemplo 114.	Ac		H	900	N/A

Los compuestos de los ejemplos 115-263 de fórmula A1:



en la que Ar₁, Ar₂, M, Q y Z son como se representan para cada ejemplo en la Tabla A1.

Los compuestos de los ejemplos 115-262, en los que Z = H se obtienen a partir del compuesto del título del Ejemplo 3 y la hidroxilamina apropiada de fórmula Ar₂-M- Ar₁-O-NH₂ mediante el método indicado en el Ejemplo 4.

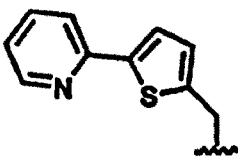
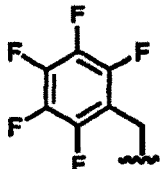
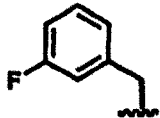
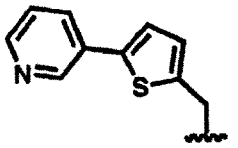
Los compuestos de los ejemplos 115-262, en los que Z = F se obtienen a partir del compuesto del título del Ejemplo 46 y la hidroxilamina apropiada de fórmula Ar₂-M- Ar₁-O-NH₂ mediante el método indicado en el Ejemplo 4.

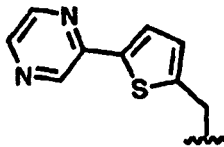
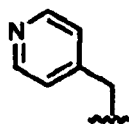
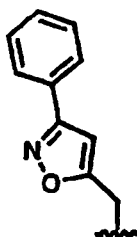
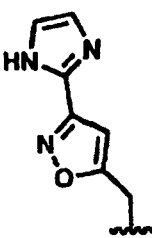
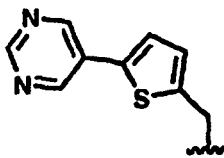
Los ejemplos descritos en la Tabla A1 son isómeros simples de la denominación E, que se separan de la mezcla E/Z por cromatografía en sílice o HPLC.

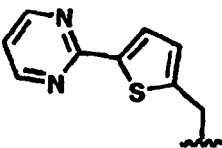
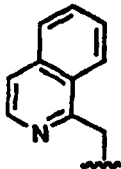
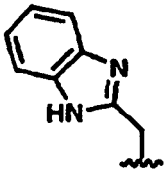
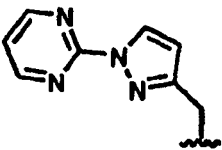
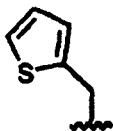
Las hidroxilaminas sustituidas usadas en los siguientes ejemplos están disponibles en el mercado o pueden obtenerse a partir de materiales de partida fácilmente adquiribles mediante métodos sintéticos bien conocidos por un especialista en la técnica.

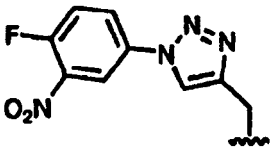
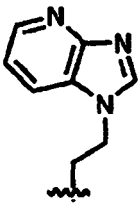
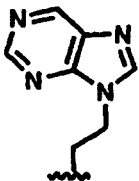
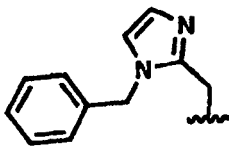
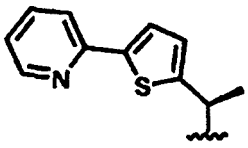
ES 2 339 647 T3

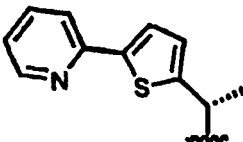
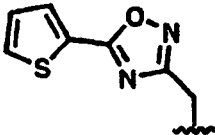
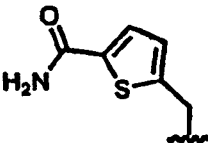
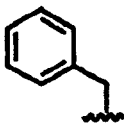
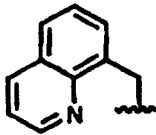
TABLA A1

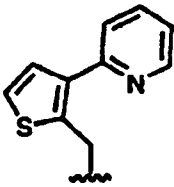
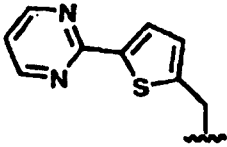
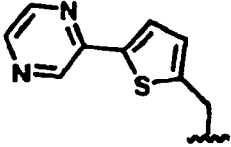
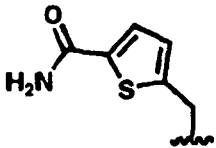
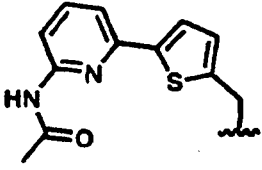
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESI):</u> <u>m/z</u> <u>(M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz)</u> <u>CDCl₃: δ</u>
Ejemplo 115.	Ac		H	857	205,8, 184,7, 178,1, 169,3, 156,2, 153,9, 149,7, 145,3, 142,9, 136,8, 128,3, 124,5, 122,0, 119,0, 103,0.
Ejemplo 116.	Ac		H	864	Datos seleccionados: 205,7, 184,7, 178,0, 167,7, 154,5, 147,1, 145,1, 138,6, 136,6, 103,1, 79,1.
Ejemplo 117.	Ac		H	792	Seleccionados: 205,8, 184,8, 178,0, 167,8, 153,8, 140,9, 134,5, 130,0, 123,5, 114,9, 114,7(2), 114,5, 110,0, 103,0, 79,4, 76,7, 75,3, 74,7, 70,5, 69,7, 66,1, 63,1, 62,9, 50,7, 46,2, 40,5, 38,8, 32,0, 29,9, 28,5, 25,4, 23,8, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,7, 12,8.
Ejemplo 118.	Ac		H	857	205,8, 184,7, 178,0, 167,7, 154,0, 148,6, 147,0, 141,5, 141,0, 133,0, 130,7, 128,2, 124,0, 123,8, 103,1, 79,3, 79,1, 76,7, 75,5, 74,5, 70,7, 70,5, 69,7, 66,0, 63,1, 62,8, 50,7, 46,2, 40,4, 38,7, 37,2, 31,1, 29,5, 28,5, 25,3, 23,8, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,0, 14,1, 13,7, 13,0.

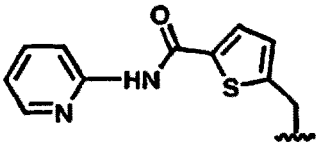
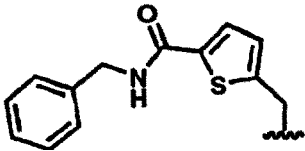
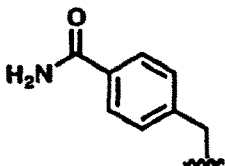
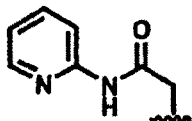
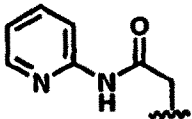
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 119.	Ac		H	858	205,8, 184,7, 178,1, 167,8, 154,2, 148,8, 144,8, 144,2, 142,5, 141,6, 140,7, 128,0, 125,7, 103,1, 79,5, 79,2, 76,8, 75,6, 74,5, 70,9, 70,5, 69,8, 66,1, 63,1, 62,9, 50,7, 46,2, 40,5, 38,8, 37,3, 29,5, 28,5, 25,4, 23,9, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,6, 13,0.
Ejemplo 120.	Ac		<H	775	Seleccionados: 84,5, 177,6, 167,7, 154,1, 149,7, 147,3, 121,9, 102,8, 79,1, 76,5, 75,3, 73,9, 70,3, 69,5, 65,8, 62,8, 62,7, 50,5, 46,1, 40,2, 38,5, 28,2, 25,1, 23,6, 21,2, 20,0, 19,3, 17,5, 14,9, 13,8, 13,4, 12,7.
Ejemplo 121.	Ac		H	842	205,8, 184,7, 178,0, 170,0, 167,8, 163,3, 154,8, 150,0, 148,8, 137,0, 124,6, 124,6, 121,9, 103,0, 102,5, 79,35, 79,2, 76,8, 74,6, 70,4, 69,6, 66,9, 66,2, 63,0, 62,7, 50,7, 46,1, 40,5, 38,8, 28,7, 25,4, 23,9, 21,5, 20,2, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,6, 13,0.
Ejemplo 122.	Ac		H	831	205,7, 184,8, 178,0, 169,8, 167,9, 155,4, 154,9, 139,9, 137,4, 103,1, 102,2, 79,5, 79,3, 76,7, 74,7, 70,5, 69,7, 66,7, 66,0, 62,9, 62,7, 50,7, 46,1, 40,4, 38,7, 28,5, 25,3, 23,9, 21,5, 20,2, 19,5, 17,8, 15,1, 14,0, 13,6, 13,0, 10,9.
Ejemplo 123.	Ac		H	858	N/A

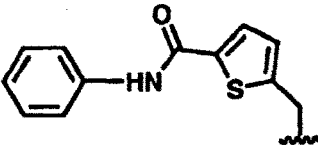
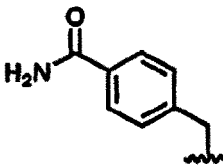
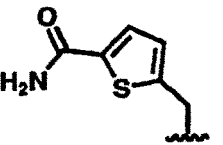
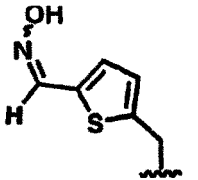
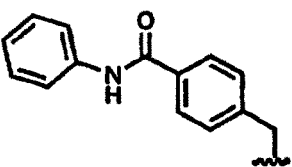
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESD):</u> <u>m/z</u> <u>(M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz)</u> <u>CDCl₃: δ</u>
Ejemplo 124.	Ac		H	858	205,8, 184,7, 178,1, 167,8, 161,8, 157,4, 154,1, 145,6, 143,3, 128,9, 127,8, 118,6, 103,1, 79,5, 79,2, 76,8, 75,5, 74,5, 71,1, 70,5, 69,7, 66,1, 63,1, 62,9, 50,7, 46,2, 40,5, 38,8, 37,3, 31,2, 28,5, 25,3, 23,9, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,6, 13,0.
Ejemplo 125.	Ac		H	825	Seleccionados: 205,8, 184,6, 177,9, 167,9, 156,8, 153,7, 142,0, 136,6, 130,2, 127,4, 127,2, 126,4, 121,3, 103,0, 79,2, 76,6, 76,3, 74,9, 70,5, 69,7, 66,0, 63,1, 62,8, 50,8, 46,2, 40,4, 38,7, 28,4, 25,3, 23,7, 21,4, 20,3, 19,6, 17,7, 15,1, 14,1, 13,7, 12,7.
Ejemplo 126.	Ac		H	831	Seleccionados: 205,8, 184,8, 178,0, 169,5, 167,7, 155,2, 153,3, 135,3, 126,1, 125,2, 123,3, 121,9, 103,1, 79,3, 76,7, 74,7, 73,5, 70,5, 69,8, 66,1, 62,9, 50,7, 40,5, 38,8, 28,5, 25,4, 23,8, 21,5, 20,3, 19,5, 17,7, 15,1, 14,1, 12,9.
Ejemplo 127.	Ac		H	843	205,8, 184,8, 177,7, 167,9, 159,3, 155,8, 154,6, 136,6, 134,5, 120,7, 102,9, 79,3, 76,7, 75,0, 70,4, 69,7, 67,9, 66,2, 62,9, 62,8, 50,8, 46,3, 40,5, 38,8, 28,7, 25,4, 23,8, 25,4, 23,8, 21,5, 20,2, 19,5, 17,7, 15,1, 14,1, 13,7, 12,9.
Ejemplo 128.	Ac		H	780	N/A

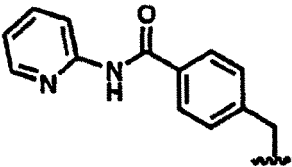
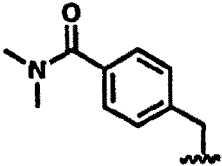
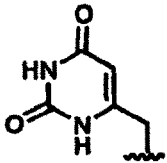
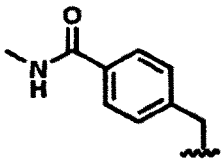
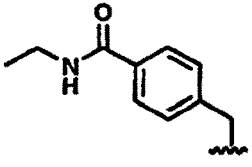
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 129.	Ac		H	904	N/A
Ejemplo 130.	Ac		H	829	Seleccionados: 205,8, 184,6, 177,5, 168,2, 154,8, 147,2, 145,6, 144,2, 135,6, 128,0, 118,3, 103,0, 79,4, 79,1, 76,5, 75,5, 72,0, 70,5, 69,7, 66,1, 63,0, 62,9, 50,8, 46,4, 43,0, 40,5, 38,7, 28,5, 25,4, 23,5, 21,5, 20,2, 19,7, 17,7, 15,2, 14,1, 13,8, 12,6.
Ejemplo 131.	Ac		H	830	Seleccionados: 205,7, 184,6, 177,3, 168,4, 155,2, 152,6, 151,6, 148,6, 147,1, 134,2, 103,1, 79,5, 79,1, 76,5, 75,9, 71,8, 70,5, 69,8, 66,1, 63,0, 50,8, 43,1, 40,5, 38,7, 28,5, 25,5, 23,5, 21,5, 19,8, 17,7, 15,2, 14,0, 12,6.
Ejemplo 132.	Ac		H	854	Isómero oxima E: Seleccionados: 205,6, 184,6, 177,9, 167,9, 153,8, 145,0, 137,5, 128,9, 128,6, 127,9, 127,3, 121,3, 103,2, 9,2, 76,6, 75,9, 74,6, 70,5, 69,7, 67,2, 66,0, 63,1, 62,4, 50,7, 50,1, 46,3, 40,6, 38,7, 28,6, 25,3, 23,6, 21,5, 20,3, 19,6, 17,7, 15,0, 14,1, 12,8.
Ejemplo 133.	Ac		H	871	206,0, 184,6, 178,0, 167,8, 153,6, 153,0, 149,7, 148,1, 143,9, 136,7, 125,6, 124,2, 121,9, 118,8, 102,9, 78,7, 76,7, 74,8, 70,4, 69,6, 66,2, 63,3, 51,0, 40,5, 38,9, 29,9, 28,9, 25,4, 23,6, 23,3, 22,7, 22,2, 21,5, 20,4, 19,7, 17,7, 15,1, 14,2, 12,6, 11,7.

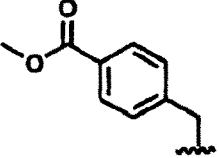
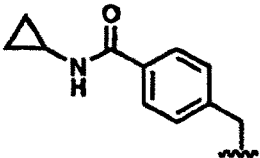
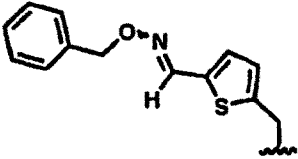
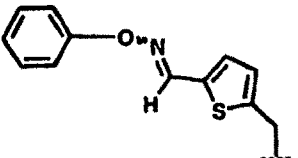
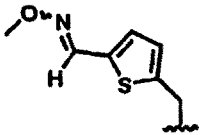
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 134.	Ac		H	871	205,9, 184,7, 178,2, 167,7, 153,4, 153,0, 150,2, 149,7, 143,8, 136,7, 125,6, 124,2, 121,9, 118,8, 102,6, 78,9, 76,9, 74,4, 70,3, 69,2, 66,5, 63,2, 62,7, 50,7, 46,0, 40,5, 38,9, 29,6, 29,5, 25,3, 23,6, 22,2, 21,4, 20,3, 19,4, 17,9, 15,1, 14,3, 13,5, 12,6.
Ejemplo 135.	Ac		H	848	205,8, 184,7, 178,1, 171,8, 168,1, 167,8, 154,8, 132,3, 132,1, 128,7, 125,9, 102,9, 79,4, 76,7, 74,6, 70,5, 69,7, 67,0, 66,1, 62,9, 62,7, 50,7, 46,1, 40,5, 38,8, 28,5, 25,3, 23,9, 21,5, 20,2, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 12,9.
Ejemplo 136.	Ac		H	823	205,6, 184,5, 177,8, 167,6, 163,3, 154,2, 146,5, 137,3, 129,3, 126,8, 102,9, 79,2, 76,5, 74,4, 70,4, 70,3, 69,6, 69,5, 65,8, 62,8, 62,6, 53,8, 50,8, 50,5, 46,1, 40,2, 38,5, 31,7, 29,3, 28,3, 25,1, 23,6, 21,3, 20,1, 19,3, 17,5, 14,8, 13,9, 12,8.
Ejemplo 137.	Ac		H	774	205,9, 184,8, 178,0, 167,8, 153,3, 138,1, 128,4, 128,2, 127,8, 102,9, 79,4, 76,8, 76,2, 74,6, 70,5, 69,6, 66,2, 63,2, 62,9, 50,8, 40,5, 38,8, 28,7, 25,3, 23,8, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 12,8.
Ejemplo 138.	Ac		F	843	205,3, 205,1, 184,2, 153,6, 149,8, 146,3, 136,5, 136,3, 128,4, 128,2, 127,5, 126,4, 121,2, 104,1, 99,7, 98,1, 79,6, 76,6, 73,7, 72,8, 70,7, 69,4, 66,0, 63,3, 62,7, 41,2, 40,5, 39,1, 28,4, 25,3, 24,7, 24,5, 23,2, 21,4, 21,1, 17,4, 15,1, 14,3, 12,5.

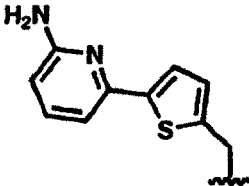
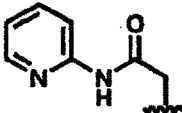
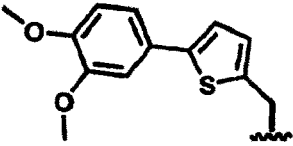
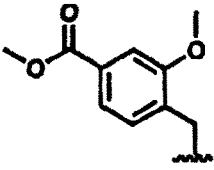
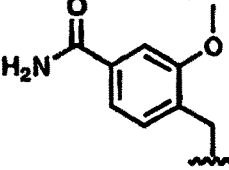
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 139.	Ac		H	857	205,8, 184,8, 178,0, 167,7, 154,5, 153,9, 149,7, 139,4, 138,6, 136,8, 128,6, 124,9, 123,3, 121,8, 103,1, 79,2, 76,7, 74,7, 70,5, 70,2, 69,7, 66,1, 63,1, 63,0, 50,9, 46,4, 40,5, 38,8, 28,5, 25,4, 23,7, 21,5, 20,4, 19,6, 17,7, 15,1, 14,1, 13,8, 12,7.
Ejemplo 140.	Ac		F	876	205,2(d), 184,1, 177,4, 165,1(d), 161,7, 157,4, 154,3, 145,3, 143,4, 128,9, 127,8, 118,6, 104,0, 99,8, 98,1, 79,8, 76,6, 73,6, 71,2, 70,6, 69,7, 66,1, 63,2, 62,7, 41,3, 40,5, 39,0, 29,9, 28,7, 25,3, 24,6, 24,4, 23,2, 21,4, 21,0, 17,4, 15,0, 14,3, 12,8.
Ejemplo 141.	Ac		F	876	(205,1, 204,9), 183,9, 176,5, (164,9, 164,7), 154,1, 148,6, 144,2, 144,0, 142,3, 141,4, 140,5, 127,7, 125,5, 103,9, (99,5, 97,9), 79,5, 76,3, 73,4, 70,7, 70,4, 69,6, 65,8, 62,9, 62,4, 53,8, 41,1, 40,2, 38,7, 29,7, 29,3, 28,2, 25,1, 24,4, 24,2, 23,0, 21,2, 20,8, 17,1, 14,8, 14,1, 12,6.
Ejemplo 142.	Ac		F	841	N/A
Ejemplo 143.	Ac		H	914	205,9, 184,8, 178,0, 169,0, 167,8, 154,0, 151,1, 151,0, 144,4, 143,2, 139,2, 127,3, 124,5, 114,6, 111,6, 102,8, 79,4, 79,3, 76,8, 74,6, 71,1, 70,4, 69,4, 66,4, 63,0, 62,8, 50,8, 46,1, 40,5, 38,8, 29,9, 29,1, 25,4, 25,0, 23,8, 21,4, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,2, 13,8, 12,9.

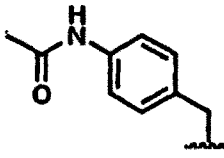
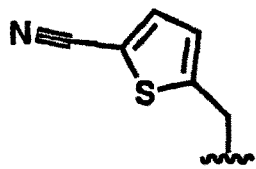
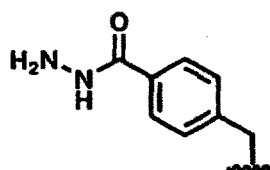
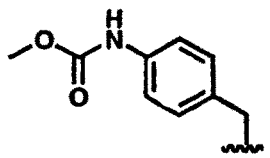
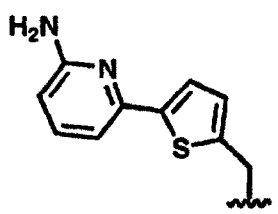
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 144.	Ac		H	900	205,8, 184,7, 178,1, 167,8, 160,2, 154,5, 151,5, 148,1, 147,6, 138,7, 138,6, 129,0, 127,2, 120,1, 114,4, 103,1, 79,5, 79,2, 76,8, 74,6, 70,7, 70,5, 69,8, 66,1, 63,1, 62,8, 50,7, 46,3, 40,5, 38,8, 28,5, 25,3, 23,9, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,6, 13,0.
Ejemplo 145.	Ac		H	913	205,6, 184,5, 177,8, 167,6, 161,8, 154,1, 145,5, 138,2, 138,1, 128,8, 128,2, 127,9, 127,6, 126,8, 102,8, 79,2, 76,5, 74,3, 70,4, 70,3, 69,5, 65,9, 62,8, 62,6, 50,5, 46,0, 44,0, 40,2, 38,5, 29,3, 28,3, 25,1, 23,6, 21,3, 20,0, 19,3, 17,5, 14,8, 13,9, 13,4, 12,8.
Ejemplo 146.	Ac		H	817,28	205,9, 184,8, 169,4, 167,9, 153,9, 142,6, 132,7, 103,1, 79,4, 75,3, 74,8, 70,5, 69,7, 66,1, 63,1, 63,0, 50,8, 38,8, 28,5, 25,3, 23,8, 21,5, 20,3, 19,6, 17,8, 15,1, 14,1, 12,9.
Ejemplo 147.	Ac		H	818	Seleccionados: 205,6, 184,4, 168,4, 168,3, 157,0, 150,8, 148,1, 138,8, 120,3, 114,2, 110,0, 103,1, 78,3, 76,5, 72,7, 70,5, 69,8, 66,1, 62,5, 62,1, 50,9, 40,4, 31,2, 28,5, 25,4, 23,3, 21,5, 19,8, 18,4, 15,1, 14,2, 11,9.
Ejemplo 148.	Ac		F	836	Seleccionados: 203,1, 202,8, 181,8, 175,1, 165,9, 163,2, 163,0, 154,8, 148,5, 146,0, 136,7, 118,3, 112,0, 102,0, 76,8, 72,6, 70,6, 68,5, 67,8, 63,9, 38,3, 26,3, 19,3, 19,3, 16,3, 12,9, 9,7.

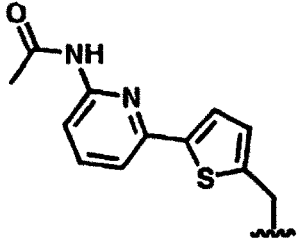
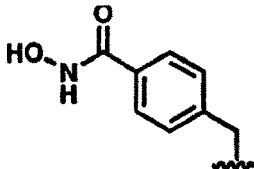
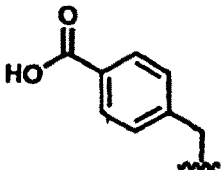
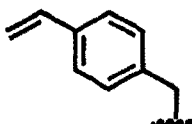
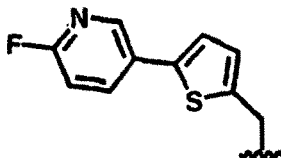
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 149.	Ac		H	899	205,8, 184,8, 178,0, 167,8, 160,1, 154,4, 146,6, 138,8, 137,9, 129,3, 129,3, 128,9, 127,2, 124,7, 120,4, 103,1, 79,5, 76,8, 74,6, 70,7, 70,5, 69,8, 69,7, 66,1, 63,1, 62,9, 54,0, 50,7, 40,5, 38,8, 32,0, 29,9, 29,5, 28,6, 25,4, 23,9, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,0.
Ejemplo 150.	Ac		F	835,39	205,4, 184,3, 169,3, 154,1, 142,4, 132,7, 128,4, 127,9, 127,6, 104,1, 79,7, 76,6, 75,4, 73,7, 70,6, 69,8, 66,1, 62,6, 41,3, 40,5, 28,5, 25,3, 23,2, 21,4, 21,0, 17,4, 12,7.
Ejemplo 151.	Ac		H	808	205,5, 184,5, 182,9, 177,7, 167,6, 154,4, 151,6, 143,5, 136,2, 126,9, 102,8, 79,2, 79,0, 76,5, 74,3, 70,5, 70,2, 69,4, 65,9, 62,7, 50,6, 45,9, 40,2, 38,5, 28,4, 25,1, 23,6, 21,2, 20,0, 19,2, 17,5, 14,8, 13,8, 13,3, 12,8.
Ejemplo 152.	Ac		H	823	N/A
Ejemplo 153.	Ac		H	893	205,9, 184,9, 177,8, 167,9, 165,9, 153,9, 142,4, 138,3, 134,4, 129,3, 128,2, 127,3, 124,7, 120,4, 102,8, 79,4, 79,2, 76,7, 75,3, 74,9, 70,4, 69,5, 66,3, 63,1, 63,0, 50,7, 46,2, 40,5, 38,8, 32,0, 28,9, 25,3, 23,8, 21,4, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,6, 12,9.

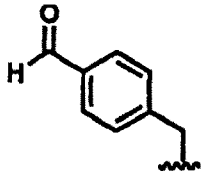
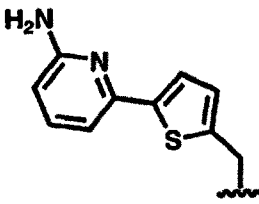
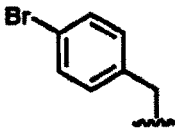
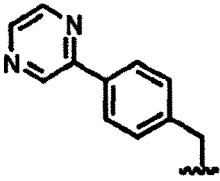
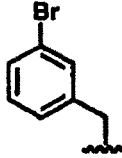
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 154.	Ac		H	894	N/A
Ejemplo 155.	Ac		H	845	205,9, 184,8, 178,0, 171,8, 167,8, 153,7, 139,8, 135,7, 129,9, 127,9, 127,3, 103,0, 79,4, 79,2, 76,8, 75,6, 74,7, 70,5, 69,7, 66,1, 63,1, 62,9, 50,7, 46,2, 40,5, 38,8, 28,5, 25,4, 23,8, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,7, 12,9.
Ejemplo 156.	Ac		H	808	205,5, 184,8, 177,7, 168,4, 164,3, 156,3, 151,8, 103,2, 99,9, 79,4, 79,2, 76,8, 75,2, 71,1, 70,5, 69,6, 66,0, 62,9, 62,7, 50,7, 46,4, 40,4, 38,7, 29,9, 28,6, 25,4, 23,5, 21,5, 20,2, 19,6, 17,9, 15,0, 14,0, 13,7, 12,7.
Ejemplo 157.	Ac		H	831,60	205,8, 184,8, 177,9, 168,3, 167,9, 153,8, 141,8, 134,0, 128,0, 127,0, 103,0, 79,4, 79,2, 76,7, 75,4, 74,8, 70,5, 69,8, 66,1, 63,1, 63,0, 50,7, 46,2, 40,5, 38,8, 28,5, 27,1, 25,3, 23,8, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,7, 12,9.
Ejemplo 158.	Ac		H	845,61	205,8, 184,8, 177,9, 167,8, 167,5, 153,8, 141,7, 134,2, 128,0, 127,0, 103,0, 79,4, 79,2, 76,7, 75,4, 74,7, 70,5, 69,7, 66,1, 63,1, 63,0, 50,7, 46,2, 40,5, 38,8, 35,1, 28,5, 25,3, 23,8, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,7, 12,9.

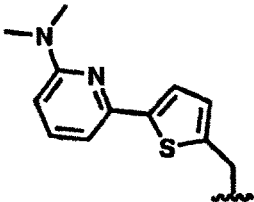
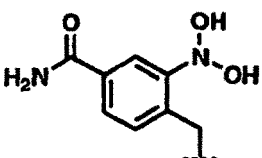
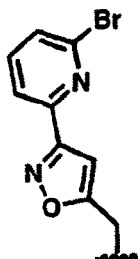
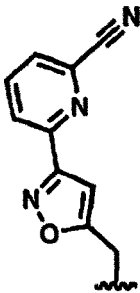
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESI):</u> <u>m/z</u> <u>(M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz)</u> <u>CDCl₃: δ</u>
Ejemplo 159.	Ac		H	832	204,6, 183,5, 176,7, 166,6, 166,0, 152,6, 142,3, 128,5, 128,2, 126,4, 101,8, 78,1, 77,9, 75,5, 74,2, 73,4, 69,2, 68,5, 64,8, 61,8, 61,7, 51,0, 49,5, 45,0, 39,2, 37,5, 27,3, 24,1, 22,6, 20,2, 19,0, 18,3, 16,5, 13,9, 12,8, 12,4, 11,6.
Ejemplo 160.	Ac		H	857	205,8, 184,8, 177,9, 168,9, 167,8, 153,8, 142,0, 133,8, 128,0, 127,0, 103,0, 79,4, 76,7, 75,4, 74,8, 70,5, 69,7, 66,1, 63,1, 63,0, 50,7, 46,2, 40,5, 38,8, 28,5, 25,3, 23,8, 23,3, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,7, 12,9, 7,0.
Ejemplo 161.	Ac		H	913	N/A
Ejemplo 162.	Ac		H	899	N/A
Ejemplo 163.	Ac		H	837	N/A

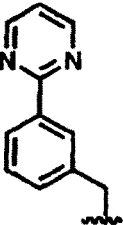
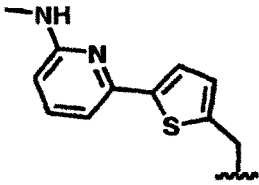
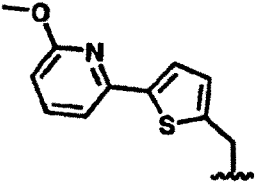
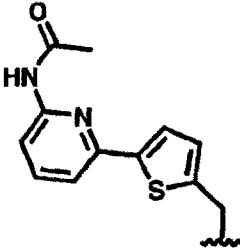
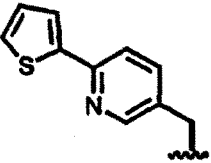
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 164.	Ac		H	872	205,9, 184,7, 178,1, 167,7, 158,2, 153,7, 151,2, 145,6, 142,0, 138,5, 127,7, 124,0, 109,3, 107,1, 102,7, 79,5, 79,1, 76,8, 74,6, 71,1, 70,3, 69,3, 66,5, 63,1, 62,9, 50,8, 46,0, 40,6, 38,8, 29,9, 29,3, 25,4, 23,8, 21,4, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,2, 13,5, 13,0.
Ejemplo 165.	Ac		H	817	205,5, 184,7, 177,4, 168,7, 168,2, 157,0, 137,4, 128,9, 124,8, 121,4, 103,0, 79,7, 78,9, 76,6, 75,9, 73,6, 70,5, 69,7, 63,0, 62,9, 51,0, 46,4, 40,5, 38,7, 36,9, 28,6, 25,3, 23,4, 21,5, 20,3, 19,7, 17,7, 15,2, 14,2, 12,3.
Ejemplo 166.	Ac		H	916	205,8, 184,6, 176,6, 169,3, 156,2, 149,3, 148,9, 145,5, 138,8, 128,4, 128,0, 122,1, 118,7, 111,7, 109,7, 102,4, 79,6, 79,0, 76,2, 75,4, 71,0, 70,6, 70,4, 69,5, 66,3, 58,4, 56,22, 56,20, 50,9, 45,2, 40,5, 39,6, 39,0, 36,8, 29,9, 28,9, 25,5, 23,4, 21,5, 20,2, 19,7, 17,2, 15,7, 14,5, 12,8, 12,0.
Ejemplo 167.	Ac		H	862	205,8, 184,8, 177,9, 167,8, 156,9, 153,6, 132,3, 130,3, 128,2, 122,0, 110,9, 103,0, 79,3, 79,2, 76,7, 74,8, 71,0, 70,5, 69,7, 66,0, 63,1, 55,7, 52,3, 50,8, 46,2, 40,4, 38,8, 28,5, 25,3, 23,8, 21,4, 20,3, 19,6, 17,7, 15,1, 14,1, 13,7, 12,8.
Ejemplo 168.	Ac		H	847	205,8, 184,9, 177,8, 169,4, 167,8, 157,3, 153,6, 133,7, 131,3, 128,4, 118,7, 109,7, 103,0, 79,3, 79,2, 76,7, 75,0, 70,9, 70,4, 69,7, 66,0, 63,0, 55,7, 50,8, 46,2, 40,4, 38,7, 28,4, 25,3, 23,8, 21,4, 20,3, 19,6, 17,7, 15,0, 14,0, 13,7, 12,8.

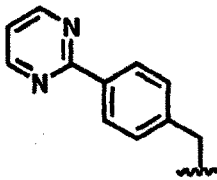
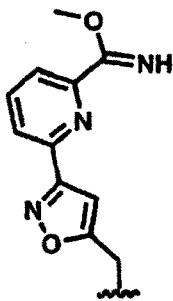
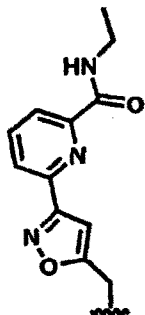
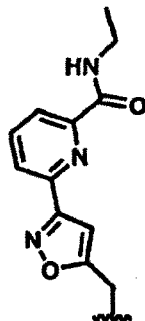
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESD): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz; CDCl ₃): δ
Ejemplo 169.	Ac		H	831	204,7, 183,5, 176,8, 167,2, 166,5, 152,0, 136,3, 132,8, 127,9, 118,6, 101,5, 78,1, 77,8, 75,5, 74,5, 73,4, 69,1, 68,1, 65,2, 61,9, 61,6, 52,4, 49,5, 44,8, 39,3, 37,6, 30,8, 28,7, 28,0, 24,1, 23,6, 22,5, 20,1, 19,0, 18,2, 16,5, 13,9, 12,9, 12,3, 11,6.
Ejemplo 170.	Ac		H	805	205,5, 184,4, 177,7, 167,6, 154,6, 148,7, 137,2, 126,4, 114,3, 109,6, 102,9, 79,1, 76,4, 74,3, 70,2, 69,8, 69,5, 65,8, 62,7, 62,5, 50,4, 46,1, 40,2, 38,5, 28,2, 25,1, 23,5, 21,2, 20,0, 19,2, 17,5, 14,8, 13,8, 12,7.
Ejemplo 171.	Ac		H	832	205,8, 184,8, 177,9, 168,7, 167,9, 153,9, 142,4, 132,0, 128,1, 127,1, 79,3, 76,7, 75,3, 74,8, 70,5, 69,7, 66,0, 63,0, 50,8, 46,3, 40,4, 38,7, 28,5, 25,3, 23,8, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,7, 12,9.
Ejemplo 172.	Ac		H	847	203,7, 182,6, 175,9, 165,6, 151,1, 135,4, 131,0, 127,2, 116,5, 100,8, 77,2, 77,1, 74,6, 73,7, 72,5, 68,3, 67,6, 64,0, 61,0, 60,8, 50,4, 48,6, 44,0, 38,3, 36,7, 27,8, 26,4, 23,2, 21,6, 19,3, 18,2, 17,4, 15,6, 13,0, 12,0, 11,5, 10,7.
Ejemplo 173.	Ac		F	890	(205,1, 204,9), 183,9, 164,4, 158,0, 153,8, 151,0, 145,5, 141,5, 138,2, 127,4, 123,7, 109,1, 106,8, 103,9, 99,5, 97,9, 79,5, 76,3, 73,3, 71,0, 70,4, 69,6, 65,8, 62,9, 62,4, 41,0, 40,2, 29,7, 28,2, 25,1, 24,4, 24,2, 23,0, 21,2, 20,8, 17,1, 14,8, 14,0, 12,5.

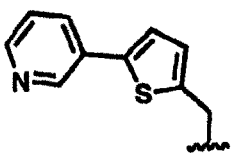
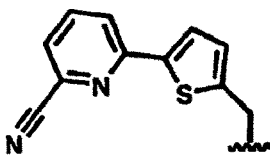
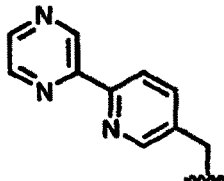
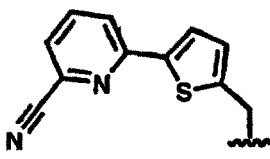
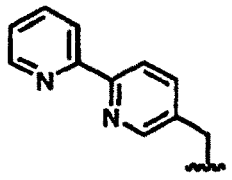
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESD):</u> <u>m/z</u> <u>(M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz)</u> <u>CDCl₃: δ</u>
Ejemplo 174.	Ac		F	932	Datos seleccionados: (205,1, 204,9), 184,0, 168,7, 154,1, 150,8, 144,2, 139,0, 124,1, 111,6, 103,9, 79,3, 73,4, 71,1, 70,4, 69,6, 65,8, 62,3, 41,0, 40,2, 29,7, 28,2, 25,1, 22,9, 21,2, 17,2, 14,9, 14,0, 12,3.
Ejemplo 175.	Ac		H	831	N/A
Ejemplo 176.	Ac		H	818	205,9, 184,8, 178,1, 173,2, 167,8, 153,6, 141,9, 129,9, 127,4, 102,5, 79,4, 79,1, 76,8, 75,7, 74,7, 70,1, 68,8, 66,3, 63,1, 62,9, 50,7, 46,1, 39,9, 38,8, 29,9, 29,6, 25,4, 23,8, 21,4, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,2, 13,6, 12,9..
Ejemplo 177.	Ac		H	800	205,8, 184,7, 178,0, 167,8, 153,4, 137,8, 136,9, 128,5, 126,4, 113,9, 103,0, 79,4, 76,7, 75,9, 74,6, 70,5, 69,7, 66,0, 63,1, 50,8, 40,5, 38,8, 28,5, 25,3, 23,8, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,7, 12,9.
Ejemplo 178.	Ac		H	876	205,8, 184,7, 178,0, 167,8, 164,0, 162,1, 154,1, 144,7, 144,6, 141,6, 139,7, 138,7, 138,6, 128,2, 124,1, 110,0, 109,7, 103,1, 79,4, 79,3, 76,8, 75,9, 74,5, 70,7, 70,5, 69,8, 66,1, 63,1, 62,9, 50,7, 46,3, 40,5, 38,8, 28,5, 25,4, 23,8, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,7, 13,0.

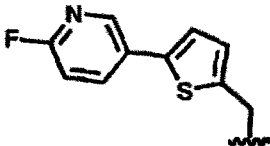
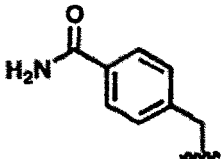
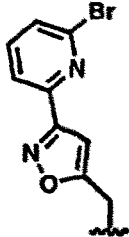
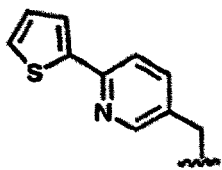
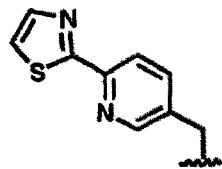
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 179.	Ac		H	801	N/A
Ejemplo 180.	H		H	830	205,2, 170,0, 169,2, 158,3, 154,1, 151,2, 145,9, 141,7, 138,4, 127,9, 124,0, 109,3, 107,1, 103,6, 80,5, 79,0, 78,8, 75,8, 71,1, 70,6, 69,8, 66,1, 64,7, 63,0, 51,7, 48,1, 40,5, 38,3, 28,4, 23,0, 21,5, 21,1, 20,2, 17,4, 16,0, 14,4, 14,0, 11,9.
Ejemplo 181.	Ac		H	852, 854	205,4, 184,5, 177,6, 169,8, 167,3, 153,4, 136,9, 131,3, 129,6, 121,5, 100,4, 79,2, 76,4, 75,1, 74,3, 71,5, 69,0, 63,3, 62,8, 50,4, 40,6, 31,6, 30,6, 25,1, 23,5, 22,6, 21,0, 17,5, 14,8, 14,1, 13,7, 12,6.
Ejemplo 182.	Ac		H	852	N/A
Ejemplo 183.	Ac		H	895, 897	205,5, 184,5, 177,7, 169,9, 168,5, 167,5, 153,5, 140,3, 130,8, 130,7, 130,6, 130,0, 129,8, 126,4, 123,2, 102,8, 101,8, 79,0, 76,5, 75,0, 74,9, 74,4, 70,2, 69,5, 65,8, 62,8, 50,5, 47,4, 45,9, 44,2, 40,3, 40,2, 38,5, 34,9, 33,3, 30,8, 28,2, 25,1, 23,5, 21,2, 17,5, 14,8, 14,5, 13,8, 12,5.

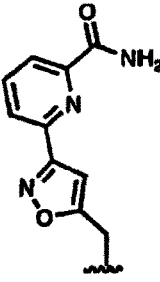
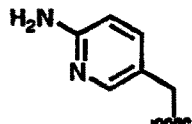
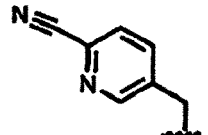
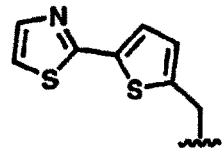
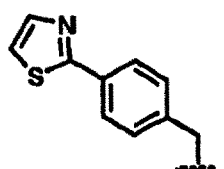
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESD):</u> <u>m/z</u> <u>(M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz)</u> <u>CDCl₃: δ</u>
Ejemplo 184.	Ac		F	918	N/A
Ejemplo 185.	Ac		H	862	205,9, 184,9, 177,5, 168,1, 167,0, 155,1, 147,4, 139,1, 133,6, 132,4, 129,9, 123,9, 102,8, 79,5, 79,2, 76,7, 75,7, 72,6, 70,4, 69,5, 66,2, 63,2, 62,9, 60,7, 50,8, 46,3, 40,5, 38,7, 29,9, 28,9, 25,4, 23,8, 21,4, 20,3, 19,7, 17,7, 15,2, 14,1, 12,8.
Ejemplo 186.	Ac		H	921	205,53, 184,45, 177,74, 169,96, 167,57, 162,00, 154,51, 149,41, 141,94, 139,01, 128,79, 120,30, 102,58, 102,51, 79,19, 78,94, 76,49, 74,40, 70,08, 69,15, 66,52, 66,12, 62,72, 62,41, 50,42, 45,81, 40,26, 38,50, 28,87, 25,10, 23,62, 21,15, 19,95, 19,18, 17,52, 14,85, 13,86, 12,75.
Ejemplo 187.	Ac		H	867	205,48, 184,43, 177,67, 170,41, 167,61, 61,75, 154,70, 150,29, 137,87, 133,77, 128,81, 124,82, 102,70, 102,48, 79,13, 79,00, 76,47, 74,41, 70,15, 69,35, 66,43, 65,91, 62,69, 62,42, 50,40, 45,90, 40,21, 38,46, 30,89, 29,23, 28,44, 25,08, 23,59, 21,18, 19,93, 19,20, 17,49, 14,81, 13,80, 13,31, 12,74.

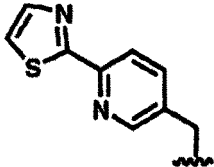
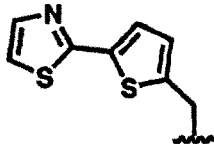
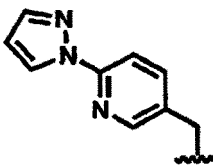
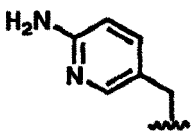
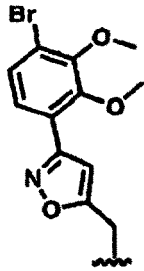
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESD): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 188.	Ac		H	851	N/A
Ejemplo 189.	Ac		F	904	N/A
Ejemplo 190.	Ac		H	887	205,9, 184,7, 178,1, 167,8, 163,7, 153,8, 150,3, 145,6, 142,2, 139,2, 127,9, 124,1, 111,3, 109,1, 103,0, 79,4, 76,8, 74,5, 71,1, 70,4, 69,6, 66,3, 63,1, 62,9, 53,6, 50,8, 46,1, 40,5, 38,8, 30,0, 28,8, 25,4, 23,8, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,2, 13,6, 12,9.
Ejemplo 191.	H		H	872	205,2, 187,9, 169,3, 169,0, 154,5, 151,0, 144,7, 142,9, 139,2, 127,5, 124,5, 114,7, 112,0, 103,6, 80,6, 78,8, 77,8, 76,0, 71,1, 70,6, 69,8, 66,1, 64,7, 63,0, 51,6, 48,1, 41,7, 40,5, 38,3, 35,3, 30,0, 28,5, 25,0, 23,0, 21,5, 21,2, 20,2, 17,3, 16,0, 14,4, 14,1, 11,9.
Ejemplo 192.	Ac		H	857	205,8, 184,7, 178,0, 167,8, 154,0, 152,2, 149,7, 145,0, 137,0, 131,8, 128,2, 127,7, 124,7, 118,6, 103,1, 79,4, 74,6, 73,5, 70,5, 69,8, 66,1, 63,1, 62,8, 50,7, 40,5, 28,5, 25,4, 23,8, 21,5, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,0.

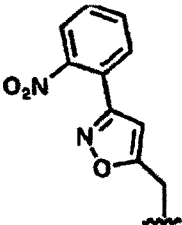
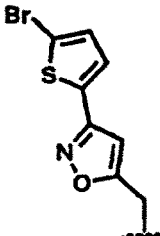
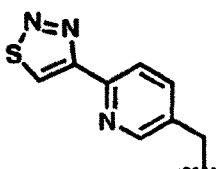
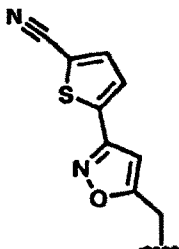
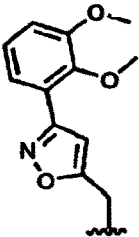
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESD):</u> <u>m/z</u> <u>(M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz)</u> <u>CDCl₃: δ</u>
Ejemplo 193.	Ac		H	852	205,8, 184,7, 178,1, 167,8, 164,9, 157,5, 153,6, 141,0, 137,1, 128,3, 119,2, 103,0, 79,4, 76,8, 75,8, 74,6, 70,5, 69,8, 66,1, 63,1, 63,0, 50,8, 40,5, 38,8, 28,5, 25,4, 23,8, 21,5, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 12,9.
Ejemplo 194.	H		H	857	204,82, 169,43, 168,98, 166,28, 162,73, 148,03, 147,32, 138,23, 123,11, 121,60, 103,20, 102,74, 80,34, 78,59, 75,61, 70,22, 69,43, 66,51, 65,98, 62,66, 53,92, 51,34, 47,70, 40,25, 28,40, 22,74, 21,18, 20,88, 19,81, 17,10, 14,09, 13,75, 11,63.
Ejemplo 195.	Ac		H	913	205,66, 184,49, 177,58, 169,88, 167,64, 162,38, 154,66, 150,06, 147,03, 138,27, 124,01, 122,92, 102,37, 79,06, 76,46, 74,36, 70,13, 69,34, 66,40, 65,94, 62,63, 62,44, 50,47, 46,02, 40,22, 38,45, 35,21, 34,34, 28,51, 25,06, 23,49, 21,15, 19,94, 19,21, 17,46, 15,47, 14,95, 14,80, 13,79, 12,62.
Ejemplo 196.	H		H	871	204,90, 169,61, 168,96, 163,60, 162,46, 154,94, 150,06, 146,95, 138,29, 123,97, 122,96, 103,31, 102,46, 80,35, 78,54, 75,61, 70,24, 69,52, 66,45, 65,86, 62,51, 51,35, 47,82, 40,21, 34,33, 28,17, 22,72, 21,16, 20,82, 19,84, 17,09, 15,72, 14,96, 14,06, 13,63, 11,63.

Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz, CDCl ₃): δ
Ejemplo 197.	H		H	816	205,1, 169,3, 154,3, 148,8, 148,7, 147,1, 141,4, 141,3, 133,1, 130,7, 128,5, 128,4, 124,1, 123,9, 123,8, 103,5, 80,6, 78,8, 75,9, 70,8, 70,6, 69,8, 66,2, 63,0, 51,7, 48,1, 40,5, 38,3, 28,5, 23,0, 21,5, 21,2, 20,1, 17,4, 16,0, 14,4, 14,0, 11,9.
Ejemplo 198.	H		H		N/A
Ejemplo 199.	Ac		H	853	205,8, 184,7, 178,0, 167,9, 154,2, 153,7, 151,3, 149,5, 144,6, 143,8, 143,6, 137,1, 134,6, 121,3, 103,1, 79,4, 76,8, 74,7, 73,4, 70,5, 69,8, 66,1, 63,1, 62,8, 50,7, 46,3, 40,5, 38,8, 28,5, 25,4, 23,8, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,7, 13,0.
Ejemplo 200.	Ac		H	882	205,9, 184,6, 176,5, 169,4, 156,6, 154,6, 144,7, 142,9, 137,7, 133,8, 128,4, 126,5, 126,4, 122,2, 117,5, 102,5, 79,7, 79,1, 76,2, 75,5, 70,9, 70,4, 69,6, 66,4, 58,5, 50,9, 45,4, 40,6, 40,0, 39,1, 36,8, 30,0, 29,0, 25,6, 23,4, 21,6, 20,2, 19,8, 17,3, 15,7, 14,5, 12,9, 12,0.
Ejemplo 201.	Ac		H	852	205,8, 184,7, 178,0, 167,8, 156,3, 155,8, 154,0, 149,4, 149,2, 137,1, 133,7, 123,9, 121,3, 120,9, 103,1, 79,4, 76,8, 74,6, 73,6, 70,5, 69,8, 66,1, 63,1, 50,7, 40,5, 28,5, 25,4, 23,8, 21,5, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,0.

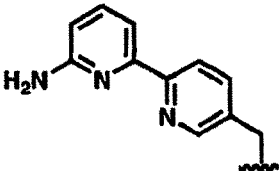
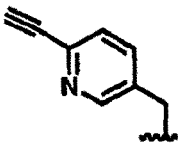
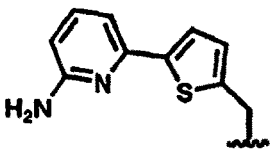
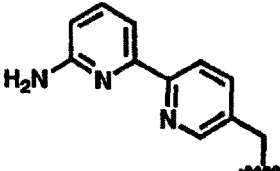
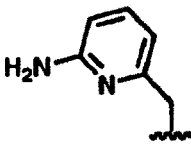
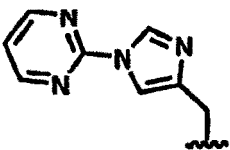
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz, CDCl ₃): δ
Ejemplo 202.	H		H	833	N/A
Ejemplo 203.	H		H	775	205,2, 188,5, 169,5, 169,4, 154,2, 142,1, 133,0, 128,2, 127,8, 103,5, 80,5, 78,8, 78,6, 77,9, 75,9, 75,6, 70,6, 69,8, 66,1, 64,7, 63,0, 51,6, 48,0, 40,5, 31,2, 28,5, 23,0, 21,4, 21,1, 20,0, 17,4, 15,9, 14,3, 14,0, 11,8.
Ejemplo 204.	H		H	880	204,84, 169,57, 169,01, 162,08, 154,68, 149,35, 141,96, 139,04, 128,85, 120,37, 103,17, 102,78, 80,34, 78,60, 75,60, 70,23, 69,44, 66,54, 65,99, 64,25, 62,67, 51,34, 47,68, 40,25, 38,08, 35,06, 28,41, 22,73, 21,18, 20,87, 19,80, 17,09, 15,57, 14,09, 13,78, 12,63, 11,62.
Ejemplo 205.	Ac		H	858	205,8, 184,7, 178,0, 169,5, 167,9, 154,2, 151,0, 149,5, 144,3, 137,2, 134,7, 121,5, 119,5, 103,1, 79,4, 79,2, 76,8, 74,7, 73,4, 70,5, 69,8, 66,1, 63,1, 62,8, 50,7, 46,3, 40,5, 38,8, 28,5, 25,4, 23,9, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,7, 13,0.
Ejemplo 206.	H		H	816	N/A

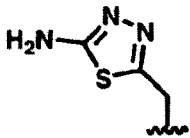
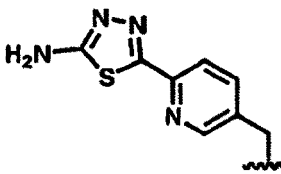
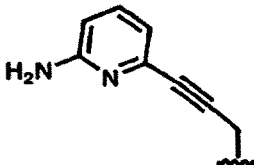
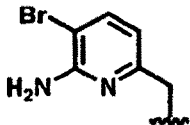
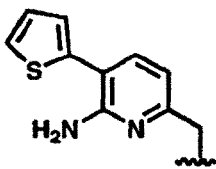
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 207.	Ac		H	885	205,68, 184,54, 177,56, 170,00, 167,59, 162,28, 154,63, 149,44, 147,27, 138,27, 124,27, 123,10, 102,25, 101,99, 79,11, 78,92, 76,41, 74,36, 69,71, 68,49, 66,43, 66,06, 62,61, 62,36, 50,41, 40,29, 38,37, 30,01, 25,05, 23,48, 20,94, 19,89, 19,14, 17,44, 14,76, 13,86, 12,63.
Ejemplo 208.	Ac		H	790	203,7, 182,6, 175,9, 165,6, 156,3, 151,3, 146,7, 137,0, 121,1, 106,3, 101,0, 77,2, 77,0, 74,6, 73,5, 72,5, 71,7, 68,4, 67,6, 63,9, 61,0, 60,6, 48,6, 44,1, 38,3, 36,7, 35,2, 26,4, 23,2, 21,6, 19,4, 18,2, 17,4, 15,7, 12,9, 12,0, 11,5, 10,7.
Ejemplo 209.	Ac		H	800	205,7, 184,7, 177,8, 168,0, 154,9, 150,8, 137,9, 136,5, 133,0, 128,3, 117,5, 103,1, 79,3, 76,7, 72,6, 50,6, 46,4, 40,5, 38,7.
Ejemplo 210.	Ac		H	863	205,5, 184,4, 177,8, 167,5, 162,0, 153,8, 143,2, 143,0, 137,4, 127,1, 126,1, 117,9, 102,5, 79,2, 78,9, 76,5, 74,3, 70,4, 70,1, 69,2, 66,0, 62,8, 62,6, 50,4, 45,8, 40,2, 38,5, 28,8, 25,1, 23,6, 21,1, 20,0, 19,2, 17,5, 14,8, 13,9, 13,3, 12,7.
Ejemplo 211.	Ac		F	875	Datos seleccionados: (205,1, 204,9), 184,0, 168,2, 164,7(d), 153,6, 143,7, 139,8, 132,9, 128,7, 128,3, 126,5, 118,7, 103,9, 99,5, 97,9,

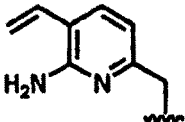
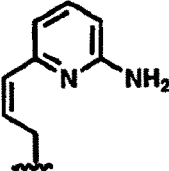
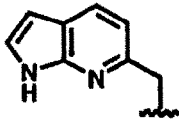
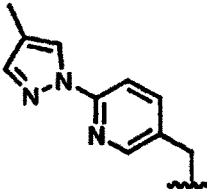
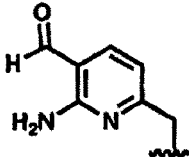
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 212.	H		F	833	Datos seleccionados: (2043, 204,0), 187,4, 165,8, 153,5, 143,7, 139,6, 133,1, 128,5, 126,6, 118,8, 104,1, 99,0, 97,3.
Ejemplo 213.	H		H	821	204,9, 187,4, 169,0, 162,0, 154,3, 143,3, 142,7, 137,7, 127,4, 126,1, 118,1, 103,4, 80,3, 78,7, 78,6, 75,6, 70,5, 70,3, 69,6, 65,9, 64,4, 62,8, 51,4, 47,8, 40,3, 38,1, 28,2, 22,8, 21,2, 20,9, 19,9, 17,1, 15,7, 14,1, 13,7, 11,7.
Ejemplo 214.	Ac		F	859	205,1, 204,9, 183,9, 176,7, 164,9, 164,7, 154,0, 151,1, 147,8, 142,0, 138,9, 131,0, 127,0, 112,0, 107,1, 103,9, 99,5, 97,9, 79,4, 76,3, 73,4, 73,0, 70,4, 69,6, 65,8, 62,9, 62,4, 41,1, 40,2, 38,8, 37,2, 30,9, 28,2, 25,1, 24,4, 24,2, 23,0, 21,2, 20,7, 17,2, 14,8, 14,7, 14,1, 12,5.
Ejemplo 215.	Ac		F	808	Seleccionados: 205,3, 205,1, 184,1, 158,4, 153,5, 148,7, 139,0, 123,2, 108,4, 104,2, 99,7, 98,1, 79,6, 76,5, 74,0, 73,6, 70,6, 69,9, 66,0, 63,1, 62,7, 41,3, 40,5, 28,4, 25,3, 24,6, 24,4, 23,2, 21,4, 21,0, 17,4, 15,0, 14,3, 12,7.
Ejemplo 216.	Ac		H	979	205,5, 184,4, 177,7, 168,3, 167,5, 159,0, 154,3, 152,3, 148,8, 128,0, 126,0, 114,5, 113,6, 105,0, 102,7, 79,1, 78,9, 76,4, 74,2, 70,1, 69,4, 66,8, 65,8, 62,6, 62,4, 61,7, 56,0, 50,4, 45,9, 40,1, 38,4, 28,3, 25,0, 23,5, 21,1, 19,9, 19,1, 17,4, 14,7, 13,7, 13,3, 12,8.

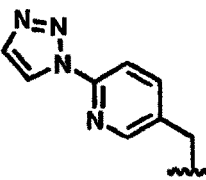
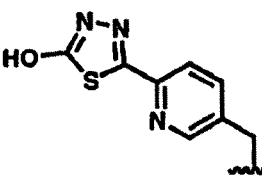
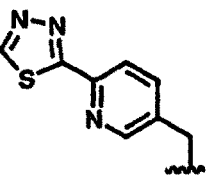
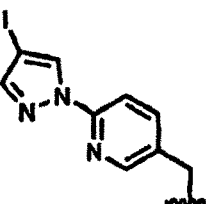
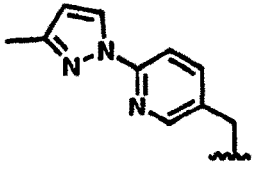
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 217.	Ac		H	886	N/A
Ejemplo 218.	Ac		H	927	205,61, 184,49, 177,64, 169,80, 167,64, 156,83, 154,72, 130,37, 127,62, 114,93, 102,60, 101,03, 79,17, 76,47, 74,47, 70,11, 69,26, 66,47, 66,10, 62,68, 62,43, 53,41, 50,44, 45,90, 40,26, 38,48, 28,70, 25,11, 23,59, 21,16, 19,94, 19,20, 17,50, 14,84, 13,84, 13,31, 12,74.
Ejemplo 219.	Ac		F	876	204,1, 203,9, 183,0, 161,7, 152,6, 138,2, 129,1, 128,9, 127,5, 126,3, 102,9, 98,5, 96,9, 78,4, 72,4, 69,4, 68,6, 64,8, 61,4, 40,0, 39,2, 27,1, 24,1, 23,4, 23,2, 21,9, 20,2, 19,8, 16,1, 13,7, 13,1, 11,4.
Ejemplo 220.	Ac		H	872	205,63, 184,51, 177,58, 170,82, 167,69, 156,01, 155,00, 131,90, 127,11, 113,71, 111,05, 102,55, 101,54, 79,18, 76,46, 74,51, 70,06, 69,18, 66,34, 69,18, 66,34, 62,41, 50,44, 45,93, 40,28, 38,47, 25,12, 23,59, 21,15, 19,94, 19,21, 17,51, 14,84, 13,84, 12,76.
Ejemplo 221.	Ac		H	901	205,7, 184,5, 177,8, 168,4, 167,5, 159,8, 154,2, 153,2, 147,5, 124,4, 123,4, 121,0, 113,7, 104,6, 101,9, 79,3, 76,5, 74,4, 69,8, 68,4, 66,6, 60,9, 55,9, 50,5, 45,6, 40,1, 38,5, 34,6, 30,1, 29,7, 25,1, 23,6, 21,0, 19,9, 19,1, 17,5, 14,9, 13,9, 12,8, 6,6, 5,8.

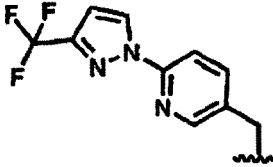
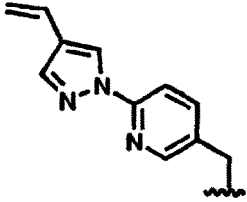
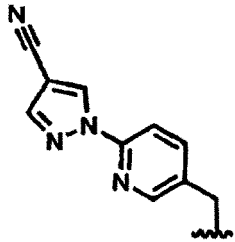
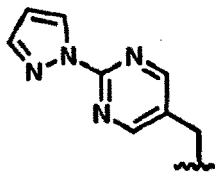
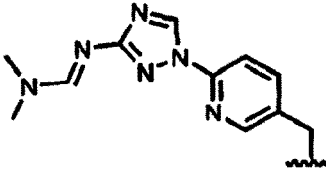
147

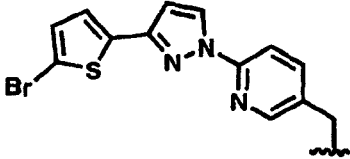
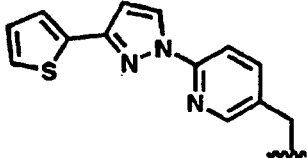
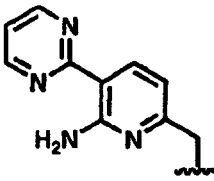
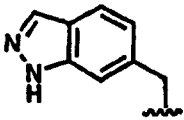
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 227.	Ac		H	867	205,8, 184,7, 178,0, 167,8, 158,2, 156,1, 154,8, 153,9, 149,2, 138,8, 136,9, 133,2, 120,8, 111,9, 109,0, 103,1, 79,4, 79,2, 76,8, 75,9, 74,6, 73,6, 70,5, 69,8, 66,1, 63,1, 62,8, 50,7, 46,2, 40,5, 38,8, 28,5, 25,4, 23,8, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,7, 13,0.
Ejemplo 228.	Ac		H	799	205,8, 184,7, 177,9, 167,8, 154,2, 150,0, 141,7, 136,2, 133,6, 127,2, 103,1, 83,0, 79,3, 76,7, 74,7, 73,2, 70,5, 69,8, 66,1, 63,0, 62,8, 50,7, 46,3, 40,5, 38,8, 28,5, 25,4, 23,8, 21,5, 20,2, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,7, 13,0.
Ejemplo 229.	H		F	849	N/A
Ejemplo 230.	H		H	825	N/A
Ejemplo 231.	Ac		H	790	N/A
Ejemplo 232.	Ac		H	842	N/A

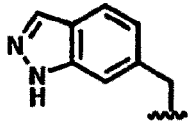
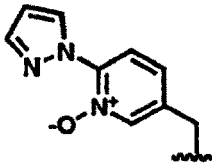
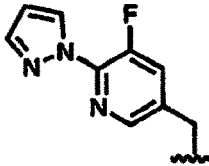
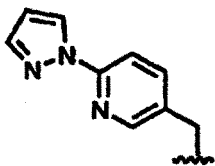
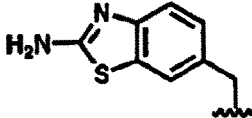
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESD): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 233.	Ac		H	797	205,60, 184,52, 177,70, 169,21, 167,48, 157,86, 154,78, 102,77, 79,04, 76,44, 74,37, 70,21, 70,17, 69,36, 65,87, 62,65, 62,46, 50,47, 46,05, 40,20, 38,26, 29,66, 28,47, 25,10, 23,52, 21,20, 20,00, 19,26, 17,49, 14,81, 13,83, 13,44, 12,70.
Ejemplo 234.	Ac		H	874	205,64, 184,49, 177,63, 167,60, 153,94, 149,06, 148,90, 136,74, 134,40, 119,56, 109,74, 102,27, 79,18, 76,50, 74,48, 72,98, 69,95, 68,88, 66,44, 62,81, 62,52, 50,45, 45,77, 40,33, 38,53, 25,13, 23,58, 21,08, 19,96, 19,20, 17,55, 14,86, 13,90, 13,28, 12,71.
Ejemplo 235.	Ac		H	814	205,8, 184,8, 178,1, 167,7, 158,4, 154,1, 140,9, 137,9, 117,9, 108,9, 103,0, 85,8, 84,4, 79,6, 79,2, 76,8, 74,5, 70,5, 69,7, 66,1, 63,0, 62,8, 62,5, 50,7, 46,1, 40,5, 38,8, 28,5, 25,4, 24,0, 21,5, 20,3, 19,5, 7,8, 15,1, 14,1, 13,6, 13,1.
Ejemplo 236.	Ac		H	868	N/A
Ejemplo 237.	Ac		H	872	205,8, 184,8, 178,0, 167,7, 156,7, 155,6, 153,8, 140,1, 138,9, 128,0, 126,1, 125,8, 113,6, 112,4, 102,9, 79,3, 79,2, 76,7, 76,5, 75,0, 70,5, 69,7, 66,1, 63,1, 50,8, 46,1, 40,5, 38,8, 28,5, 25,4, 23,8, 21,5, 20,3, 19,6, 17,7, 15,2, 14,2, 13,6, 12,8.

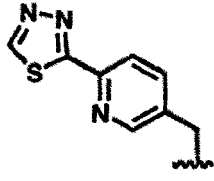
<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESI):</u> <u>m/z</u> <u>(M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz,</u> <u>CDCl₃): δ</u>
Ejemplo 238.	Ac		H	816	205,9, 184,8, 178,0, 167,7, 156,3, 155,4, 153,7, 135,6, 132,0, 117,4, 116,9, 112,9, 110,0, 102,9, 79,3, 79,2, 76,7, 76,6, 74,9, 70,5, 69,7, 66,1, 63,1, 50,8, 46,1, 40,5, 38,8, 28,5, 25,4, 23,8, 21,5, 20,3, 19,6, 17,7, 15,2, 14,2, 13,6, 12,8.
Ejemplo 239.	Ac		H	816	N/A
Ejemplo 240.	Ac		H	814	N/A
Ejemplo 241.	Ac		H	855	205,8, 184,7, 178,0, 167,8, 153,9, 151,4, 148,1, 143,2,, 139,2, 130,8, 125,8, 118,6, 11,8, 103,1, 79,3, 79,2, 77,6, 77,5, 77,3, 77,0, 76,8, 74,6, 73,2, 70,5, 69,7, 66,1, 63,1, 62,8, 50,7, 46,2, 40,5, 38,8, 28,5, 25,4, 23,8, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,6, 13,0, 9,3.
Ejemplo 242.	Ac		H	818	N/A

Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 243.	Ac		H	842	205,6, 184,4, 177,6, 167,6, 154,1, 148,6, 148,2, 139,2, 134,1, 133,7, 121,0, 113,4, 102,7, 79,1, 76,5, 74,4, 72,6, 70,1, 69,3, 66,0, 62,8, 62,5, 50,4, 46,0, 40,2, 38,5, 31,5, 28,6, 25,1, 23,5, 22,6, 21,2, 19,9, 19,2, 17,5, 14,8, 14,1, 13,8, 13,4, 12,7.
Ejemplo 244.	Ac		H	874	205,60, 184,57, 177,70, 171,97, 167,62, 153,60, 153,04, 141,16, 129,92, 128,23, 125,88, 102,60, 79,15, 78,91, 76,49, 75,09, 74,55, 70,17, 69,28, 65,94, 62,82, 62,68, 50,48, 45,92, 40,21, 38,51, 28,63, 25,12, 23,55, 21,17, 20,00, 19,26, 17,52, 14,88, 13,86, 13,37, 12,65
Ejemplo 245.	Ac		H	858	205,58, 184,50, 177,67, 168,20, 167,57, 153,61, 151,03, 141,67, 128,46, 128,08, 102,60, 79,14, 78,90, 76,48, 75,11, 74,45, 70,14, 69,29, 66,02, 62,82, 62,65, 50,47, 40,25, 38,52, 28,60, 25,11, 23,56, 21,17, 19,99, 19,24, 17,51, 14,86, 13,85, 13,35, 12,67.
Ejemplo 246.	Ac		H	967	205,6, 184,5, 177,7, 167,6, 153,8, 150,2, 147,9, 146,6, 139,1, 131,7, 131,6, 111,5, 102,6, 79,1, 76,5, 74,4, 72,8, 70,1, 69,2, 66,1, 62,8, 62,5, 59,6, 50,4, 45,9, 40,3, 38,5, 31,6, 28,7, 25,1, 23,5, 22,6, 21,2, 19,9, 19,2, 17,5, 14,9, 14,1, 13,8, 13,4, 12,7.
Ejemplo 247.	Ac		H	855	205,4, 184,3, 176,7, 167,5, 153,6, 151,5, 151,0, 147,8, 138,8, 130,3, 127,6, 111,5, 107,8, 102,7, 79,0, 76,4, 74,3, 72,9, 70,1, 69,4, 65,8, 62,8, 62,4, 50,3, 45,9, 40,1, 38,4, 31,5, 28,2, 25,1, 23,5, 22,5, 21,1, 19,9, 19,2, 17,5, 14,8, 14,0, 13,8, 13,7, 13,3, 12,6.

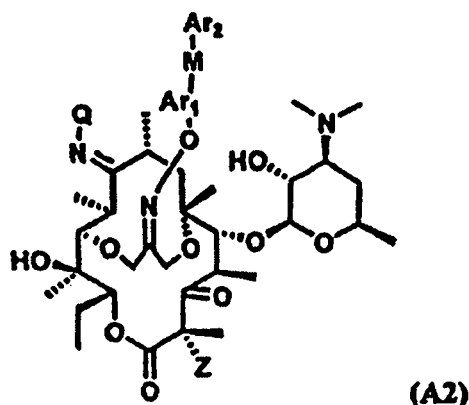
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz, CDCl ₃): δ
Ejemplo 248.	Ac		H	909	205,6, 184,5, 177,6, 167,6, 153,9, 150,2, 147,9, 139,1, 132,5, 128,4, 112,4, 105,8, 102,6, 79,1, 78,9, 76,5, 75,4, 74,4, 72,7, 70,1, 69,2, 66,1, 62,8, 62,5, 50,4, 45,9, 40,2, 38,5, 31,6, 28,8, 25,1, 23,5, 22,6, 21,2, 20,0, 19,2, 17,5, 14,8, 14,1, 13,9, 13,3, 12,7.
Ejemplo 249.	Ac		H	867	205,6, 184,5, 177,7, 167,5, 153,7, 150,8, 147,9, 139,9, 139,0, 131,0, 126,4, 124,3, 122,8, 113,4, 111,8, 102,3, 79,1, 76,5, 74,4, 72,9, 69,9, 68,9, 66,3, 62,8, 62,5, 50,4, 45,8, 40,3, 38,5, 31,6, 29,3, 25,1, 23,5, 22,6, 21,1, 20,0, 19,2, 17,5, 14,8, 14,1, 13,9, 13,3, 12,7.
Ejemplo 250.	Ac		H	866	205,6, 184,5, 177,6, 167,6, 154,0, 149,5, 148,2, 143,5, 139,3, 133,1, 132,1, 113,1, 112,5, 102,3, 94,4, 79,1, 76,5, 74,5, 72,6, 69,9, 68,9, 66,3, 62,8, 62,5, 50,4, 45,9, 40,3, 38,5, 31,6, 29,3, 25,1, 23,5, 22,6, 21,1, 19,9, 19,2, 17,5, 14,8, 13,9, 13,3, 12,7.
Ejemplo 251.	Ac		H	842	205,7, 184,7, 177,9, 167,9, 159,4, 155,8, 154,6, 143,8, 129,4, 128,5, 108,8, 103,1, 79,3, 79,2, 76,8, 74,7, 70,7, 70,5, 69,7, 66,2, 63,0, 62,7, 60,6, 50,7, 46,3, 40,5, 38,7, 28,7, 25,4, 23,8, 21,5, 21,3, 20,2, 19,5, 17,8, 15,1, 14,5, 14,1, 13,7, 13,1,
Ejemplo 252.	Ac		H	912	205,8, 184,7, 178,0, 168,3, 167,9, 157,5, 154,1, 149,3, 148,2, 140,9, 139,6, 132,0, 112,3, 103,1, 79,3, 76,8, 74,7, 73,1, 70,5, 69,7, 66,1, 63,1, 62,8, 54,0, 50,7, 46,3, 41,0, 40,5, 38,8, 34,9, 29,5, 28,5, 25,4, 23,8, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,7, 13,0.

Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 253.	Ac		H	1003	205,85, 184,53, 177,72, 167,64, 153,73, 150,67, 148,09, 147,87, 138,99, 138,83, 137,85, 131,16, 130,27, 128,38, 124,57, 112,18, 111,95, 104,81, 102,08, 79,16, 78,7876,48, 76,24, 74,51, 72,90, 71,97, 67,71, 62,76, 62,48, 59,22, 52,00, 50,40, 45,82, 38,50, 34,91, 25,12, 23,55, 20,97, 20,69, 19,89, 19,15, 17,56, 14,87, 13,74, 13,71, 13,21, 12,69.
Ejemplo 254.	Ac		H	923	205,84, 184,52, 177,73, 167,64, 153,70, 150,81, 148,92, 147,86, 138,93, 136,20, 130,95, 128,25, 127,46, 125,20, 124,60, 111,98, 105,28, 102,08, 79,15, 78,77, 76,48, 76,22, 74,50, 72,93, 71,98, 67,71, 62,76, 62,47, 59,30, 51,91, 50,39, 45,81, 38,50, 34,93, 25,12, 23,54, 20,97, 19,88, 19,15, 17,56, 14,86, 13,73, 13,21, 12,68.
Ejemplo 255.	Ac		H	868	Datos seleccionados: 206,1, 184,9, 177,9, 167,7, 153,9, 143,5, 142,1, 141,7, 137,0, 111,3, 102,0.
Ejemplo 256.	H		H	772	205,2, 169,5, 154,0, 140,4, 136,5, 134,3, 123,0, 121,1, 120,9, 109,9, 103,4, 80,4, 78,8, 78,3, 76,6, 75,9, 70,5, 69,7, 66,1, 64,9, 63,1, 51,6, 47,8, 41,2, 40,5, 38,3, 35,3, 28,5, 23,0, 21,4, 21,2, 19,9, 17,4, 15,7, 14,4, 14,1, 11,9.

Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 257.	Ac		H	814	205,9, 184,8, 178,0, 167,9, 153,7, 140,4, 137,3, 134,8, 122,9, 121,5, 120,8, 109,1, 102,9, 79,4, 79,2, 76,8, 76,3, 74,9, 70,4, 69,6, 66,2, 63,1, 63,0, 50,8, 46,2, 40,5, 38,8, 28,9, 25,4, 23,8, 21,4, 20,3, 19,6, 17,9, 15,2, 14,2, 13,7, 12,9.
Ejemplo 258.	Ac		H	857	205,7, 184,7, 178,0, 167,9, 154,9, 142,4, 140,1, 133,6, 133,1, 127,2, 119,7, 107,5, 103,1, 79,3, 76,8, 74,7, 72,0, 70,5, 69,8, 66,1, 63,0, 62,7, 53,7, 50,7, 46,3, 40,5, 38,7, 28,5, 25,4, 23,8, 21,5, 20,2, 19,5, 17,8, 15,1, 14,0, 13,7, 13,0.
Ejemplo 259.	Ac		H	859	N/A
Ejemplo 260.	-COCH ₂ C H ₃		H	855	205,5, 187,7, 178,1, 167,5, 153,8, 151,1, 147,9, 141,9, 139,0, 131,1, 127,0, 111,9, 107,6, 102,9, 79,1, 76,5, 74,3, 72,9, 70,2, 69,5, 65,8, 62,8, 62,5, 50,4, 46,0, 40,2, 38,6, 31,6, 31,0, 28,2, 23,5, 22,6, 21,2, 20,1, 19,2, 17,5, 14,9, 14,1, 13,8, 13,4, 12,7, 8,6.
Ejemplo 261.	Ac		H	846	N/A

Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESD): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz, CDCl ₃): δ
Ejemplo 262.	Ac		H	859	205,50, 184,42, 177,59, 170,17, 167,61, 154,15, 153,29, 149,42, 147,88, 135,95, 135,78, 120,77, 102,71, 79,07, 78,93, 76,47, 74,43, 72,79, 70,14, 69,34, 65,87, 62,73, 62,50, 50,39, 45,98, 40,17, 38,45, 29,64, 28,43, 25,08, 23,53, 21,16, 19,93, 19,21, 17,49, 14,79, 13,78, 13,37, 12,71.

Los compuestos de los ejemplos 263-337 de fórmula A2:



en la que Ar₁, Ar₂, M, Q y Z son como se representan para cada ejemplo en la Tabla A2.

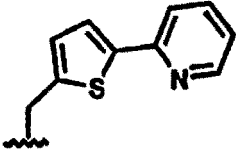
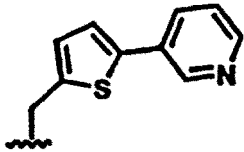
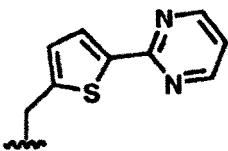
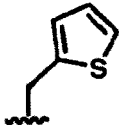
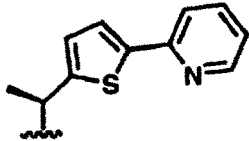
Los compuestos de los ejemplos 263-337, en los que Z = H, se obtienen a partir del compuesto del título del Ejemplo 3 y la hidroxilamina apropiada de fórmula Ar₂-M-Ar₁-O-NH₂ mediante el método indicado en el Ejemplo 4.

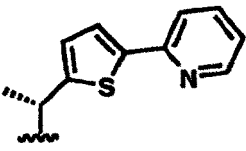
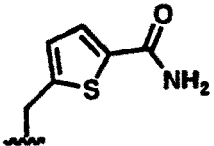
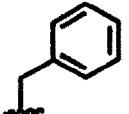
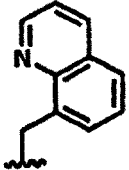
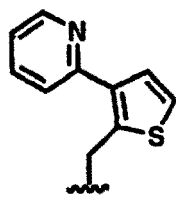
Los compuestos de los ejemplos 263-337, en los que Z = F, se obtienen a partir del compuesto del título del Ejemplo 46 y la hidroxilamina apropiada de fórmula Ar₂-M-Ar₁-O-NH₂ mediante el método indicado en el Ejemplo 4.

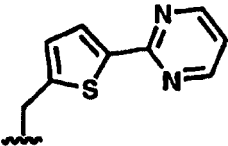
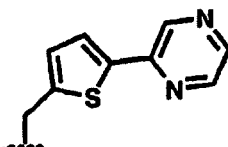
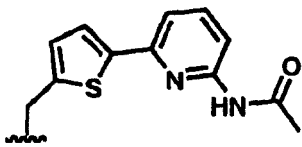
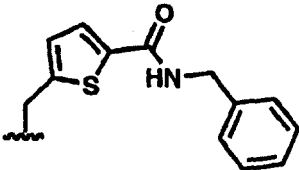
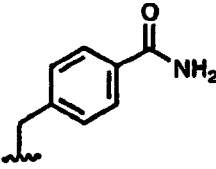
Los ejemplos descritos en la Tabla A2 son isómeros simples de la denominación Z, que se separan de la mezcla E/Z por cromatografía en sílice o HPLC.

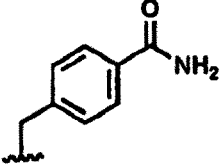
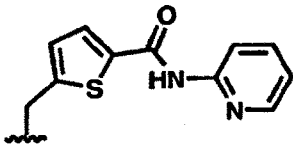
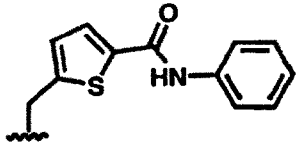
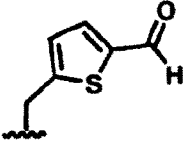
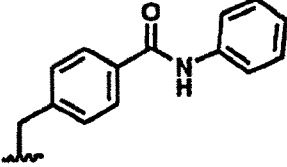
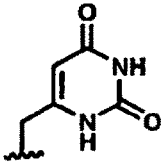
Las hidroxilaminas sustituidas usadas en los siguientes ejemplos están disponibles en el mercado o pueden obtenerse a partir de materiales de partida fácilmente adquiribles mediante métodos sintéticos bien conocidos por un especialista en la técnica.

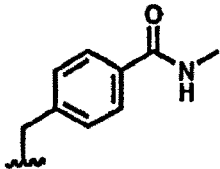
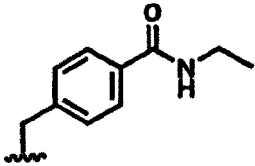
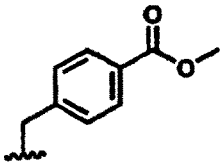
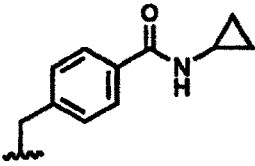
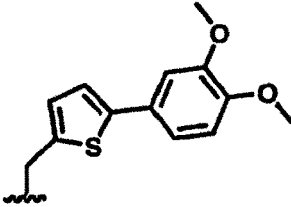
TABLA A2

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESI):</u> <u>m/z (M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz)</u> <u>CDCl₃: δ</u>
Ejemplo 263.	Ac		H	857	205,7, 184,6, 176,6, 167,7, 153,9, 152,8, 149,7, 145,2, 142,5, 136,8, 127,8, 124,4, 122,0, 118,5, 102,5.
Ejemplo 264.	Ac		H	857	N/A
Ejemplo 265.	Ac		H	858	N/A
Ejemplo 266.	Ac		H	780	N/A
Ejemplo 267.	Ac		H	871	205,7, 184,5, 176,2, 169,5, 155,7, 153,0, 149,7, 148,6, 144,0, 136,7, 126,1, 124,4, 121,9, 118,9, 102,2, 79,7, 79,1, 78,7, 76,2, 75,8, 71,5, 70,2, 69,2, 66,7, 59,0, 50,8, 45,3, 40,6, 39,1, 29,9, 25,6, 23,4, 21,5, 20,3, 19,8, 17,1, 15,8, 14,6, 12,7, 11,9.

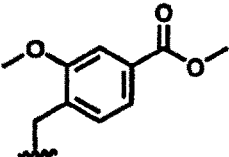
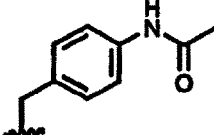
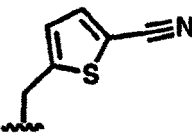
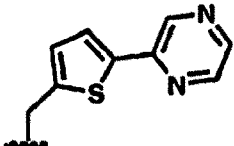
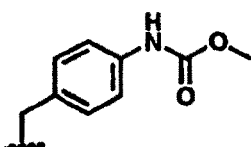
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 268.	Ac		H	871	205,9, 184,7, 177,2, 169,0, 155,5, 153,0, 149,7, 149,0, 143,9, 136,8, 125,9, 124,4, 121,9, 118,8, 102,4, 79,4, 79,1, 77,7, 76,3, 70,3, 70,0, 69,4, 66,4, 58,0, 50,8, 45,1, 40,6, 39,0, 29,9, 25,4, 23,4, 21,9, 21,5, 20,4, 19,7, 17,3, 15,5, 14,5, 12,8, 12,1.
Ejemplo 269.	Ac		H	823	206,1, 184,6, 176,5, 169,3, 164,0, 157,0, 146,2, 137,4, 129,9, 127,3, 102,5, 79,7, 79,0, 76,2, 75,2, 70,7, 70,5, 70,3, 69,8, 66,1, 58,4, 54,0, 50,9, 45,4, 40,5, 39,0, 36,8, 32,0, 29,5, 28,5, 25,5, 23,3, 21,6, 20,1, 19,7, 17,2, 15,7, 14,4, 12,9, 12,0.
Ejemplo 270.	Ac		H	774	205,9, 184,6, 176,7, 169,3, 155,9, 137,9, 128,6, 128,5, 128,0, 102,5, 79,6, 79,0, 76,6, 76,2, 75,4, 70,4, 66,2, 58,4, 50,9, 45,3, 40,5, 39,0, 28,7, 25,5, 23,4, 21,5, 20,2, 19,7, 17,2, 15,6, 14,4, 12,8, 12,0.
Ejemplo 271.	Ac		F	843	204,6, 184,0, 165,8, 157,1, 149,6, 146,2, 136,5, 136,3, 128,4, 128,2, 127,1, 126,8, 121,1, 104,0, 80,0, 79,2, 79,1, 74,4, 72,8, 70,6, 69,9, 68,2, 66,1, 57,0, 41,2, 40,5, 39,5, 28,4, 25,3, 24,4, 22,8, 21,8, 21,5, 21,0, 17,3, 15,2, 14,1, 11,8.
Ejemplo 272.	Ac		H	857	205,8, 201,1, 184,6, 176,5, 169,4, 156,4, 154,5, 150,1, 149,7, 139,8, 138,1, 136,8, 128,5, 125,3, 123,4, 121,8, 102,6, 79,7, 79,0, 77,8, 76,2, 75,4, 70,8, 70,5, 70,2, 69,7, 66,1, 58,6, 50,9, 45,4, 40,5, 39,5, 39,0, 36,8, 28,5, 25,5, 23,4, 21,6, 20,2, 19,8, 17,2, 15,7, 14,5, 12,9, 12,0.

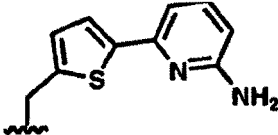
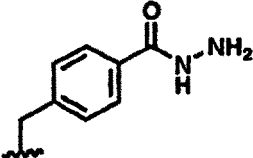
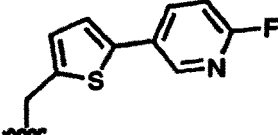
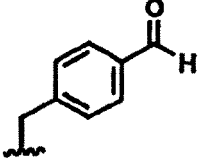
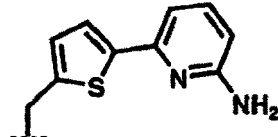
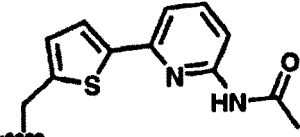
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 273.	Ac		F	876	Datos seleccionados: 204,4(d), 184,0, 165,6, 161,8, 157,4, 157,1, 145,1, 143,5, 128,9, 128,4, 103,7.
Ejemplo 274.	Ac		F	876	(204,4, 204,2), 183,8, 176,4, (165,6, 165,4), 157,1, 148,7, 144,0, 143,9, 142,2, 141,4, 140,5, 128,3, 125,7, 103,7, (99,4, 97,8), 80,3, 79,6, 79,0, 75,9, 74,1, 70,6, 70,4, 69,6, 67,9, 65,8, 56,2, 53,8, 41,0, 40,2, 39,0, 29,7, 29,3, 28,2, 25,1, (24,1, 23,9), 22,6, 21,3, 21,2, 20,7, 17,0, 14,9, 14,0, 11,6.
Ejemplo 275.	Ac		H	914	206,1, 184,7, 176,5, 169,3, 156,3, 151,1, 151,0, 144,8, 142,6, 139,2, 128,2, 124,6, 114,8, 111,9, 102,0, 79,6, 79,1, 76,2, 75,6, 71,1, 70,6, 70,1, 69,0, 66,9, 58,5, 50,9, 45,2, 40,6, 39,1, 29,9, 25,5, 25,1, 23,4, 21,4, 20,2, 19,7, 17,2, 15,7, 14,6, 12,8, 12,0.
Ejemplo 276.	Ac		H	913	205,7, 184,3, 176,2, 169,1, 161,8, 156,6, 145,0, 138,1, 128,7, 128,66, 127,9, 127,6, 127,1, 102,3, 79,4, 78,8, 76,0, 75,0, 70,5, 70,2, 70,1, 69,4, 65,9, 58,1, 50,7, 45,1, 44,0, 40,2, 39,4, 38,8, 36,6, 29,7, 28,4, 25,2, 23,1, 21,3, 19,9, 19,4, 17,0, 15,4, 14,2, 12,6, 11,7.
Ejemplo 277.	Ac		H	817	N/A

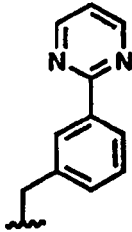
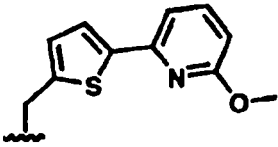
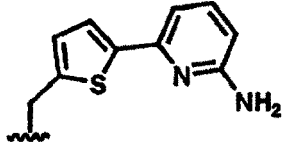
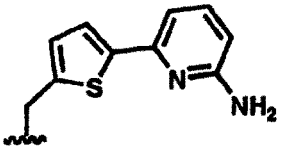
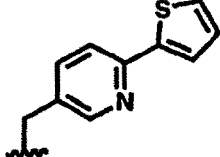
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 278.	Ac		F	835	204,8, 184,1, 169,5, 165,8, 165,7, 157,4, 142,3, 132,7, 128,4, 128,3, 127,6, 104,0, 79,3, 75,7, 70,6, 69,8, 66,1, 56,4, 41,2, 40,5, 28,5, 25,4, 22,8, 21,5, 20,9, 17,3, 15,2, 14,2, 11,9.
Ejemplo 279.	Ac		H	900	205,8, 184,5, 176,4, 169,3, 160,2, 156,9, 151,6, 148,1, 147,1, 138,7, 138,6, 129,2, 127,7, 120,1, 114,1, 102,6, 79,7, 79,0, 76,2, 75,3, 70,6, 70,5, 70,4, 69,7, 66,1, 58,3, 50,9, 45,4, 41,2, 40,5, 39,6, 39,0, 36,7, 28,5, 25,5, 21,6, 20,1, 19,7, 17,2, 15,7, 14,4, 12,9, 12,0,
Ejemplo 280.	Ac		H	899	N/A
Ejemplo 281.	Ac		H	808	205,6, 184,3, 183,0, 176,0, 169,1, 156,9, 151,2, 143,6, 136,2, 127,5, 102,3, 79,5, 78,7, 75,9, 75,1, 70,5, 70,2, 69,5, 65,9, 58,1, 50,6, 45,2, 40,2, 38,8, 28,3, 25,3, 23,1, 21,3, 19,8, 19,4, 16,9, 15,4, 14,2, 12,7, 11,7.
Ejemplo 282.	Ac		H	893	Datos seleccionados: 206,0, 184,6, 176,3, 169,4, 165,9, 156,6, 142,2, 138,3, 134,5, 129,3, 128,5, 127,3, 124,7, 120,4, 102,5, 79,7, 79,1.
Ejemplo 283.	Ac		H	808	Datos seleccionados: 205,9, 185,9, 174,7, 170,0, 158,7, 151,0, 145,7, 102,5, 98,8.

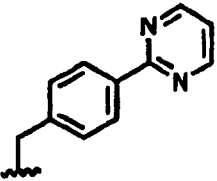
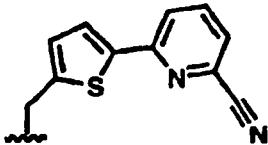
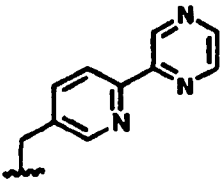
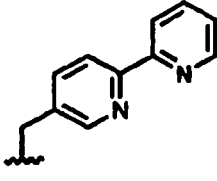
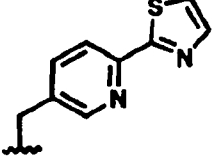
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ ; δ
Ejemplo 284.	Ac		H	831	205,9, 184,6, 177,5, 169,3, 168,4, 156,5, 141,6, 134,1, 128,3, 127,0, 102,7, 79,7, 76,2, 75,8, 70,5, 69,8, 66,1, 58,4, 50,9, 45,4, 40,5, 39,7, 39,0, 28,5, 28,5, 27,1, 25,5, 23,4, 21,6, 20,2, 19,7, 17,2, 15,6, 14,4, 13,0, 12,0.
Ejemplo 285.	Ac		H	845	205,9, 184,6, 176,5, 169,3, 167,6, 156,4, 141,5, 134,3, 128,3, 127,0, 102,6, 79,7, 79,0, 76,2, 75,8, 75,4, 70,5, 69,7, 66,1, 58,4, 50,9, 45,4, 40,5, 39,6, 39,0, 36,8, 35,1, 28,5, 25,5, 23,4, 21,6, 20,2, 19,7, 17,2, 15,6, 15,2, 14,4, 13,0, 12,0.
Ejemplo 286.	Ac		H	832	204,6, 183,5, 176,7, 166,6, 166,0, 152,6, 142,3, 128,5, 128,2, 126,4, 101,8, 78,1, 78,0, 75,5, 74,2, 73,4, 69,2, 68,5, 64,8, 61,8, 61,7, 51,0, 49,5, 45,0, 39,2, 37,5, 27,3, 24,1, 22,6, 20,2, 19,0, 18,3, 16,5, 13,9, 12,8, 12,4, 11,6.
Ejemplo 287.	Ac		H	857	205,9, 184,6, 176,5, 169,3, 169,0, 156,5, 141,7, 133,9, 128,3, 127,0, 102,6, 79,7, 79,0, 76,2, 75,7, 75,4, 70,5, 69,7, 66,1, 58,4, 50,9, 45,4, 40,5, 39,0, 28,5, 25,5, 23,4, 21,6, 20,2, 19,7, 17,2, 15,6, 14,4, 13,0, 12,0, 7,0.
Ejemplo 288.	Ac		H	916	205,9, 184,8, 178,1, 167,7, 153,7, 149,3, 148,9, 145,3, 139,2, 128,03, 127,95, 122,0, 118,6, 111,7, 109,6, 102,8, 79,4, 79,1, 76,8, 74,5, 71,0, 70,3, 69,4, 66,4, 63,1, 62,9, 56,21, 56,19, 50,8, 46,1, 40,5, 38,8, 29,9, 29,2, 25,4, 23,8, 21,4, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,2, 13,6, 13,0.

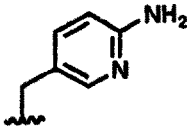
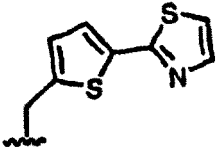
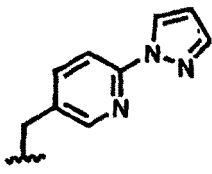
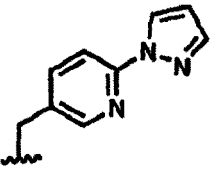
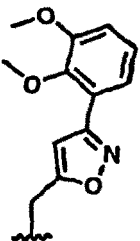
ES 2 339 647 T3

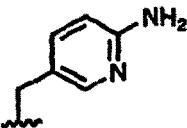
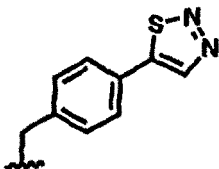
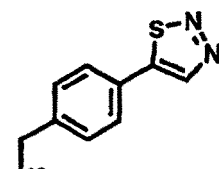
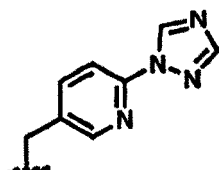
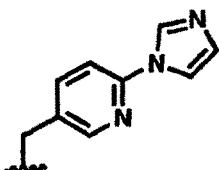
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESD): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 289.	Ac		H	862	205,9, 184,5, 176,5, 169,3, 167,4, 156,7, 156,3, 132,1, 130,3, 128,8, 122,2, 110,8, 102,5, 79,6, 78,9, 77,6, 76,2, 75,3, 71,0, 70,6, 70,4, 69,7, 66,1, 58,6, 55,7, 52,3, 50,8, 45,4, 40,4, 39,6, 39,0, 29,5, 28,5, 25,4, 22,3, 21,5, 20,2, 19,7, 17,2, 15,6, 14,4, 12,9, 11,9.
Ejemplo 290.	Ac		H	831	Datos seleccionados: 205,9, 184,6, 176,6, 169,3, 168,4, 155,9, 137,7, 133,8, 129,5, 119,8, 102,4.
Ejemplo 291.	Ac		H	805	205,6, 184,3, 175,9, 169,1, 157,2, 148,4, 137,1, 126,7, 114,4, 109,7, 102,3, 79,5, 78,7, 75,9, 75,0, 70,2, 69,9, 69,5, 58,1, 50,6, 45,2, 40,2, 38,8, 28,2, 25,3, 23,1, 21,3, 19,8, 19,4, 16,9, 15,4, 14,1, 12,7, 11,7.
Ejemplo 292.	Ac		H	858	205,8, 184,6, 176,5, 169,3, 156,5, 148,9, 144,3, 144,2, 142,5, 141,7, 140,8, 128,5, 125,9, 102,6, 79,7, 79,0, 77,6, 76,2, 75,4, 70,8, 70,6, 70,5, 69,7, 66,1, 58,4, 50,8, 45,3, 40,5, 39,6, 39,0, 36,8, 28,5, 25,5, 23,4, 21,6, 20,2, 19,7, 17,2, 15,7, 14,4, 12,9, 12,0.
Ejemplo 293.	Ac		H	847	205,8, 184,6, 176,7, 169,3, 155,9, 137,7, 133,0, 129,6, 118,7, 102,6, 79,6, 79,0, 76,2, 76,1, 75,4, 70,5(2), 69,6, 66,2, 58,4, 52,6, 50,9, 45,3, 40,5, 39,6, 39,0, 36,9, 29,9, 28,7, 25,5, 23,4, 21,6, 20,3, 19,7, 17,2, 15,6, 14,5, 12,9, 12,0.

Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESD): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 294.	Ac		F	890	N/A
Ejemplo 295.	Ac		H	832	205,9, 184,6, 176,4, 169,3, 168,8, 167,9, 156,6, 153,9, 142,3, 132,0, 128,4, 128,1, 127,1, 102,6, 79,7, 79,0, 76,2, 75,6, 70,5, 69,7, 66,1, 58,5, 50,9, 45,4, 40,5, 39,0, 28,5, 25,5, 23,4, 21,6, 20,1, 19,7, 17,2, 15,7, 14,4, 13,0, 12,0.
Ejemplo 296.	Ac		H	876	N/A
Ejemplo 297.	Ac		H	801	N/A
Ejemplo 298.	Ac		H	872	N/A
Ejemplo 299.	H		H	872	205,6, 189,1, 170,0, 169,2, 157,5, 151,1, 151,0, 144,8, 142,8, 139,2, 127,9, 124,5, 114,7, 112,1, 102,3, 80,6, 80,3, 78,8, 76,9, 76,0, 71,9, 71,2, 70,4, 69,5, 66,1, 60,2, 50,7, 45,7, 41,6, 40,4, 39,5, 35,3, 28,9, 25,0, 23,2, 21,6, 20,0, 19,7, 16,9, 14,8, 14,6, 12,9, 11,9.

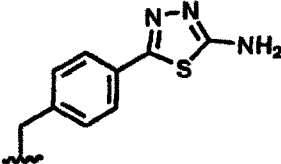
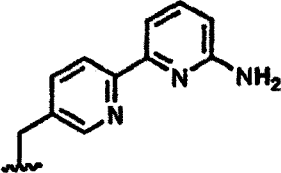
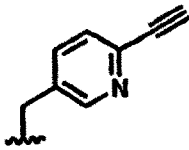
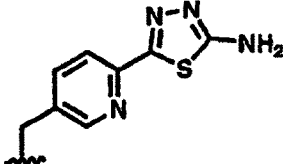
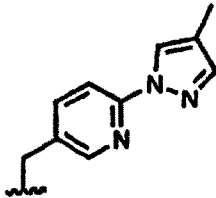
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 300.	Ac		H	851	N/A
Ejemplo 301.	Ac		H	887	205,9, 184,6, 176,6, 169,3, 163,7, 156,1, 150,3, 145,8, 141,8, 139,2, 128,4, 124,2, 111,4, 109,1, 102,3, 79,6, 79,1, 76,2, 75,5, 71,1, 70,6, 70,3, 69,3, 66,5, 58,4, 53,6, 50,9, 45,2, 40,6, 39,0, 30,0, 25,5, 23,4, 21,5, 20,3, 19,7, 17,2, 15,7, 14,5, 12,8, 12,0.
Ejemplo 302.	H		H	830	205,5, 188,1, 170,0, 158,3, 157,5, 151,2, 145,9, 141,7, 138,4, 127,9, 124,0, 109,4, 107,1, 102,4, 80,6, 80,3, 78,7, 77,1, 76,0, 71,9, 71,2, 70,5, 69,7, 66,1, 60,4, 50,7, 45,7, 42,0, 40,5, 39,5, 35,3, 29,9, 28,6, 23,2, 21,6, 20,1, 19,7, 16,9, 14,8, 14,6, 12,9, 11,9.
Ejemplo 303.	H		F	848	N/A
Ejemplo 304.	Ac		H	857	N/A

Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 305.	Ac		H	852	205,8, 184,6, 176,7, 169,3, 164,9, 157,4, 156,1, 140,7, 137,2, 128,6, 128,4, 119,2, 102,6, 79,6, 79,0, 76,2, 75,4, 70,5, 69,7, 66,1, 58,4, 50,9, 45,4, 40,5, 39,0, 28,5, 25,5, 25,5, 23,4, 21,6, 20,3, 19,7, 15,6, 14,5, 12,9, 12,0.
Ejemplo 306.	Ac		H	882	205,8, 184,7, 178,1, 167,8, 154,5, 154,2, 145,0, 142,6, 137,7, 133,8, 127,9, 126,41, 126,37, 122,1, 117,4, 103,0, 79,4, 79,2, 76,8, 74,6, 70,9, 70,5, 69,7, 66,2, 63,1, 62,9, 50,7, 46,2, 40,5, 38,8, 28,7, 25,4, 23,9, 21,5, 20,3, 19,5, 17,8, 15,1, 14,1, 13,7, 13,0.
Ejemplo 307.	Ac		H	853	205,6, 184,3, 176,1, 169,1, 156,6, 153,5, 151,2, 149,3, 144,3, 143,5, 143,4, 137,2, 134,3, 121,1, 102,4, 79,5, 79,7, 76,0, 75,2, 73,4, 70,2, 69,5, 65,9, 58,2, 50,6, 45,2, 40,2, 38,8, 28,3, 25,3, 23,1, 21,3, 19,9, 19,5, 17,0, 15,4, 14,2, 12,8, 11,7.
Ejemplo 308.	Ac		H	852	205,8, 184,5, 176,5, 169,3, 156,6, 156,4, 155,9, 149,3, 137,5, 137,1, 133,5, 123,8, 121,4, 121,0, 102,7, 79,7, 79,0, 76,2, 75,4, 73,8, 70,5, 69,8, 66,1, 58,4, 50,9, 45,4, 40,5, 39,0, 28,5, 25,5, 23,4, 21,6, 20,2, 19,7, 17,2, 15,7, 14,4, 13,0, 12,0.
Ejemplo 309.	Ac		H	858	205,8, 184,6, 176,4, 169,4, 156,9, 151,0, 149,4, 144,2, 137,6, 134,7, 121,5, 119,6, 102,7, 79,7, 79,0, 76,2, 75,5, 73,6, 70,5, 70,4, 69,7, 66,1, 58,4, 50,9, 45,5, 40,5, 39,0, 36,8, 30,0, 28,5, 25,6, 23,4, 21,6, 20,2, 19,7, 17,2, 15,7, 14,4, 13,0, 12,0.

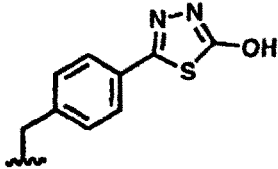
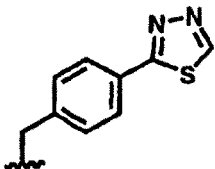
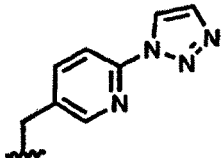
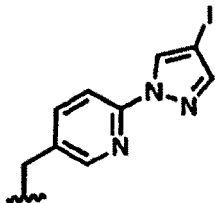
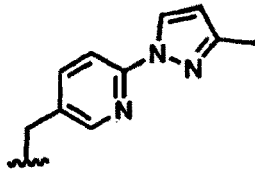
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 310.	Ac		H	790	205,8, 184,5, 176,6, 169,3, 158,5, 155,9, 148,8, 139,4, 123,2, 108,6, 102,7, 79,6, 79,0, 76,2, 75,4, 74,0, 70,5, 69,7, 66,1, 58,4, 50,8, 45,4, 40,5, 39,6, 39,0, 36,8, 28,5, 25,5, 23,4, 21,6, 20,3, 19,7, 17,2, 15,6, 14,4, 12,9, 12,0.
Ejemplo 311.	Ac		H	863	205,6, 184,3, 176,1, 169,0, 162,0, 156,1, 143,2, 142,6, 137,6, 127,7, 126,1, 118,0, 101,8, 79,3, 78,8, 75,9, 75,4, 70,4, 70,4, 69,9, 68,8, 66,5, 58,2, 50,6, 44,9, 40,3, 38,8, 36,5, 29,6, 25,2, 23,1, 21,1, 19,9, 19,4, 16,9, 15,4, 14,3, 12,5, 11,7.
Ejemplo 312.	Ac		F	859	204,8, 204,5, 184,0, 176,3, 165,8, 165,6, 157,4, 151,4, 148,2, 142,1, 139,8, 131,1, 127,3, 112,3, 107,8, 104,0, 99,6, 98,0, 79,9, 79,3, 76,1, 73,9, 73,4, 70,6, 69,9, 67,9, 66,0, 56,2, 41,2, 40,5, 39,2, 37,7, 31,2, 29,9, 28,4, 25,3, 24,5, 24,4, 22,8, 21,6, 21,5, 21,0, 17,3, 15,2, 14,2, 11,9.
Ejemplo 313.	Ac		H	841	205,8, 184,5, 176,4, 169,3, 156,7, 151,4, 148,1, 142,1, 139,6, 131,3, 127,3, 112,3, 107,9, 102,6, 79,7, 79,0, 76,2, 75,4, 73,4, 70,5, 70,3, 69,7, 66,1, 58,3, 50,9, 45,4, 40,5, 39,7, 39,0, 36,8, 28,5, 25,5, 23,3, 21,6, 20,2, 19,7, 17,2, 15,6, 14,4, 13,0, 12,0.
Ejemplo 314.	Ac		H	901	N/A

Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 315.	Ac		F	808	204,6, 204,4, 184,0, 176,7, 165,8, 165,6, 158,4, 156,8, 148,9, 139,5, 123,1, 108,5, 104,1, 99,6, 98,0, 79,9, 79,3, 76,1, 74,0, 70,6, 69,9, 68,0, 66,0, 56,3, 41,2, 40,5, 39,2, 37,8, 31,2, 29,9, 28,4, 25,3, 24,5, 24,3, 22,8, 21,6, 21,5, 20,9, 17,3, 15,2, 14,2, 11,9.
Ejemplo 316.	Ac		H	858	205,9, 184,6, 175,5, 169,3, 163,1, 156,3, 139,5, 130,4, 130,1, 129,2, 127,6, 102,7, 79,7, 76,2, 76,0, 70,5, 69,7, 66,1, 58,4, 50,9, 45,4, 40,5, 39,0, 28,5, 25,5, 23,4, 21,6, 20,2, 19,7, 17,2, 15,7, 14,4, 12,0.
Ejemplo 317.	Ac		F	876	203,5, 203,3, 182,8, 164,6, 164,4, 161,9, 156,0, 138,1, 129,1, 128,7, 128,0, 126,3, 102,8, 98,4, 96,7, 78,0, 74,7, 72,8, 69,3, 68,6, 66,7, 64,8, 55,2, 39,9, 39,2, 27,1, 24,1, 23,2, 23,0, 21,5, 20,4, 20,2, 19,7, 16,0, 14,0, 12,9, 10,6.
Ejemplo 318.	Ac		H	842	N/A
Ejemplo 319.	Ac		H	841	205,9, 184,5, 176,3, 169,4, 157,0, 149,1, 148,8, 139,7, 135,2, 132,1, 130,8, 116,5, 112,2, 102,7, 79,7, 79,0, 77,4, 76,2, 75,4, 73,0, 70,4, 70,3, 69,7, 66,1, 58,4, 50,9, 45,5, 40,5, 39,7, 39,0, 36,7, 28,5, 25,5, 23,3, 21,6, 20,1, 19,7, 17,2, 15,6, 14,4, 13,0, 12,0.

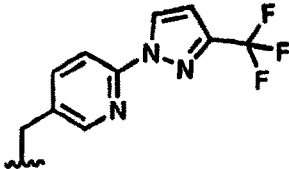
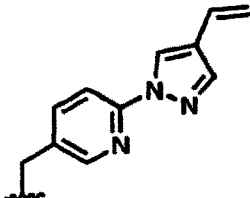
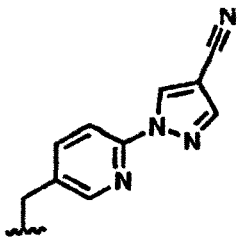
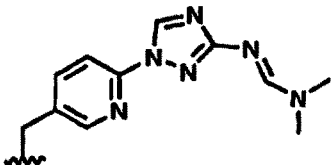
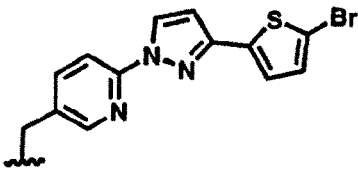
ES 2 339 647 T3

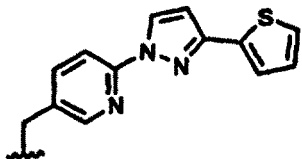
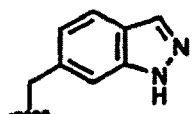
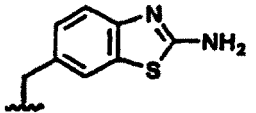
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 320.	Ac		H	873	205,62, 184,33, 176,23, 169,06, 167,60, 159,80, 156,14, 139,99, 130,03, 128,60, 126,92, 102,26, 79,37, 78,75, 75,93, 75,57, 75,15, 70,14, 69,34, 67,94, 65,91, 58,17, 53,40, 50,61, 45,12, 40,20, 39,39, 38,76, 36,53, 29,66, 28,47, 25,58, 25,26, 23,08, 21,27, 19,89, 19,41, 16,95, 15,40, 14,16, 12,68, 11,72.
Ejemplo 321.	Ac		H	867	N/A
Ejemplo 322.	Ac		H	799	N/A
Ejemplo 323.	Ac		H	874	¹³ C RMN parcial 205,63, 184,32, 176,04.
Ejemplo 324.	Ac		H	855	205,8, 184,5, 176,4, 169,3, 156,6, 151,5, 148,1, 143,1, 139,5, 130,7, 125,8, 118,5, 111,9, 102,6, 79,7, 79,0, 76,2, 75,5, 73,5, 70,4, 70,3, 69,7, 66,2, 58,3, 50,9, 45,4, 40,5, 39,7, 39,0, 36,8, 29,5, 28,6, 25,5, 23,3, 21,6, 20,2, 19,7, 17,2, 15,6, 14,4, 13,0, 12,0, 9,3.

ES 2 339 647 T3

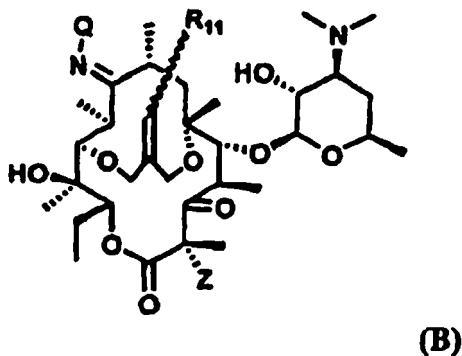
Ejemplo	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 325.	Ac		H	874	205,71, 184,39, 176,16, 171,88, 169,10, 156,24, 153,13, 141,02, 129,99, 128,53, 125,93, 102,14, 79,40, 78,82, 75,92, 75,42, 75,20, 70,27, 70,09, 69,19, 66,09, 58,26, 53,41, 50,63, 45,13, 40,24, 39,37, 38,80, 36,50, 28,79, 25,31, 23,09, 21,24, 19,87, 19,41, 16,94, 15,48, 14,20, 12,68, 11,73.
Ejemplo 326.	Ac		H	858	205,67, 184,31, 176,14, 169,08, 168,29, 156,29, 151,02, 141,50, 128,73, 128,13, 102,22, 79,39, 78,76, 75,93, 75,42, 75,21, 70,11, 69,27, 66,07, 58,17, 50,64, 45,11, 40,24, 39,39, 38,78, 36,55, 28,62, 25,28, 23,08, 21,26, 19,90, 19,39, 16,95, 15,40, 14,18, 12,68, 11,72.
Ejemplo 327.	Ac		H	842	205,8, 184,4, 169,1, 156,8, 148,1, 139,6, 134,1, 121,1, 113,5, 109,7, 101,8, 79,4, 78,8, 75,9, 75,3, 72,8, 69,8, 68,7, 66,4, 58,1, 50,7, 45,1, 40,3, 38,8, 36,4, 31,6, 29,5, 25,3, 23,0, 22,6, 21,1, 19,8, 19,3, 16,9, 15,4, 14,2, 14,1, 12,7, 11,7.
Ejemplo 328.	Ac		H	967	205,6, 184,3, 176,1, 169,1, 156,5, 150,3, 147,9, 146,5, 139,4, 131,7(2), 111,6, 102,2, 79,4, 78,8, 75,9, 73,0, 70,1, 69,2, 66,2, 59,6, 58,1, 50,7, 45,1, 40,3, 39,4, 38,8, 36,5, 31,6, 28,7, 25,3, 23,1, 21,3, 19,9, 19,4, 16,9, 15,4, 14,2, 14,1, 12,7, 11,7.
Ejemplo 329.	Ac		H	855	205,5, 184,2, 176,2, 169,0, 156,3, 151,5, 151,1, 147,9, 139,2, 130,3, 127,7, 111,6, 107,8, 102,3, 79,4, 78,7, 75,9, 75,2, 73,2, 70,0, 69,3, 66,0, 58,0, 50,6, 45,1, 40,2, 38,7, 31,5, 28,5, 25,2, 23,1, 22,6, 21,3, 19,9, 19,4, 16,9, 15,4, 14,2, 14,0, 13,9, 12,7,

ES 2 339 647 T3

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESD):</u> <u>m/z (M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz)</u> <u>CDCl₃: δ</u>
					11,7.
Ejemplo 330.	Ac		H	909	205,6, 184,3, 176,1, 169,1, 156,7, 150,2, 147,9, 139,5, 132,4, 128,4, 112,5, 105,7, 102,3, 79,4, 78,7, 75,9, 75,2, 72,9, 70,2, 70,0, 69,4, 65,9, 58,1, 50,6, 45,2, 40,2, 39,4, 38,7, 36,5, 31,6, 28,3, 25,3, 23,0, 22,6, 21,3, 19,9, 19,4, 16,9, 15,4, 14,1, 12,8, 11,7.
Ejemplo 331.	Ac		H	867	N/A
Ejemplo 332.	Ac		H	866	N/A
Ejemplo 333.	Ac		H	912	N/A
Ejemplo 334.	Ac		H	1003	205,76, 184,34, 176,04, 169,17, 156,45, 150,73, 148,04, 147,87, 139,38, 137,91, 131,05, 130,28, 128,41, 124,55, 112,12, 112,06, 104,75, 101,59, 79,31, 78,76, 76,26, 75,91, 75,02, 73,11, 71,95, 70,20, 67,70, 59,27, 58,12, 51,91, 58,12, 51,92, 50,57, 45,18, 39,41, 38,77, 36,45, 34,93,

<u>Ejemplo</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESI):</u> <u>m/z (M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz)</u> <u>CDCl₃: δ</u>
					25,28, 23,06, 21,06, 19,80, 19,35, 16,95, 15,43, 13,98, 12,65, 11,696.
					205,75, 184,34, 176,07, 169,17, 156,40, 50,90, 148,88, 147,90, 139,36, 136,28, 130,84, 128,30, 127,49, 125,17, 124,59, 112,10, 105,24, 101,61, 79,31, 78,77, 76,26, 75,92, 75,06, 73,19, 71,96, 70,21, 67,71, 59,27, 58,13, 51,94, 50,59, 45,18, 39,41, 38,78, 36,46, 34,95, 25,30, 23,08, 21,07, 19,82, 19,36, 16,96, 15,44, 14,00, 12,66, 11,70.
Ejemplo 335.	Ac		H	923	
Ejemplo 336.	H		H	772	205,7, 169,9, 157,5, 140,7, 137,3, 134,5, 122,8, 120,8, 120,5, 108,7, 102,5, 80,7, 80,1, 78,9, 76,7, 76,2, 76,0, 71,9, 70,5, 69,7, 66,1, 60,2, 50,7, 45,9, 41,8, 40,5, 39,5, 35,5, 28,6, 23,2, 21,6, 20,0, 17,0, 14,8, 14,5, 13,1, 11,9.
Ejemplo 337.	Ac		H	846	N/A

Los compuestos de los ejemplos 338-352 de fórmula B:



en la que R_{11} , Q y Z son como se representan para cada ejemplo en la Tabla B.

Los compuestos de los ejemplos 338-352, en los que Z = H, se obtienen a partir del compuesto del título de fórmula (1-5), en la que V = N-Ac, R_{11} = H, y R_2' = H, y el compuesto de bromo apropiado de fórmula Br- R_{11} , esencialmente mediante la misma ruta de síntesis descrita en el Ejemplo 35.

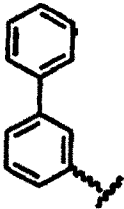
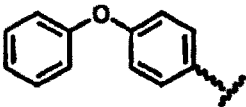
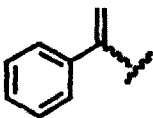
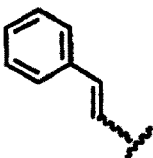
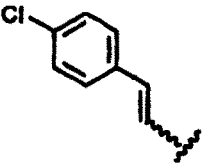
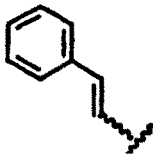
Los compuestos de los ejemplos 338-352, en los que Z = F, se obtienen a partir del compuesto del título del Ejemplo 46a y el precursor apropiado mediante el método indicado en el Ejemplo 35.

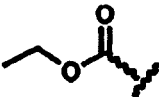
Los ejemplos descritos en la Tabla B comprenden mezclas de isómeros E y Z, que pueden separarse por cromatografía en sílice o HPLC.

Los compuestos de bromo usados para formar los siguientes ejemplos están disponibles en el mercado o pueden obtenerse a partir de materiales de partida fácilmente adquiribles mediante métodos sintéticos bien conocidos por un especialista en la técnica.

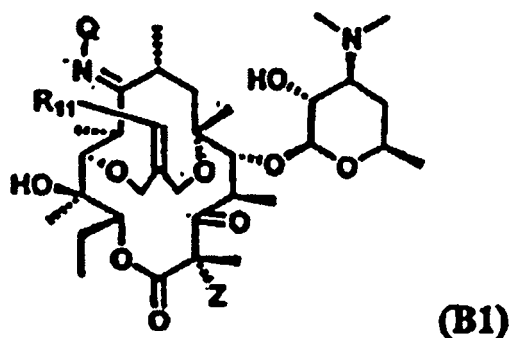
TABLA B

<u>Ejemplos</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M=Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESI):</u> <u>m/z (M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz)</u> <u>CDCl₃; δ</u>
Ejemplo 338.	H	H	H	625	N/A
Ejemplo 339.	MOM	H	H	685	N/A
Ejemplo 340.	MOM		H	761	N/A
Ejemplo 341.	Ac		H	819	N/A

<u>Ejemplos</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M=Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESI):</u> <u>m/z (M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz,</u> <u>CDCl₃): δ</u>
Ejemplo 342.	Ac		H	819	N/A
Ejemplo 343.	Ac		H	835	N/A
Ejemplo 344.	Ac		H	769	N/A
Ejemplo 345.	Propionilo		H	783.36	N/A
Ejemplo 346.	Ac		H	803	N/A
Ejemplo 347.	C(O)OMe		H	785	N/A
Ejemplo 348.	C(O)NH ₂	H	H	668	N/A
Ejemplo 349.	Me	H	H	639	N/A
Ejemplo 350.	BOM	H	H	762	N/A

<u>Ejemplos</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M=Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESI):</u> <u>m/z (M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz)</u> <u>CDCl₃: δ</u>
Ejemplo 351.	Ac		H	739	N/A
Ejemplo 352.	Ac		H	692	N/A

Los compuestos de los ejemplos 353-374 de fórmula B1:



en la que R₁₁, Q y Z son como se representan para cada ejemplo en la Tabla B1.

Los compuestos de los ejemplos 353-374, en los que Z = H se obtienen a partir del compuesto del título de fórmula (1-5), en la que V = N-Ac, R₁₁ = H, y R₂' = H, y el compuesto de bromo apropiado de fórmula Br-R₁₁, en la que R₁₁ es como se ha definido anteriormente, esencialmente mediante la misma ruta de síntesis descrita en el Ejemplo 35.

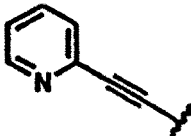
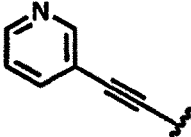
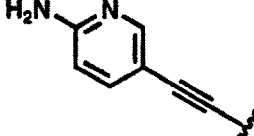
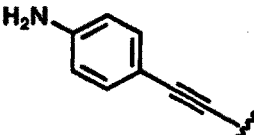
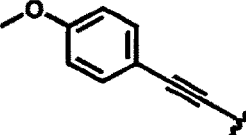
Los compuestos de los ejemplos 353-374, en los que Z = F se obtienen a partir del compuesto del título del Ejemplo 46a y el precursor apropiado mediante el método indicado en el Ejemplo 35.

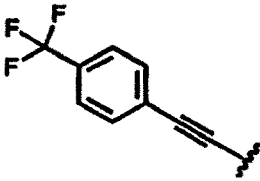
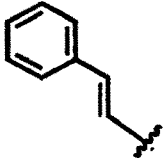
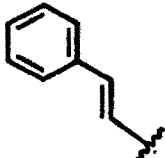
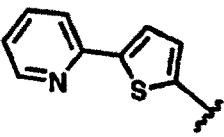
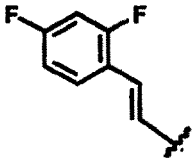
Los ejemplos descritos en la Tabla B1 comprenden isómeros simples de la denominación E, que se separan de la mezcla E/Z por cromatografía en sílice o HPLC.

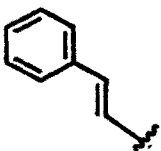
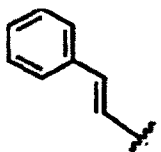
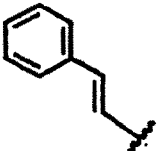
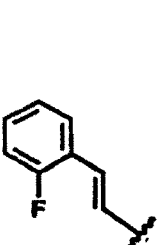
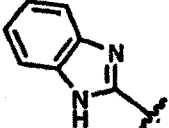
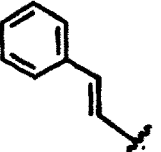
Los compuestos de bromo usados para formar los siguientes ejemplos están disponibles en el mercado o pueden obtenerse a partir de materiales de partida fácilmente adquiribles mediante métodos sintéticos bien conocidos por un especialista en la técnica.

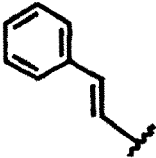
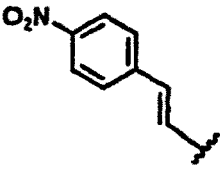
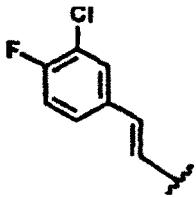
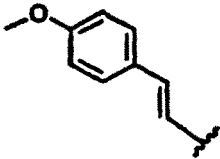
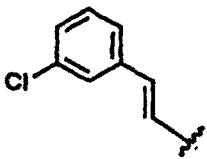
ES 2 339 647 T3

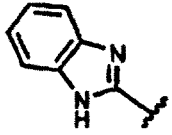
TABLA B1

Ejemplos	Q	$-\text{Ar}_1-\text{M}-\text{Ar}_2$	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CCl ₄ ; δ
Ejemplo 353.	Ac		H	768	N/A
Ejemplo 354.	Ac		H	768	N/A
Ejemplo 355.	Ac		H	783	206,2, 184,4, 177,7, 167,8, 157,4, 151,5, 144,3, 140,4, 117,9, 110,1, 107,9, 103,0, 93,3, 86,9, 79,5, 78,4, 76,2, 72,7, 70,2, 69,3, 68,2, 66,1, 65,8, 50,8, 46,6, 40,3, 38,5, 25,1, 23,8, 21,2, 19,5, 17,3, 15,1, 13,8, 12,9.
Ejemplo 356.	Ac		H	782	206,2, 184,4, 177,8, 167,7, 146,6, 143,4, 133,0, 118,4, 114,6, 112,9, 103,0, 96,8, 84,4, 79,6, 78,3, 76,2, 72,6, 70,2, 69,3, 68,3, 66,1, 65,8, 50,8, 46,6, 40,3, 38,5, 25,1, 23,7, 21,2, 19,5, 17,3, 15,1, 13,8, 12,7.
Ejemplo 357.	Ac		H	797	N/A

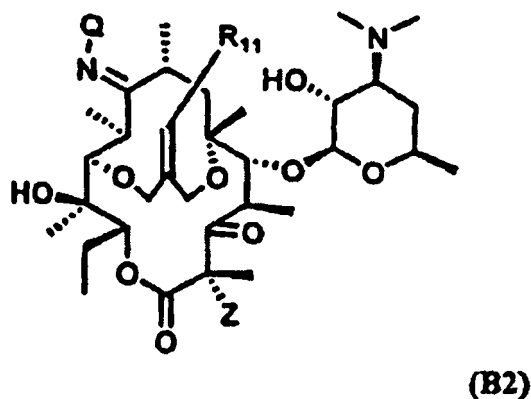
Ejemplos	Q	$-\text{Ar}_1-\text{M}-\text{Ar}_2$	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CCl ₄ : δ
Ejemplo 358.	Ac		H	835	N/A
Ejemplo 359.	Ac		F	787	205,36 (d), 183,93, 164,92 (d), 137,25, 136,54, 136,08, 134,26, 128,52, 128,17, 126,87, 123,95, 103,95, 80,17, 79,96, 75,93, 71,71, 70,37, 69,51, 66,33, 65,99, 65,82, 40,65, 40,20, 38,90, 37,24, 28,27, 25,08, 24,68, 24,50, 23,07, 21,18, 21,06, 17,11, 15,05, 14,14, 12,57.
Ejemplo 360.	Ac		H	771	205,72, 169,32, 169,60, 137,16, 135,90, 128,53, 128,25, 127,86, 126,71, 123,91, 103,75, 80,62, 78,92, 76,88, 70,41, 70,30, 69,30, 66,16, 65,56, 59,83, 53,76, 51,63, 48,93, 40,27, 29,23, 28,69, 23,57, 23,14, 21,45, 21,16, 16,62, 14,34, 12,61.
Ejemplo 361.	Ac		H	827	206,2, 184,4, 177,6, 167,6, 152,5, 149,5, 145,6, 140,7, 136,5, 132,2, 131,1, 129,4, 124,6, 121,8, 118,8, 103,1, 79,3, 78,6, 76,2, 75,0, 73,0, 70,3, 69,4, 67,7, 67,1, 66,2, 65,9, 50,9, 46,9, 40,2, 38,6, 29,7, 28,4, 25,1, 23,8, 21,2, 20,5, 19,7, 17,4, 14,9, 14,2, 13,8, 12,1.
Ejemplo 362.	Ac		H	805	Seleccionados: 206,3, 184,7, 177,9, 167,8, 163,3, 161,4, 159,6, 136,2, 135,2, 128,7, 127,7, 126,3, 111,8, 111,6, 103,4, 79,7, 78,7, 76,4, 72,5, 70,5, 69,7, 66,1, 51,1, 47,2, 40,5, 38,8, 29,5, 28,6, 25,4, 23,9, 21,5, 19,9, 17,7, 15,1, 14,1, 13,1.

Ejemplos	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CCl ₄ : δ
Ejemplo 363.	2-metoxi-acetilo		H	799	206,4, 183,9, 182,0, 167,8, 137,6, 136,3, 134,2, 128,7, 128,6, 128,0, 127,1, 127,0, 124,1, 103,4, 79,8, 78,7, 77,5, 76,5, 73,5, 72,7, 70,5, 69,7, 66,7, 66,1, 59,7, 51,1, 40,5, 39,0, 28,5, 23,9, 21,5, 20,9, 19,9, 17,7, 15,2, 14,2, 13,1.
Ejemplo 364.	2-O-acil-acetilo		H	827	N/A
Ejemplo 365.	2-Fmoc-acetilo		H	1006	N/A
Ejemplo 366.	Ac		H	787	206,3, 184,7, 178,0, 167,8, (161,7, 159,7), 136,4, 135,1, (129,1, 129,06), 128,7, 128,0, 126,7, 126,65, (125,5, 125,4), 124,2, (116,1, 116,0), 103,5, 79,7, 78,7, 76,4, 72,5, 70,6, 69,8, 66,7, 66,5, 66,1, 51,1, 47,2, 40,5, 38,8, 31,2, 28,5, 25,4, 23,9, 21,5, 20,8, 20,0, 17,7, 15,1, 14,5, 14,1, 13,0.
Ejemplo 367.	Ac		H	783	N/A
Ejemplo 368.	2-hidroxi acetilo		H	785	N/A

Ejemplos	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESD): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CCl ₄ : δ
Ejemplo 369.	2-aminoacetilo		H	784	N/A
Ejemplo 370.	Ac		H	814	206,1, 184,4, 177,5, 167,7, 146,8, 143,8, 137,6, 135,0, 133,4, 130,1, 128,1, 127,0, 124,0, 123,4, 103,2, 79,4, 78,6, 76,2, 72,3, 70,3, 69,5, 66,4, 66,0, 65,8, 50,8, 47,0, 40,2, 38,5, 28,2, 25,1, 23,7, 21,2, 19,7, 17,5, 14,8, 13,8, 13,0.
Ejemplo 371.	Ac		H	821	¹³ C RMN parcial: 206,09, 184,41, 167,60, 158,43.
Ejemplo 372.	Ac		H	799	206,10, 184,38, 167,47, 159,30, 136,23, 135,69, 132,65, 130,18, 127,96, 121,79, 113,88, 103,16, 79,58, 78,31, 76,16, 72,09, 70,27, 69,46, 66,53, 66,43, 65,80, 55,19, 50,82, 46,87, 40,19, 38,57, 31,63, 28,20, 25,22, 25,08, 23,68, 22,60, 21,22, 20,51, 19,67, 17,43, 14,87, 14,08, 13,80, 12,89.
Ejemplo 373.	Ac		H	803	Seleccionados: 206,4, 184,7, 177,9, 167,8, 139,5, 135,7, 135,5, 134,8, 134,7, 129,9, 127,8, 126,8, 125,4, 125,3, 103,4, 79,8, 78,7, 76,5, 72,5, 70,5, 69,7, 66,8, 66,4, 66,1, 54,0, 51,1, 47,2, 40,5, 38,8, 31,2, 29,5, 28,5, 25,4, 23,9, 21,5, 19,9, 17,8, 15,1, 14,1, 13,2.

Ejemplos	Q	$-\text{Ar}_1-\text{M}-\text{Ar}_2$	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CCl ₄ : δ
Ejemplo 374.	Ac		H	800	N/A

Los compuestos de los ejemplos 376-383 de fórmula B2:



en la que R₁₁, Q y Z son como se representan para cada ejemplo en la Tabla B2.

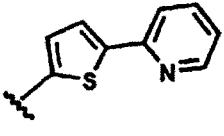
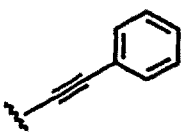
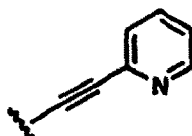
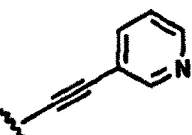
Los compuestos de los ejemplos 375-383, en los que Z = H, se obtienen a partir del compuesto del título de fórmula (1-5), en la que V = N-Ac, R₁₁ = H, y R₂' = H, y el compuesto de bromo apropiado de fórmula Br-R₁₁, en la que R₁₁ es como se ha definido anteriormente, esencialmente mediante la misma ruta de síntesis descrita en el Ejemplo 35.

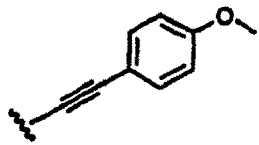
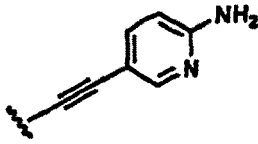
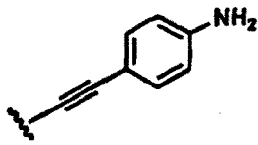
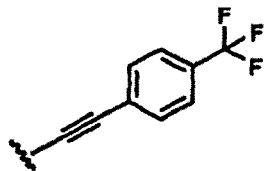
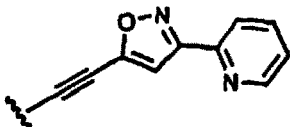
Los compuestos de los ejemplos 375-383, en los que Z = F, se obtienen a partir del compuesto del título del Ejemplo 46a y el precursor apropiado mediante el método indicado en el Ejemplo 35.

Los ejemplos descritos en la Tabla B2 comprenden isómeros simples de la denominación Z, que se separan de la mezcla E/Z por cromatografía en sílice o HPLC.

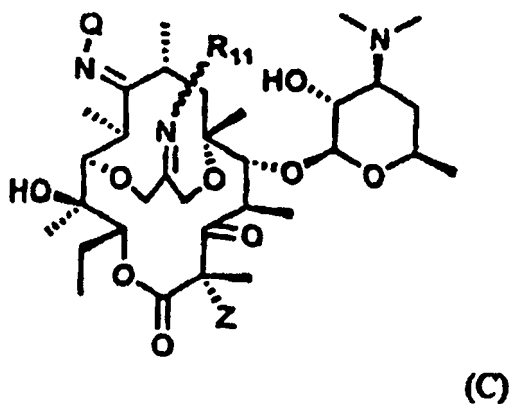
Los compuestos de bromo usados para formar los siguientes ejemplos están disponibles en el mercado o pueden obtenerse a partir de materiales de partida fácilmente adquiribles mediante métodos sintéticos bien conocidos por un especialista en la técnica.

TABLA B2

Ejemplos	Q	$-Ar_1-M-Ar_2$	Z	MS(ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 375.	Ac		H	827	205,3, 184,5, 176,0, 168,8, 152,4, 149,4, 145,1, 141,0, 136,4, 135,2, 129,5, 126,1, 124,8, 121,7, 118,7, 102,4, 79,0, 78,6, 77,6, 76,3, 76,0, 74,8, 70,2, 69,4, 65,8, 61,6, 50,3, 45,1, 40,1, 39,2, 36,4, 28,2, 25,0, 23,2, 21,2, 20,0, 19,9, 16,9, 15,5, 14,0, 12,5, 11,9.
Ejemplo 376.	Ac		H	767	205,33, 184,75, 177,42, 168,32, 146,16, 131,61, 128,18, 128,12, 123,39, 115,83, 102,24, 96,78, 85,24, 78,87, 78,59, 76,18, 75,22, 72,63, 70,19, 69,37, 65,94, 61,88, 50,45, 44,87, 40,25, 38,71, 25,29, 23,31, 21,22, 20,00, 19,56, 17,30, 15,34, 14,13, 12,65, 12,11.
Ejemplo 377.	Ac		H	768	205,36, 184,66, 177,23, 168,24, 149,87, 148,14, 135,89, 127,32, 122,58, 114,98, 102,54, 95,65, 84,94, 78,86, 78,77, 76,12, 75,33, 74,94, 72,49, 70,24, 69,94, 69,49, 65,83, 63,03, 50,46, 45,13, 40,22, 38,67, 28,25, 25,29, 23,30, 21,25, 20,03, 19,59, 17,27, 15,29, 14,09, 12,82, 12,11.
Ejemplo 378.	Ac		H	768	205,23, 184,50, 177,45, 168,08, 152,35, 148,40, 147,32, 138,48, 122,79, 115,62, 102,36, 93,03, 88,40, 78,74, 78,57, 76,18, 74,60, 74,51, 71,82, 70,19, 69,46, 65,83, 61,75, 50,33, 44,98, 40,20, 39,90, 38,71, 28,27, 25,22, 23,32, 21,23, 19,85, 19,36, 17,38, 15,20, 13,98, 12,74, 12,20.

Ejemplos	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS(ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz) CDCl ₃ : δ
Ejemplo 379.	Ac		H	797	205,33, 194,80, 177,48, 168,27, 159,56, 145,23, 133,06, 132,98, 116,10, 115,59, 113,93, 113,77, 102,30, 96,86, 84,07, 78,88, 78,53, 76,16, 75,16, 72,70, 70,21, 69,43, 65,84, 61,87, 55,25, 50,42, 44,84, 40,22, 38,69, 30,91, 28,33, 25,28, 23,31, 21,26, 20,00, 19,57, 17,30, 15,33, 14,13, 12,63, 12,12.
Ejemplo 380.	Ac		H	784	en CD ₃ OD 211,7, 207,1, 187,1, 180,0, 170,0, 160,1, 151,4, 147,1, 141,7, 116,6, 109,6, 103,5, 95,4, 86,6, 80,1, 77,6, 76,4, 72,5, 72,0, 70,6, 70,2, 65,9, 62,5, 56,0, 46,1, 40,8, 40,2, 32,2, 32,1, 29,5, 25,4, 24,5, 21,5, 20,3, 20,2, 18,4, 15,6, 14,5, 12,6.
Ejemplo 381.	Ac		H	782	205,3, 184,9, 177,5, 168,4, 144,5, 133,0, 130,9, 128,8, 116,2, 114,6, 102,3, 97,8, 83,4, 78,9, 78,5, 76,2, 73,0, 70,2, 69,4, 65,9, 61,9, 50,4, 44,8, 40,2, 38,7, 31,6, 28,4, 25,3, 23,3, 21,3, 20,0, 19,6, 17,3, 15,4, 14,1, 12,6, 12,1.
Ejemplo 382.	Ac		H	835	205,44, 184,55, 177,45, 168,12, 147,55, 131,84, 125,02, 115,58, 102,35, 95,04, 87,57, 78,77, 78,60, 76,18, 74,59, 71,89, 70,19, 69,48, 65,85, 61,76, 50,41, 44,98, 40,21, 39,88, 38,71, 28,27, 25,24, 23,31, 21,21, 19,88, 19,39, 17,37, 15,22, 14,04, 12,74, 12,18.
Ejemplo 383.	Ac		H	835	N/A

Los compuestos de los ejemplos 384-390 de fórmula C:



en la que R₁₁, Q y Z son como se representan para cada ejemplo en la Tabla B2.

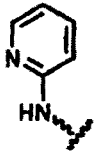
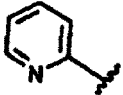
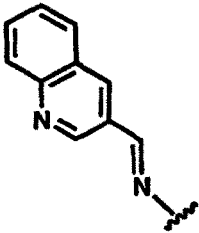
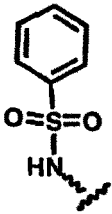
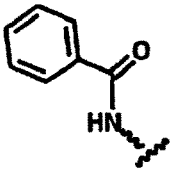
Los compuestos de los ejemplos 384-390, en los que Z = H, se obtienen a partir del compuesto del título de fórmula (1-5), en la que V N-Ac, R₁₁ = H, y R₂' = H, y los compuestos apropiados de fórmula NH₂-R₁₁, NH₂NH₂-SO₂-R₁₁, NH₂NH₂-R₁₁, NH₂NH₂-N=CH-R₁₁, NH₂NH₂-C(O)-R₁₁, en la que R₁₁ es como se ha definido anteriormente, esencialmente mediante la misma ruta de síntesis descrita en el Ejemplo 4.

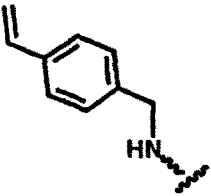
Los compuestos de los ejemplos 384-390, en los que Z = F, se obtienen a partir del compuesto del título del Ejemplo 46 y el precursor apropiado mediante el método indicado en el Ejemplo 4.

Los ejemplos descritos en la Tabla C comprenden mezclas de isómeros E y Z, que pueden separarse por cromatografía en sílice o HPLC.

Los compuestos de amino usados para formar los siguientes ejemplos están disponibles en el mercado o pueden obtenerse a partir de materiales de partida fácilmente adquiribles mediante métodos sintéticos bien conocidos por un especialista en la técnica.

(Tabla pasa a página siguiente)

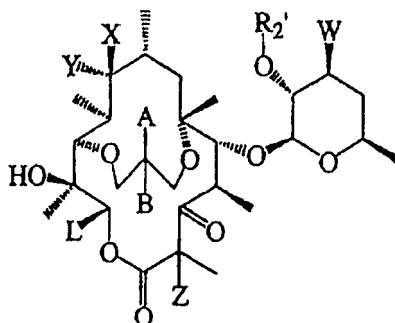
Ejemplos	Q	-Ar ₁ -M-Ar ₂	Z	MS (ESI): m/z (M+H) ⁺	¹³ C RMN (125 MHz, CDCl ₃): δ
Ejemplo 384.	Ac		H	758	N/A
Ejemplo 385.	Ac		H	760	N/A
Ejemplo 386.	Ac		H	772	N/A
Ejemplo 387.	Ac		H	822	N/A
Ejemplo 388.	Ac		H	823	205,6, 185,1, 174,3, 169,8, 156,9, 138,6, 132,9, 129,0, 128,6, 102,3, 80,4, 78,9, 78,6, 76,1, 75,3, 73,9, 70,4, 69,8, 66,1, 59,9, 50,8, 45,6, 40,5, 38,9, 36,0, 29,9, 28,5, 25,5, 23,1, 21,6, 21,5, 19,9, 19,7, 17,1, 15,3, 14,3, 12,9, 11,8.
Ejemplo 389.	Ac		H	788	N/A

<u>Ejemplos</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>	<u>MS (ESI):</u> <u>m/z (M+H)⁺</u>	<u>¹³C RMN (125 MHz,</u> <u>CDCl₃): δ</u>
Ejemplo 390.	Ac		H	799	N/A

Aunque la invención se ha descrito con respecto a diversas realizaciones preferidas, no se pretende limitarla a las mismas, sino que los especialistas en la técnica reconocerán que pueden realizarse variaciones y modificaciones a este documento que están dentro del espíritu de la invención y del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula



(I)

o su sal farmacéuticamente aceptable o éster,

donde

A se selecciona entre:

a) -OH;

b) -OR_p, donde R_p es un grupo protector de hidroxilo;

c) -R₁, donde R₁ se selecciona independientemente entre:

(1) arilo;

(2) arilo sustituido;

(3) heteroarilo; y

(4) heteroarilo sustituido;

d) -OR₁, donde R₁ es como se ha definido anteriormente;

e) -R₂, donde R₂ se selecciona entre:

(1) hidrógeno;

(2) halógeno;

(3) alquilo C₁-C₁₂ que opcionalmente contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

(4) alquenilo C₂-C₁₂ que opcionalmente contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; y

(5) alquinilo C₂-C₁₂ que opcionalmente contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

f) -OR₂, donde R₂ es independientemente como se ha definido anteriormente;

g) -S(O)_nR₁₁, donde n = 0, 1 ó 2, y R₁₁ es independientemente hidrógeno, R₁ o R₂,

donde R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente;

h) $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

5 i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

j) $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

10 k) $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, donde cada uno de R_{14} y R_{15} es independientemente R_{11} , donde R_{11} es como se ha definido anteriormente; y

l) $-\text{NHR}_3$, donde R_3 es un grupo protector de amino;

15 B se selecciona entre:

a) hidrógeno;

b) deuterio;

20 c) halógeno;

d) $-\text{OH}$;

25 e) R_1 , donde R_1 es como se ha definido anteriormente;

f) R_2 , donde R_2 es como se ha definido anteriormente; y

g) $-\text{OR}_p$, donde R_p es como se ha definido anteriormente,

30 h) con la condición de que cuando B es halógeno, $-\text{OH}$ u $-\text{OR}_p$, A es R_1 o R_2 ;

o como alternativa, A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos se seleccionan entre:

35 a) $\text{C}=\text{O}$;

b) $\text{C}(\text{OR}_2)_2$, donde R_2 es como se ha definido anteriormente;

40 c) $\text{C}(\text{SR}_2)_2$, donde R_2 es como se ha definido anteriormente;

d) $\text{C}[-\text{O}(\text{CH}_2)_m]_2$, donde $m = 2$ ó 3 ;

e) $\text{C}[-\text{S}(\text{CH}_2)_m]_2$, donde m es como se ha definido anteriormente;

45 f) $\text{C}=\text{CHR}_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

g) $\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{R}_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

50 h) $\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{Ar}_1-\text{M}-\text{Ar}_2$, en la que

(1) $-\text{Ar}_1-$ es R_{31} , donde R_{31} se selecciona independientemente entre:

(a) R_1 , donde R_1 es como se ha definido anteriormente;

55 (b) alquilo C_1-C_{12} que opcionalmente contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

60 (c) alquenilo C_2-C_{12} que opcionalmente contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; o

65 (d) alquinilo C_2-C_{12} que opcionalmente contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

ES 2 339 647 T3

(2) -M- está ausente o se selecciona entre:

(a) -alquilo C_1-C_{12} que opcionalmente contiene:

0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; y

0-3 grupos seleccionados entre $-C=N-$, $-N=N$, $-C(O)-$;

(b) -alqueno C_2-C_{12} que opcionalmente contiene:

0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; y

0-3 grupos seleccionados entre $-C=N-$, $-N=N$, $-C(O)-$;

(c) -alquino C_2-C_{12} que opcionalmente contiene:

0-3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N;

0-3 grupos seleccionados entre $-C=N-$, $-N=N-$, $-C(O)-$;

(d) arilo sustituido;

(e) heteroarilo sustituido; o

(f) heterocicloalquilo sustituido; y

(3) -Ar₂ se selecciona entre:

(a) arilo;

(b) arilo sustituido;

(c) heteroarilo; o

(d) heteroarilo sustituido;

i) $C=NNHR_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

j) $C=NNHC(O)R_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

k) $C=NNHC(O)NHR_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

l) $C=NNHS(O)_2R_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

m) $C=NNHR_3$, donde R_3 es como se ha definido anteriormente;

n) $C=NR_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente; o

o) $C=N-N=CHR_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

uno de X e Y es hidrógeno y el otro se selecciona:

a) hidrógeno;

b) deuterio;

c) -OH;

d) $-OR_p$, donde R_p es como se ha definido anteriormente;

e) $-NR_4R_5$, donde cada uno de R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre:

(1) hidrógeno;

(2) alquilo C_1-C_{12} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; o

ES 2 339 647 T3

- (3) R_4 y R_5 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroalquílico de 3-10 miembros que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N; o

5 como alternativa, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos se seleccionan entre:

a) $C=O$;

b) $C=N-Q$, en la que Q se selecciona entre:

10

(1) $-R_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

(2) grupo protector de amino;

15

(3) $-C(O)R_{11}$, donde R_{11} es como se ha definido anteriormente;

(4) $-OR_6$, donde R_6 se selecciona independientemente entre:

20

(a) hidrógeno;

(b) $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$,

(c) $-CH_2O(CH_2O)_nCH_3$, donde n es como se ha definido anteriormente;

25

(d) -alquilo C_1-C_{12} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

(e) -cicloalquilo C_3-C_{12} ;

30

(f) $-C(O)$ -alquilo C_1-C_{12} ;

(g) $-C(O)$ -cicloalquilo C_3-C_{12} ;

35

(h) $-C(O)-R_1$, donde R_1 es como se ha definido anteriormente; o

(i) $-Si(R_a)(R_b)(R_c)$, en la que cada uno de R_a , R_b y R_c se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{12} , arilo y arilo sustituido; o

40

(5) $O-C(R_7)(R_8)-O-R_6$, donde R_6 es como se ha definido anteriormente, con la condición de que R_6 no es $C(O)$ -alquilo C_1-C_{12} , $C(O)$ -cicloalquilo C_3-C_{12} , o $C(O)-R_1$, y R_7 y R_8 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C_3-C_{12} o cada uno independientemente se selecciona entre:

(1) hidrógeno; o

45

(2) alquilo C_1-C_{12} ;

L se selecciona entre:

50

a) $-CH_3$;

b) $-CH_2CH_3$;

c) $-CH(OH)CH_3$;

55

d) alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

60

e) alqueno C_2-C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; o

f) alquino C_2-C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

65

W es $-NR_{20}R_{21}$, donde cada uno de R_{20} y R_{21} , se selecciona independientemente entre:

a) hidrógeno;

b) alquilo C_1-C_{12} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

c) alqueno C_2-C_{12} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

d) alquino C_2-C_{12} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; o

e) R_{20} y R_{21} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto heterocicloalquilo; o

Z se selecciona entre:

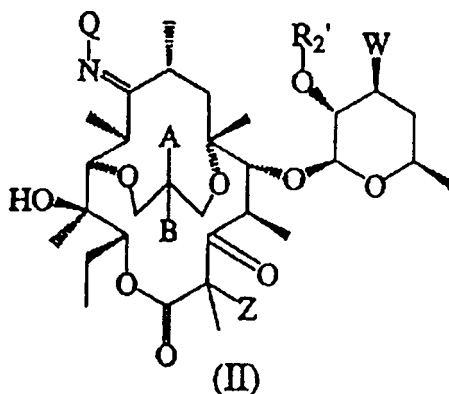
a) hidrógeno;

b) metilo; o

c) halógeno; y

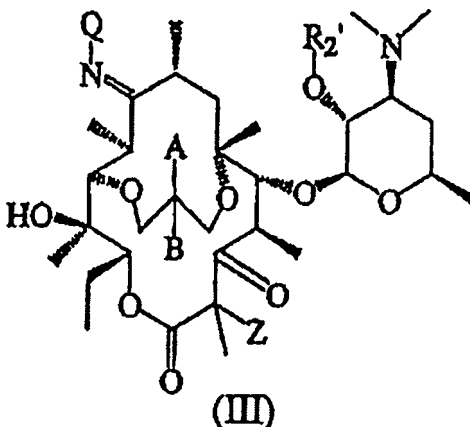
R_2' es hidrógeno o R_p , donde R_p es como se ha definido anteriormente.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está representado por la fórmula:



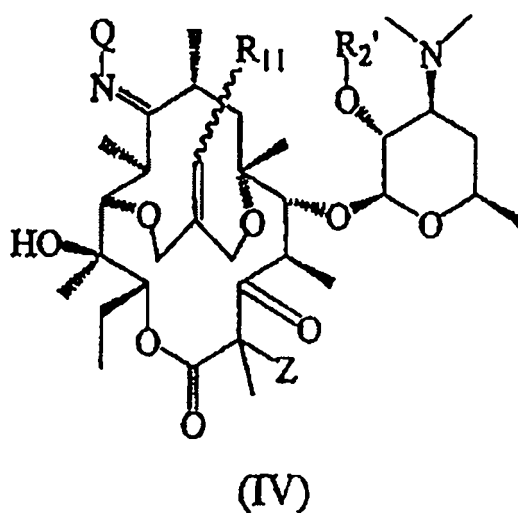
en la que A, B, R_2' , Q, W, y Z son como se han definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está representado por la fórmula



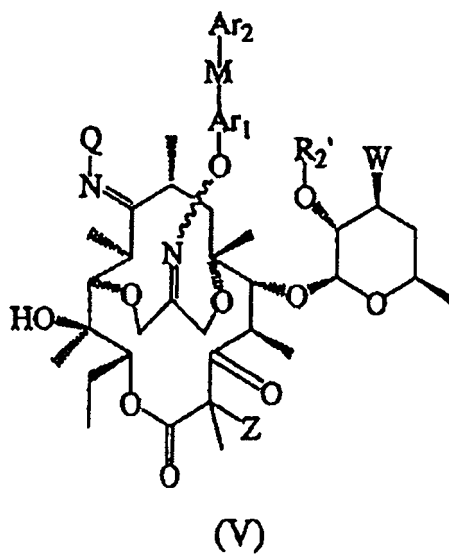
en la que A, B, R_2' , Q y Z son como se han definido en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está representado por la fórmula



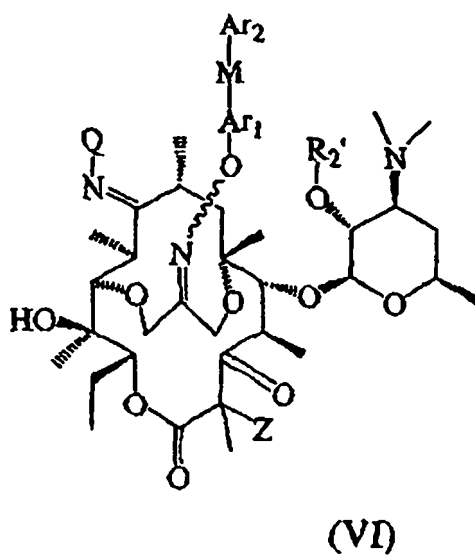
en la que R₁₁, R₂', Q y Z son como se han definido en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está representado por la fórmula



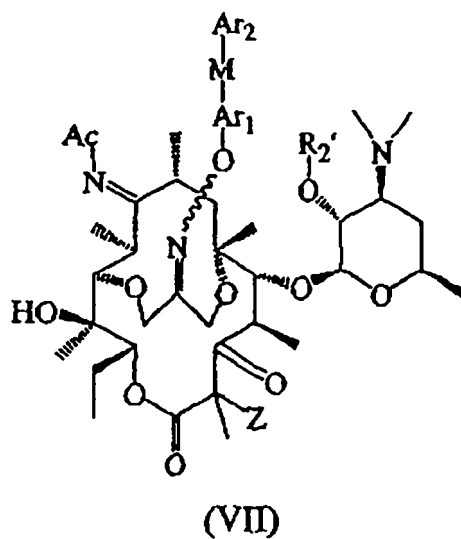
en la que Ar₁, Ar₂, R₂', M, Q, W y Z son como se han definido en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está representado por la fórmula



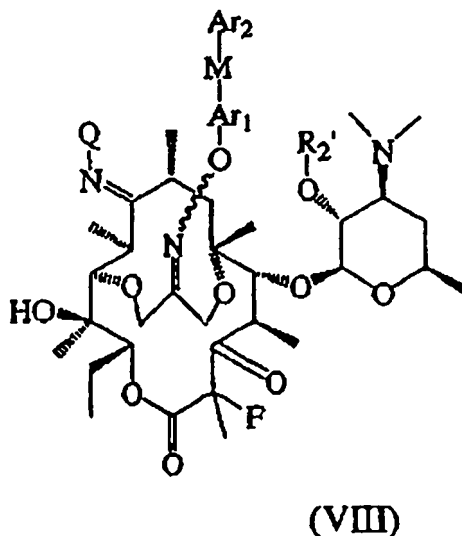
en la que Ar_1 , Ar_2 , R_2' , M , Q y Z son como se han definido en la reivindicación 1.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está representado por la fórmula



en la que Ar_1 , Ar_2 , R_2' , M y Z son como se han definido en la reivindicación 1.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está representado por la fórmula



en la que Ar_1 , Ar_2 , R_2' , M y Q son como se han definido en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:

(1) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=CH_2$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$, y $R_2' = Ac$;

(2) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=CH_2$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$;

(3) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=O$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$;

(4) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-O-CH_2-Ph$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$;

(5) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-O-CH_2-(3-piridilo)$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$;

(6) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-O-CH_2-(2-piridilo)$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$;

(7) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-O-CH_2-(3-quinolilo)$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$;

(8) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-O-CH_2-(2-quinolilo)$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$;

(9) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-O-(5-piridin-2-il)-2-il$ metilo, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$;

(10) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-O-(3-pirimidin-2-il)-2-il$ prop-2-il, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$;

(11) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-O-Ph$, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=N-Ac$, $L = CH_2CH_3$, $Z = H$ y $R_2' = H$;

ES 2 339 647 T3

- (12) Compuesto de fórmula I: A = NHCH₂-Ph, B = H, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H;
- (13) Compuesto de fórmula I: A = NHCH₂CH₂-Ph, B = H, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H;
- (14) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH₂, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂-O-CH₃, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = Ac;
- (15) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH₂, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂-O-CH₃, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H;
- (16) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂-O-CH₃, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H;
- (17) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=NOCH₂-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂-O-CH₃, L = CH₂CH₃, Z = H y R₂' = H;
- (18) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = Ac;
- (19) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH₂, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;
- (20) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;
- (21) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;
- (22) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH₂, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=NH, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;
- (23) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-O-CH₂-p-NO₂-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;
- (24) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-(CH₂)₂-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;
- (25) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-(CH₂)₃-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;
- (26) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-O-CH₂-CH=CH-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;
- (27) Compuesto de fórmula I: A es NH-(CH₂)₃-Ph, B es H, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;
- (28) Compuesto de fórmula I: A es NH-(CH₂)₄-Ph, B es H, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;
- (29) Compuesto de fórmula I: A es CH₂-CH=CH₂, B es OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;
- (30) Compuesto de fórmula I: A es CH₂-Ph, B es OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;
- (31) Compuesto de fórmula I: A es Ph, B es OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;

ES 2 339 647 T3

(33) Compuesto de fórmula I: A es $\text{CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$, B es OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac , L = CH_2CH_3 , Z = H, y $\text{R}_2' = \text{H}$;

(34) Compuesto de fórmula I: A es $(\text{CH}_2)_3\text{-Ph}$, B es OH, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac , $\text{L} = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{Z} = \text{H}$, y $\text{R}_2' = \text{H}$;

(35) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-CH=CH-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;

(36) Compuesto de fórmula I: A es $(\text{CH}_2)_3\text{-Ph}$, B es H, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son $\text{C}=\text{N-Ac}$, $\text{L} = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{Z} = \text{H}$, y $\text{R}_2' = \text{H}$;

(37) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-CH=CH-(3-piridilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;

(38) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-CH=CH-(3-quinolilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' H;

(39) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-(2-quinolilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₃' = H;

(40) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-(2-quinolilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-H, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;

30 (41) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-(4-bifenilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R, ' = H;

(42) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-(3-
35 bifenilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y
R, ' = H;

(43) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-(4-fenoxifenilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;

(44) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-Ph, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H;

45 (45) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=CH-(2-(2piridilo)-tiofen-5-ilo), X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = H, y R₂' = H; o

(46) Compuesto de fórmula I: A y B tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O, X e Y tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=N-Ac, L = CH₂CH₃, Z = F, y R₁' Ac.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula A, seleccionado entre los compuestos representados en la Tabla 10:

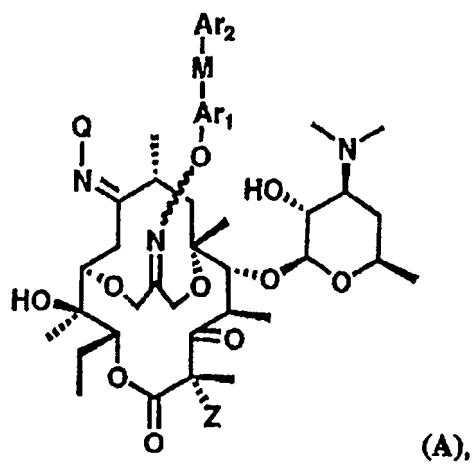
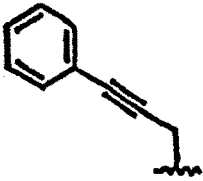
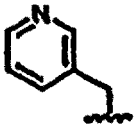
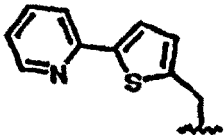
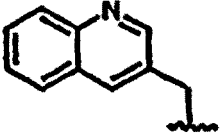
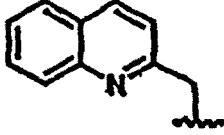
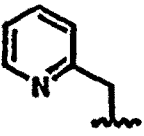
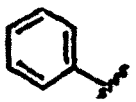
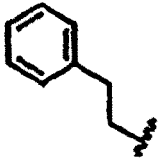
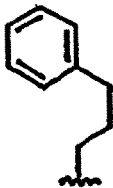
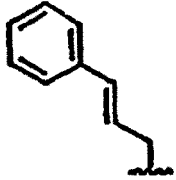
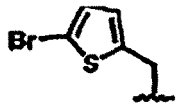
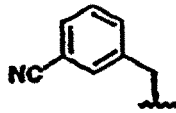
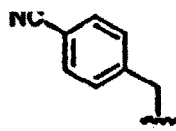
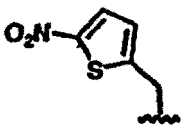
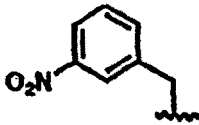
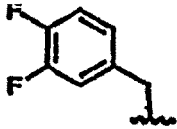
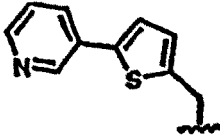
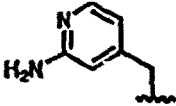
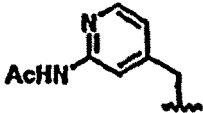
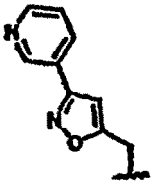
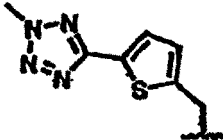


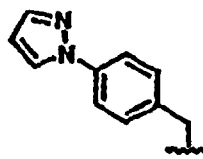
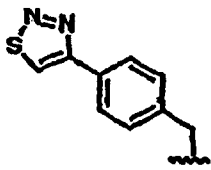
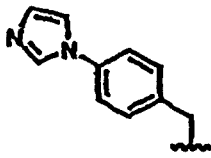
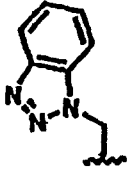
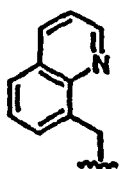
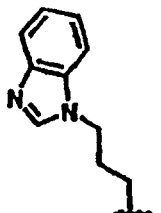
TABLA 10

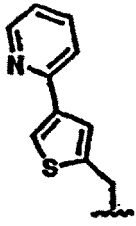
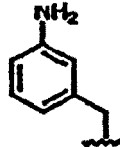
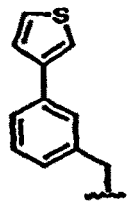
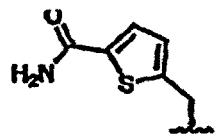
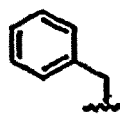
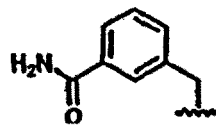
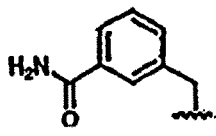
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(1) .	Ac		H
(2) .	Ac		H

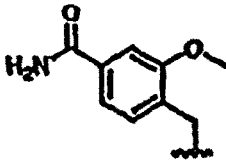
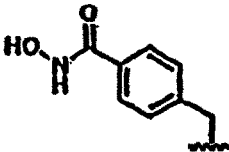
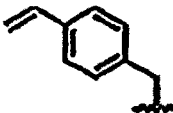
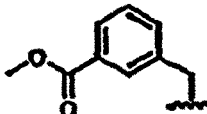
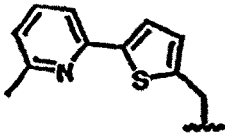
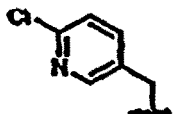
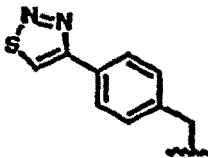
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(3) .	Ac		H
(4) .	Ac		H
(5) .	Ac		H
(6) .	Ac		H
(7) .	Ac		H
(8) .	Ac		H
(10) .	Ac		H

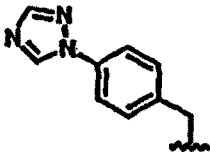
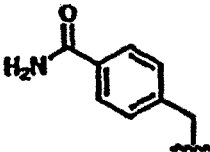
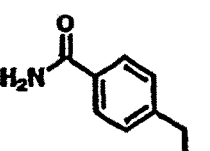
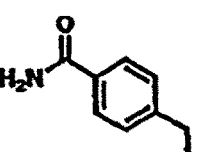
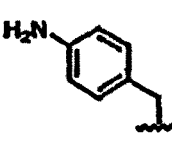
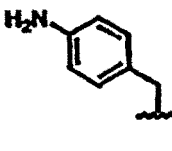
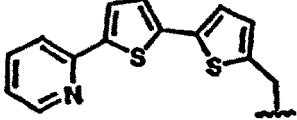
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(11).	Ac		H
(12).	Ac		H
(13).	Ac		H
(14).	Ac		H
(15).	Ac		H
(16).	Ac		H
(17).	Ac		H

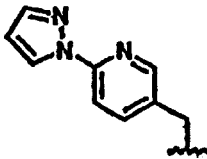
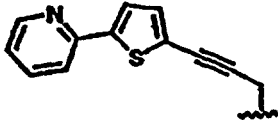
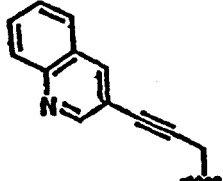
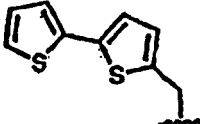
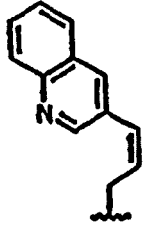
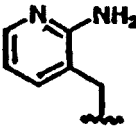
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(18) .	Ac		H
(19) .	Ac		H
(20) .	Ac		H
(21) .	Ac		H
(22) .	Ac		H
(23) .	Ac		H
(24) .	Ac		H

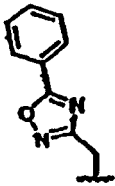
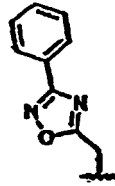
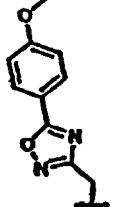
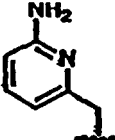
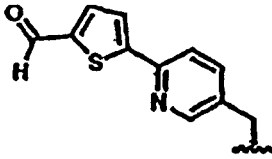
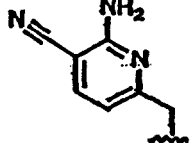
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(25) .	Ac		H
(26) .	Ac		H
(27) .	Ac		H
(28) .	Ac		H
(29) .	Ac		H
(30) .	Ac		H

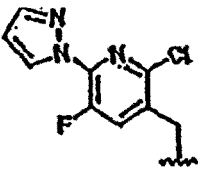
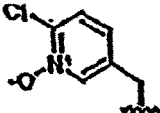
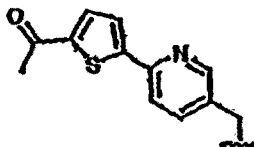
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(31) .	Ac		H
(32) .	Ac		H
(33) .	Ac		H
(34) .	Ac		F
(35) .	H		H
(36) .	Ac		H
(37) .	Ac		F

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(38) .	Ac		H
(39) .	Ac		H
(40) .	Ac		H
(41) .	Ac		H
(42) .	Ac		H
(43) .	Ac		H
(44) .	H		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(45) .	H		H
(46) .	OMe		H
(48) .	-OCH ₂ CN		H
(49) .	OCH ₂ CH ₂ OH		H
(50) .	H		H
(51) .	Ac		H
(52) .	Ac		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(53) .	Ac		H
(54) .	Ac		H
(55) .	Ac		H
(56) .	Ac		H
(57) .	Ac		H
(58) .	Ac		H
(59) .	Ac		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(60) .	Ac		H
(61) .	Ac		H
(62) .	Ac		H
(63) .	Ac		H
(64) .	Ac		H
(65) .	Ac		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(66) .	Ac		H
(67) .	Ac		H
(68) .	Ac		H

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula A1, seleccionado entre los compuestos representados en la Tabla 11:

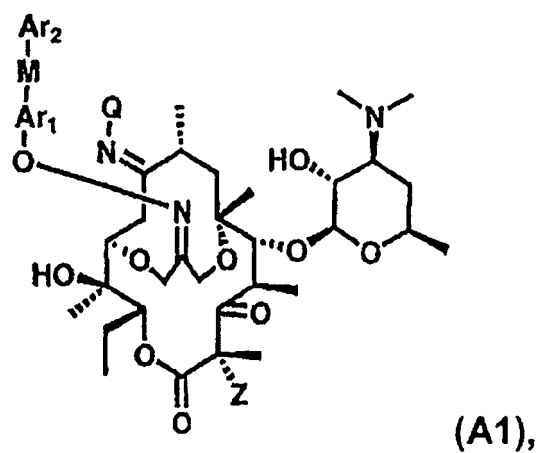
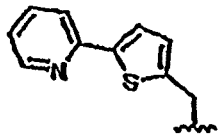
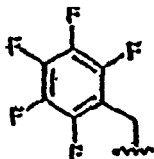
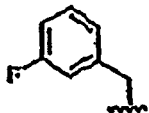
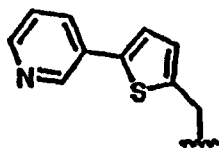
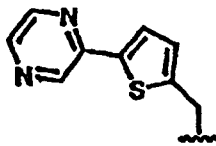
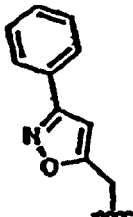
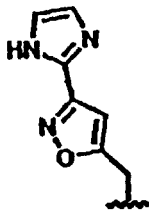
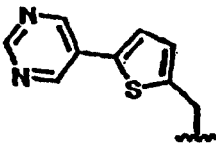
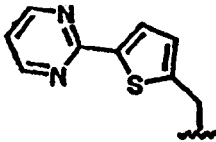
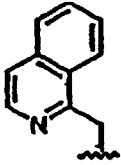
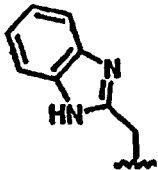
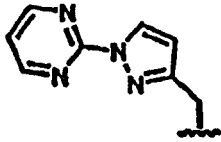
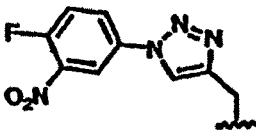
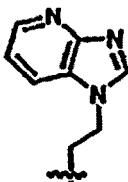
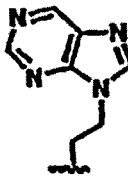
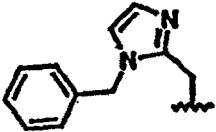
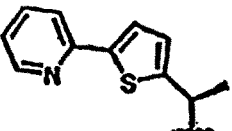
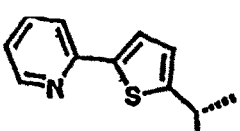
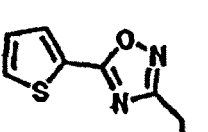
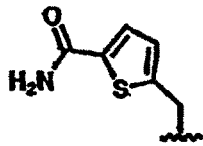
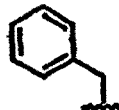
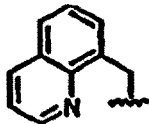
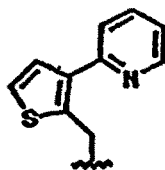
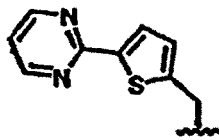
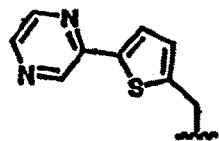
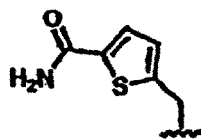


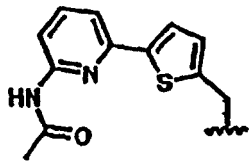
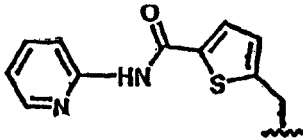
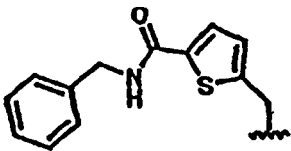
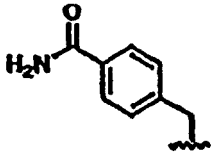
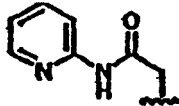
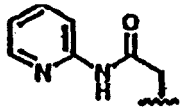
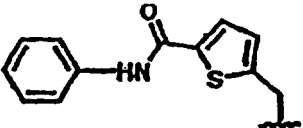
TABLA 11

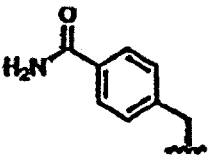
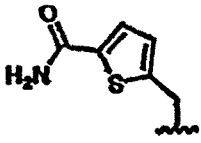
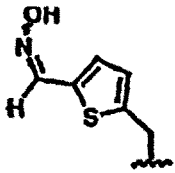
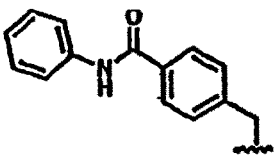
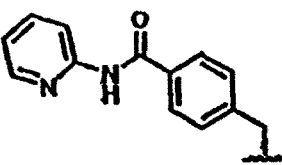
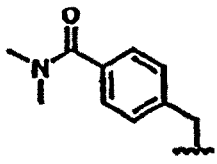
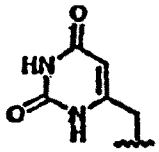
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(1) .	Ac		H
(2) .	Ac		H
(3) .	Ac		H
(4) .	Ac		H
(5) .	Ac		H
(6) .	Ac		H
(7) .	Ac		H

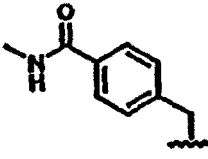
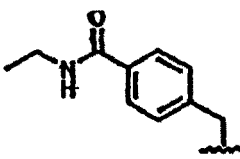
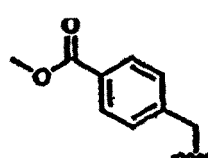
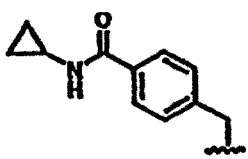
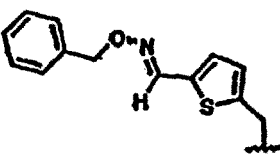
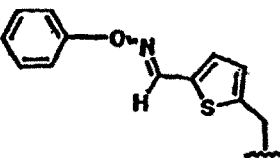
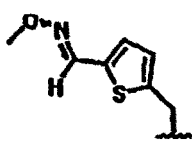
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(8) .	Ac		H
(9) .	Ac		H
(10) .	Ac		H
(11) .	Ac		H
(12) .	Ac		H
(13) .	Ac		H
(14) .	Ac		H

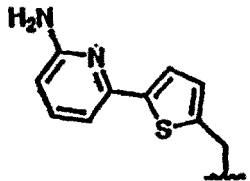
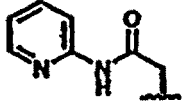
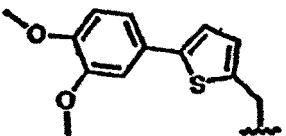
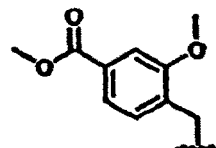
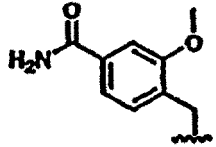
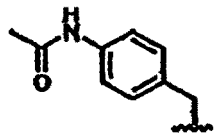
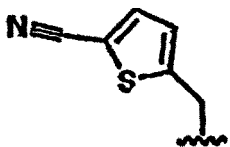
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(15).	Ac		H
(16).	Ac		H
(17).	Ac		H
(18).	Ac		H
(19).	Ac		H
(20).	Ac		H
(21).	Ac		H

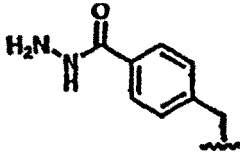
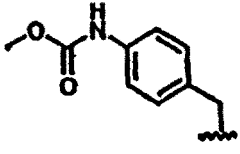
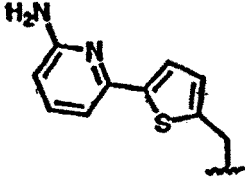
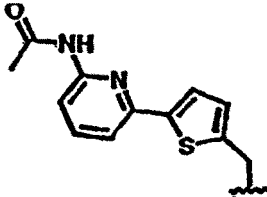
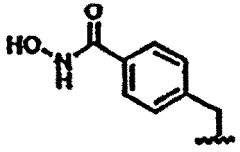
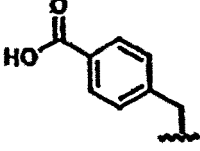
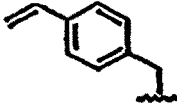
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(22) .	Ac		H
(23) .	Ac		H
(24) .	Ac		F
(25) .	Ac		H
(26) .	Ac		F
(27) .	Ac		F
(28) .	Ac		F

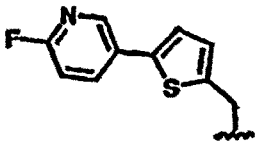
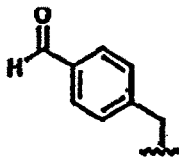
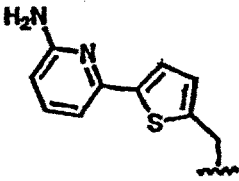
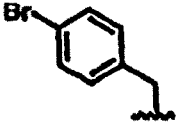
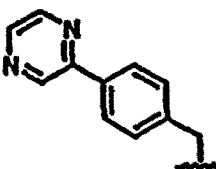
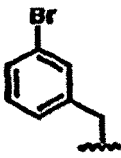
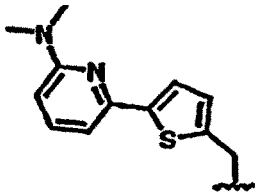
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(29) .	Ac		H
(30) .	Ac		H
(31) .	Ac		H
(32) .	Ac		H
(33) .	Ac		H
(34) .	Ac		F
(35) .	Ac		H

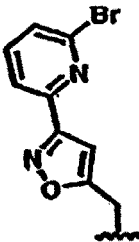
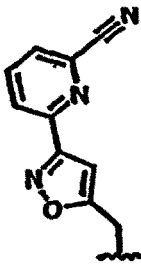
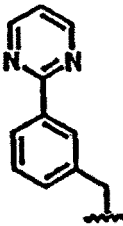
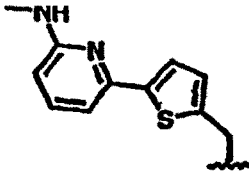
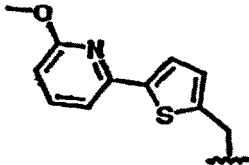
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(36) .	Ac		F
(37) .	Ac		H
(38) .	Ac		H
(39) .	Ac		H
(40) .	Ac		H
(41) .	Ac		H
(42) .	Ac		H

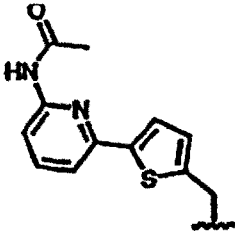
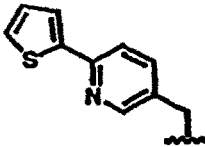
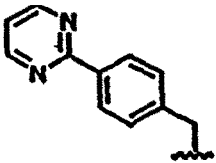
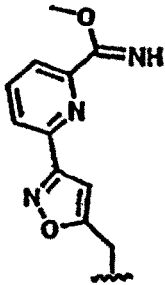
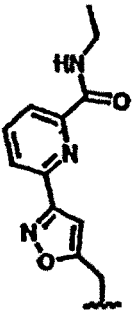
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(43) .	Ac		H
(44) .	Ac		H
(45) .	Ac		H
(46) .	Ac		H
(47) .	Ac		H
(48) .	Ac		H
(49) .	Ac		H

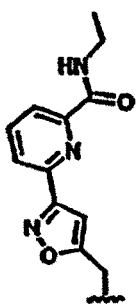
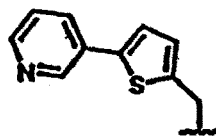
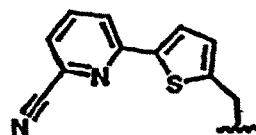
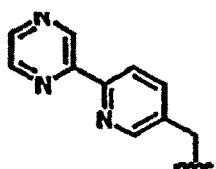
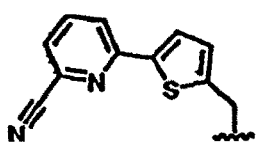
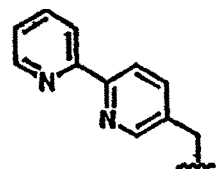
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(50) .	Ac		H
(51) .	Ac		H
(52) .	Ac		H
(53) .	Ac		H
(54) .	Ac		H
(55) .	Ac		H
(56) .	Ac		H

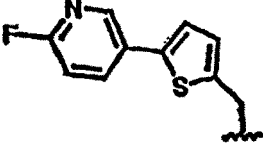
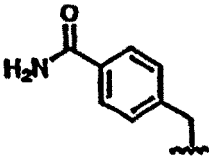
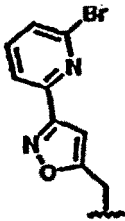
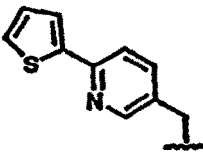
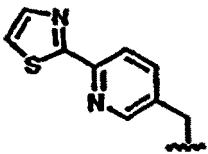
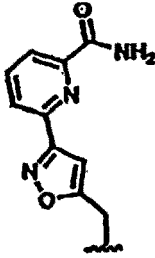
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(57) .	Ac		H
(58) .	Ac		H
(59) .	Ac		F
(60) .	Ac		F
(61) .	Ac		H
(62) .	Ac		H
(63) .	Ac		H

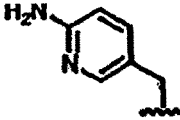
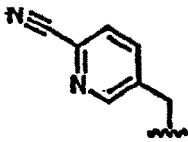
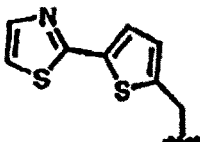
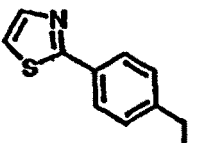
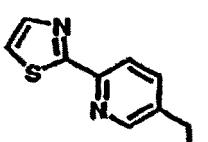
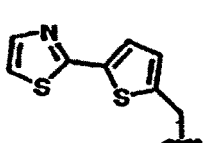
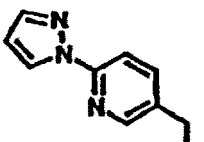
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(64) .	Ac		H
(65) .	Ac		H
(66) .	H		H
(67) .	Ac		H
(68) .	Ac		H
(69) .	Ac		H
(70) .	Ac		F

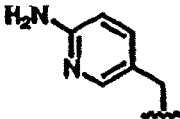
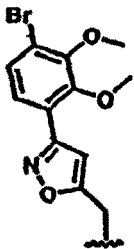
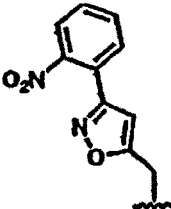
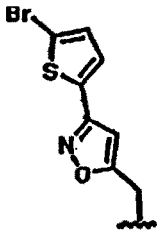
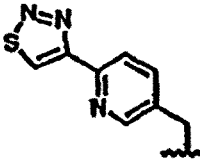
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(72) .	Ac		H
(73) .	Ac		H
(74) .	Ac		H
(75) .	Ac		F
(76) .	Ac		H

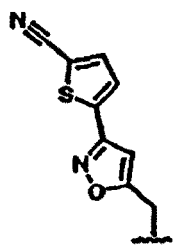
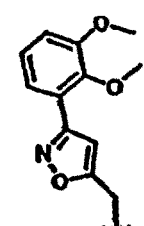
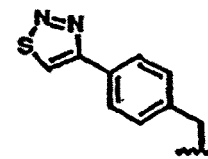
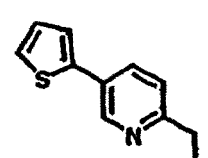
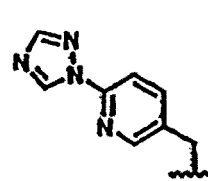
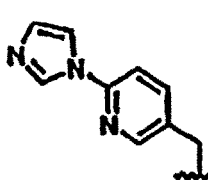
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(77) .	H		H
(78) .	Ac		H
(79) .	Ac		H
(80) .	H		H
(81) .	Ac		H

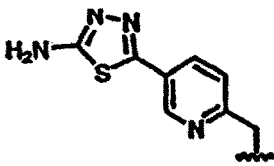
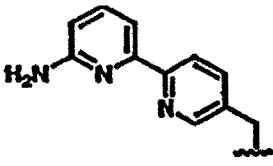
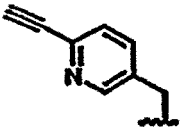
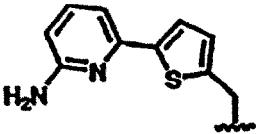
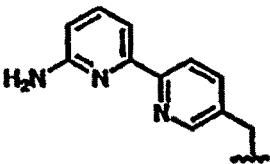
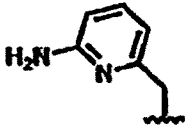
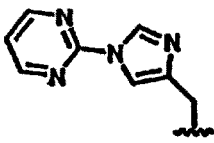
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(82) .	H		H
(83) .	H		H
(84) .	H		H
(85) .	Ac		H
(86) .	Ac		H
(87) .	Ac		H

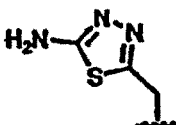
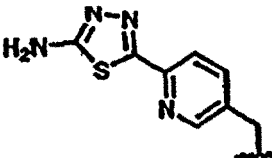
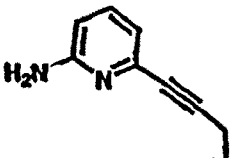
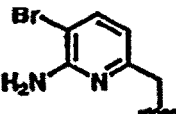
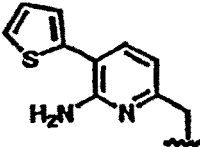
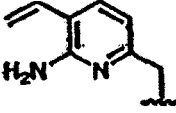
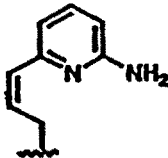
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(88) .	H		H
(89) .	H		H
(90) .	H		H
(91) .	Ac		H
(92) .	H		H
(93) .	Ac		H

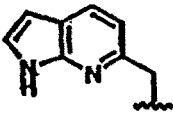
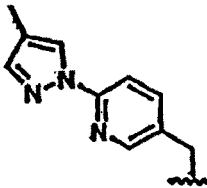
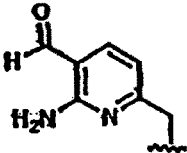
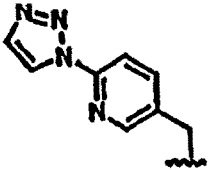
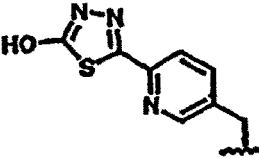
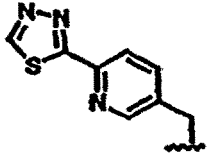
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(94) .	Ac		H
(95) .	Ac		H
(96) .	Ac		H
(97) .	Ac		F
(98) .	H		F
(99) .	H		H
(100) .	Ac		F

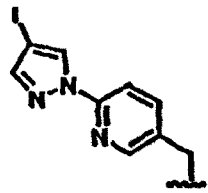
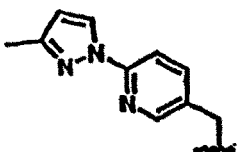
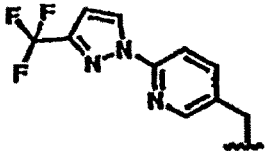
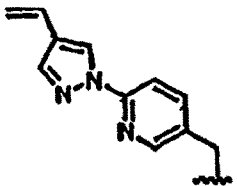
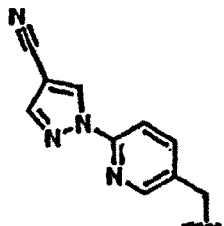
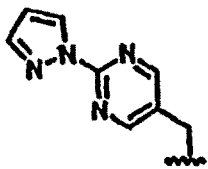
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(101).	Ac		F
(102).	Ac		H
(103).	Ac		H
(104).	Ac		H
(105).	Ac		F

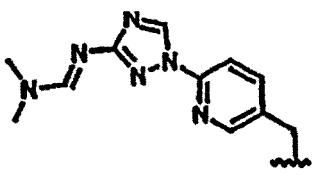
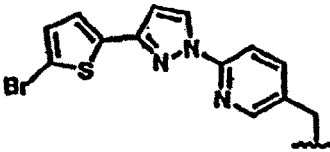
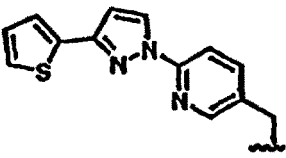
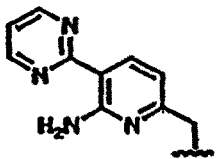
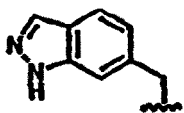
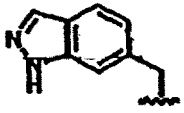
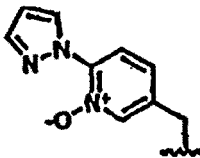
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(106).	Ac		H
(107).	Ac		H
(108).	Ac		H
(109).	Ac		H
(110).	Ac		H
(111).	Ac		H

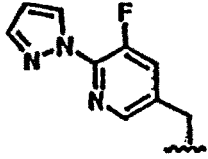
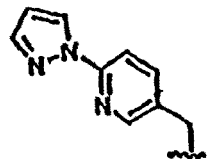
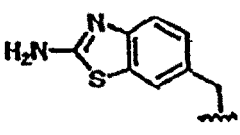
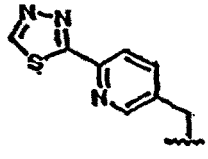
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(112).	Ac		H
(113).	Ac		H
(114).	Ac		H
(115).	H		F
(116).	H		H
(117).	Ac		H
(118).	Ac		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(119) .	Ac		H
(120) .	Ac		H
(121) .	Ac		H
(122) .	Ac		H
(123) .	Ac		H
(124) .	Ac		H
(125) .	Ac		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(126).	Ac		H
(127).	Ac		H
(128).	Ac		H
(129).	Ac		H
(130).	Ac		H
(131).	Ac		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(132) .	Ac		H
(133) .	Ac		H
(134) .	Ac		H
(135) .	Ac		H
(136) .	Ac		H
(137) .	Ac		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(138).	Ac		H
(139).	Ac		H
(140).	Ac		H
(141).	Ac		H
(142).	H		H
(143).	Ac		H
(144).	Ac		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(145) .	Ac		H
(146) .	-COCH ₂ CH ₃		H
(147) .	Ac		H
(148) .	Ac		H

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula A2, seleccionado entre los compuestos representados en la Tabla 12:

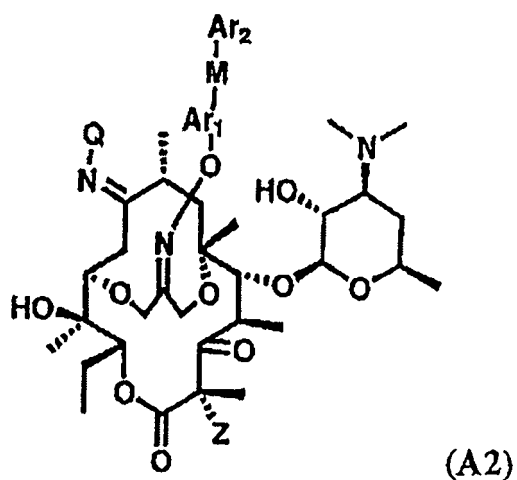
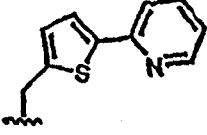
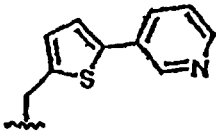
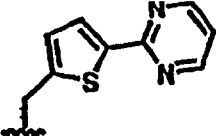
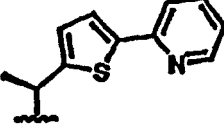
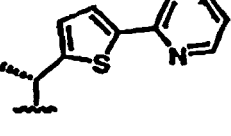
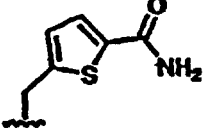
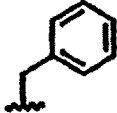
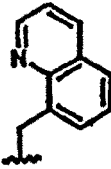
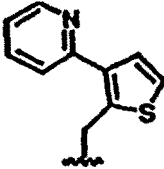
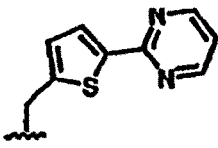
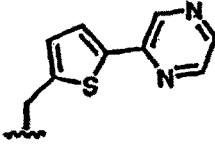
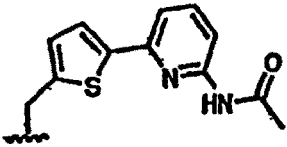
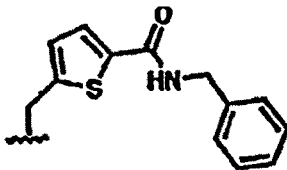
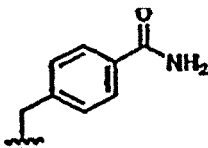
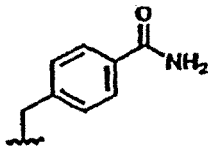
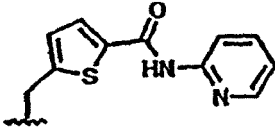
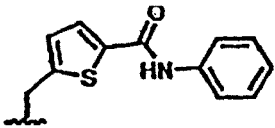
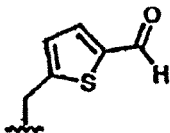
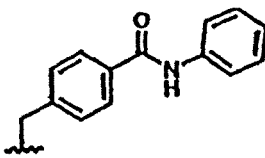
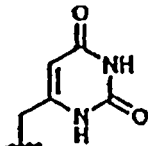
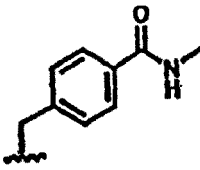
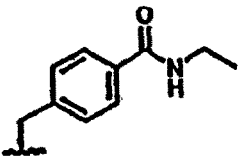
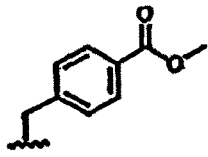
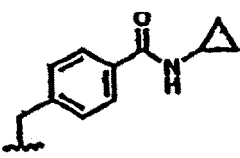
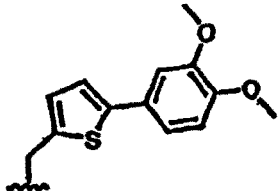
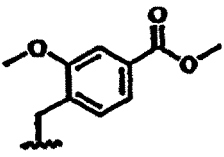
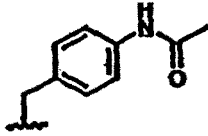


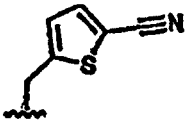
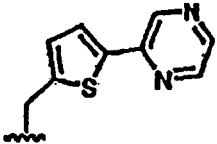
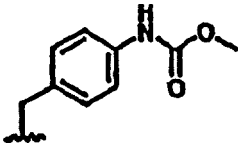
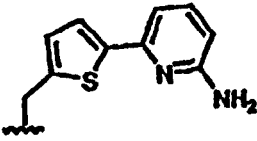
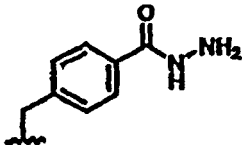
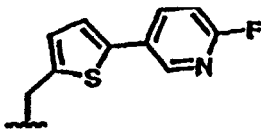
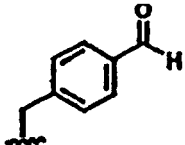
TABLA 12

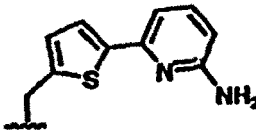
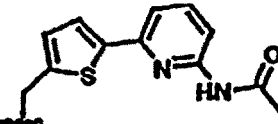
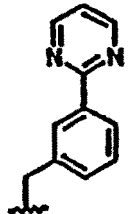
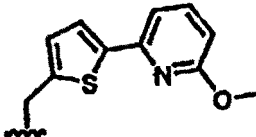
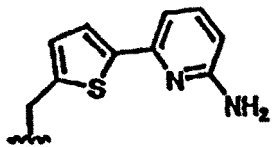
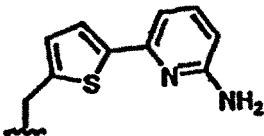
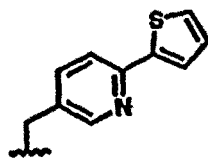
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(1) .	Ac		H
(2) .	Ac		H
(3) .	Ac		H
(4) .	Ac		H
(5) .	Ac		H
(6) .	Ac		H
(7) .	Ac		H

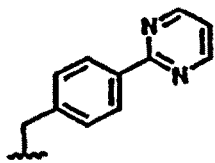
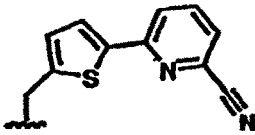
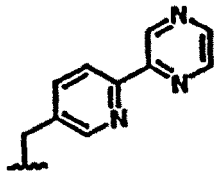
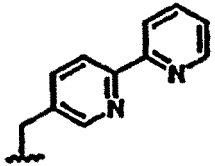
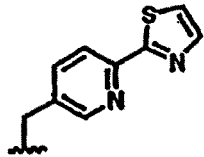
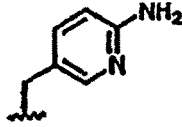
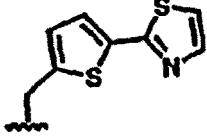
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(8) .	Ac		H
(9) .	Ac		F
(10) .	Ac		H
(11) .	Ac		F
(12) .	Ac		F
(13) .	Ac		H
(14) .	Ac		H

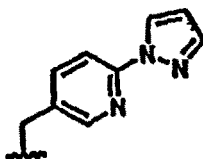
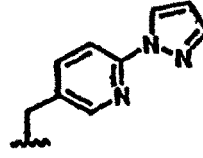
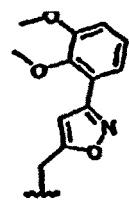
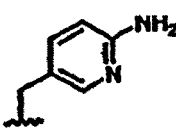
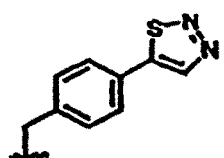
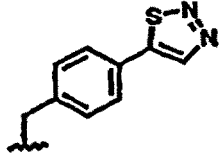
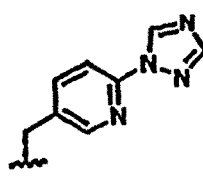
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(15) .	Ac		H
(16) .	Ac		F
(17) .	Ac		H
(18) .	Ac		H
(19) .	Ac		H
(20) .	Ac		H
(21) .	Ac		H

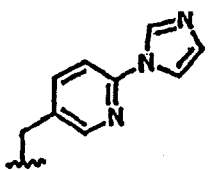
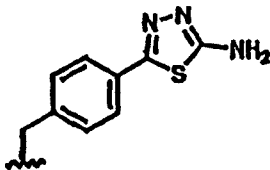
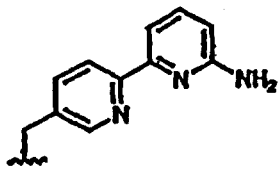
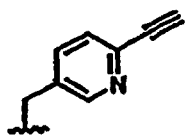
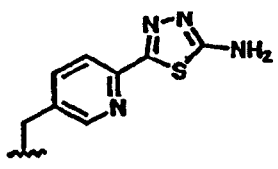
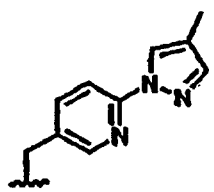
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(22) .	Ac		H
(23) .	Ac		H
(24) .	Ac		H
(25) .	Ac		H
(26) .	Ac		H
(27) .	Ac		H
(28) .	Ac		H

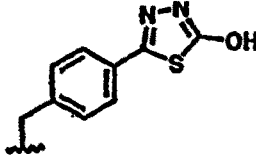
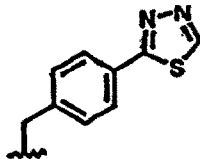
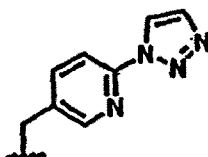
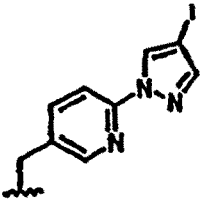
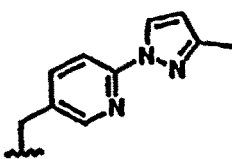
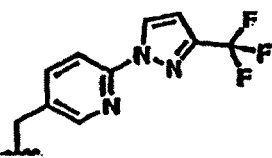
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(29) .	Ac		H
(30) .	Ac		H
(31) .	Ac		H
(32) .	Ac		F
(33) .	Ac		H
(34) .	Ac		H
(35) .	Ac		H

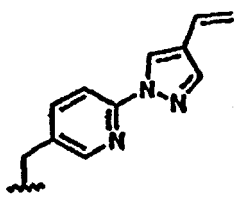
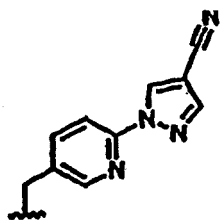
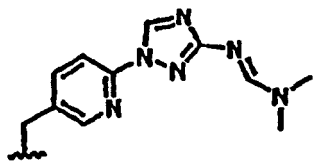
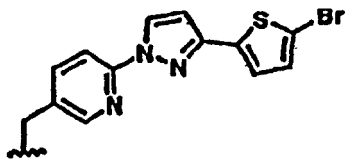
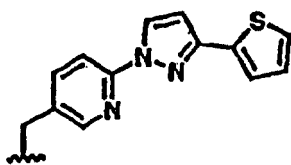
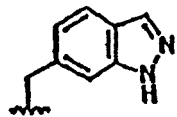
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(36) .	Ac		H
(37) .	H		H
(38) .	Ac		H
(39) .	Ac		H
(40) .	H		H
(41) .	H		F
(42) .	Ac		H

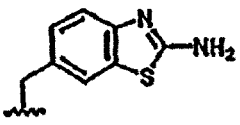
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(43) .	Ac		H
(44) .	Ac		H
(45) .	Ac		H
(46) .	Ac		H
(47) .	Ac		H
(48) .	Ac		H
(49) .	Ac		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(50) .	Ac		F
(51) .	Ac		H
(52) .	Ac		H
(53) .	Ac		F
(54) .	Ac		H
(55) .	Ac		F
(56) .	Ac		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(57) .	Ac		H
(58) .	Ac		H
(59) .	Ac		H
(60) .	Ac		H
(61) .	Ac		H
(62) .	Ac		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(63) .	Ac		H
(64) .	Ac		H
(65) .	Ac		H
(66) .	Ac		H
(67) .	Ac		H
(68) .	Ac		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(69) .	Ac		H
(70) .	Ac		H
(71) .	Ac		H
(72) .	Ac		H
(73) .	Ac		H
(74) .	H		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>-Ar₁-M-Ar₂</u>	<u>Z</u>
(75) .	Ac		H

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula B, seleccionado entre los compuestos representados en la Tabla 13:

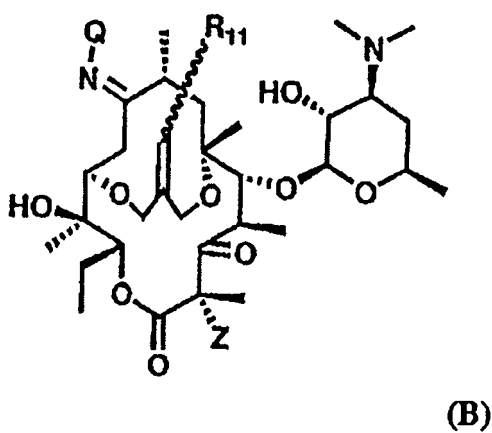
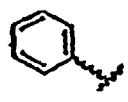
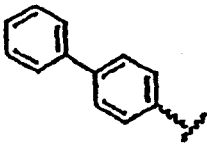
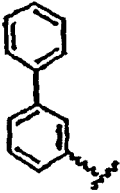
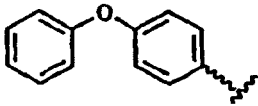
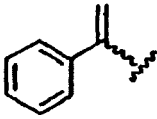
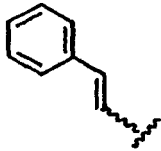
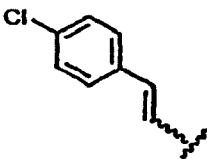
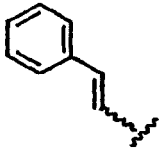
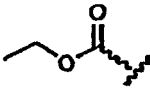


TABLA 13

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
(1)	H	H	H
(2)	MOM	H	H
(3)	MOM		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
(4)	Ac		H
(5)	Ac		H
(6)	Ac		H
(7)	Ac		H
(8)	Propionilo		H
(9)	Ac		H
(10)	-C(O)OMe		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
(11)	-C(O)NH ₂	H	H
(12)	Me	H	H
(13)	BOM	H	H
(14)	Ac		H
(15)	Ac		H

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula B1, seleccionado entre los compuestos representados en la Tabla 14:

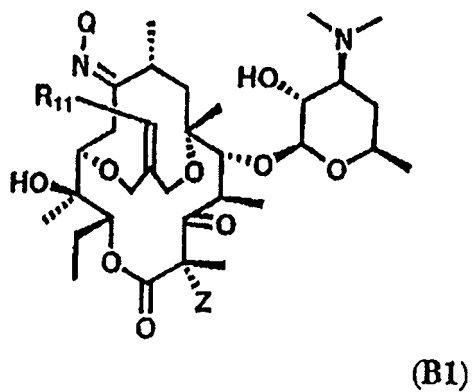
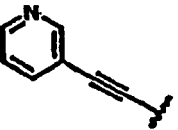
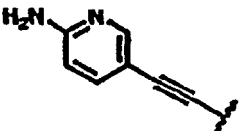
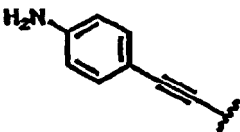
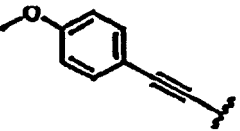
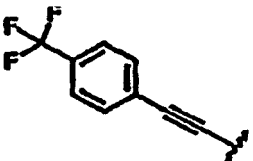
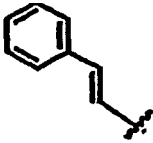
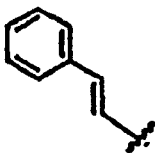
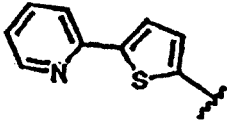
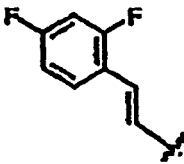
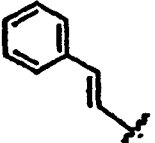
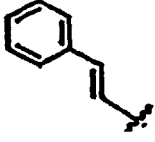
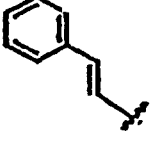
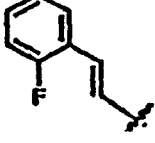
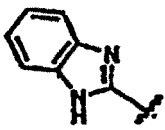
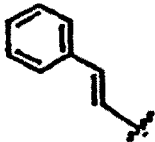
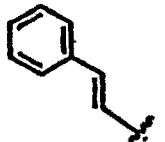
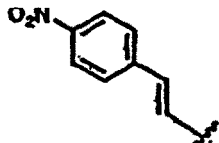
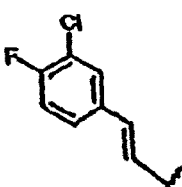
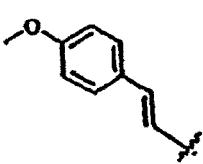
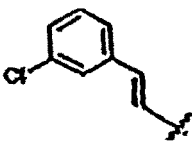


TABLA 14

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
(1) .	Ac		H
(2) .	Ac		H
(4) .	Ac		H
(5) .	Ac		H
(6) .	Ac		H
(7) .	Ac		H
(8) .	Ac		F

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
(9) .	Ac		H
(10) .	Ac		H
(11) .	Ac		H
(12) .	2- metoxiacetilo		H
(13) .	2-O-acil- acetilo		H
(14) .	2-Fmoc-acetilo		H
(15) .	Ac		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
(16).	Ac		H
(17).	2-hydroxiacetilo		H
(18).	2-aminoacetilo		H
(19).	Ac		H
(20).	Ac		H
(21).	Ac		H
(22).	Ac		H

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula B2, seleccionado entre los compuestos representados en la Tabla 15:

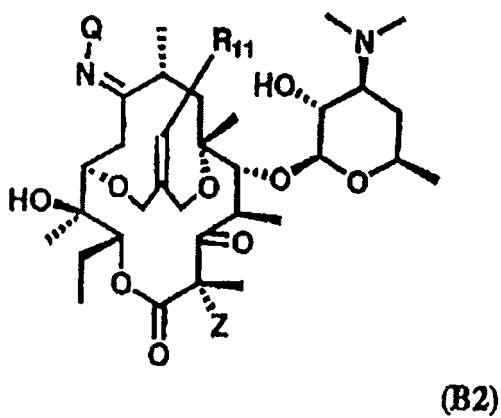
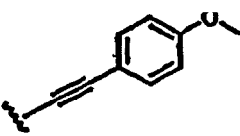
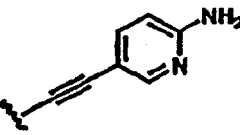
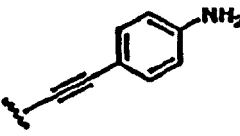
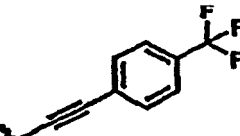
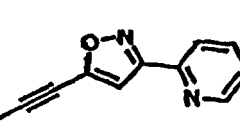


TABLA 15

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
(1) .	Ac		H
(2) .	Ac		H
(3) .	Ac		H
(4) .	Ac		H

<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
(5) .	Ac		H
(6) .	Ac		H
(7) .	Ac		H
(8) .	Ac		H
(9) .	Ac		H

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula C, seleccionado entre los compuestos representados en la Tabla 16:

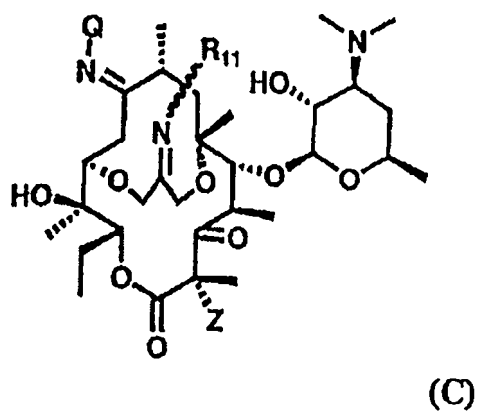
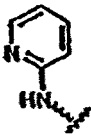
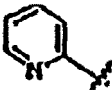
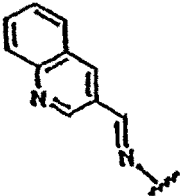
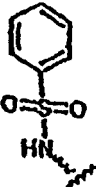
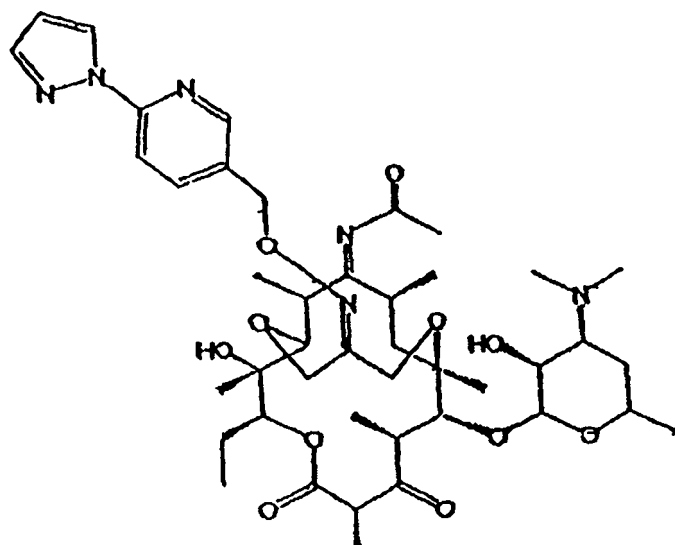


TABLA 16

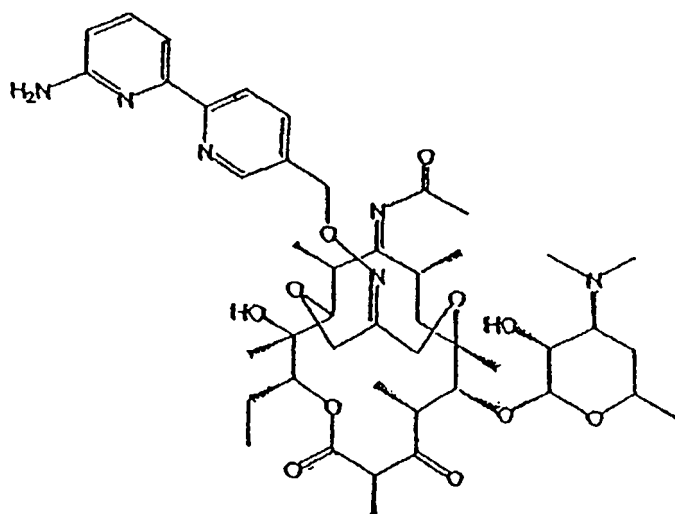
<u>Número</u>	<u>Q</u>	<u>R₁₁</u>	<u>Z</u>
(1)	Ac		H
(2)	Ac		H
(3)	Ac		H
(4)	Ac		H
(5)	Ac		H

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 ó 10, representado por la fórmula:



y sus sales, ésteres, mezclas racémicas y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

18. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 11, representado por la fórmula:



y sus sales, ésteres, mezclas racémicas y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde el compuesto es un sal farmacéuticamente aceptable.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde el compuesto es una base libre.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde el compuesto es un éster.

22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. La utilización del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la fabricación de un medicamento, para controlar una infección bacteriana en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento.

24. La utilización como se reivindica en la reivindicación 23, en donde el medicamento se puede administrar por vía oral, por vía parenteral, mediante inhalación de pulverización, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado.

25. La utilización como se reivindica en la reivindicación 23, en donde el medicamento es para administración oral o por inyección.

26. La utilización como se reivindica en la reivindicación 23, en donde el medicamento es para ser administrado a seres humanos.

27. La utilización como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en donde el medicamento se administra junto con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales.

28. La utilización como se reivindica en la reivindicación 27, en donde el agente terapéutico o profiláctico adicional se administra por separado, como parte de un régimen de dosificación múltiple o en forma de dosificación única.

29. La utilización como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, en donde el medicamento se utiliza para tratar una infección por protozoos o una infección bacteriana y trastornos relacionados con estas infecciones.

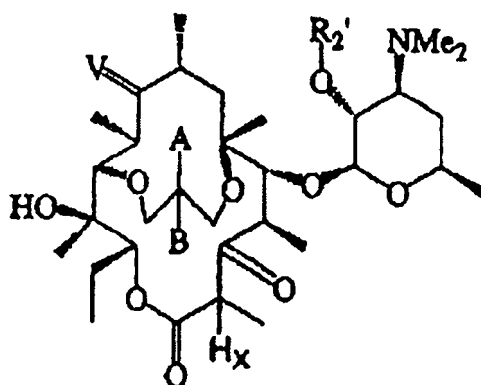
30. La utilización como se reivindica en la reivindicación 29, en donde la infección o el trastorno se selecciona entre el grupo conformado por neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, amigdalitis, y mastoiditis relacionadas con infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, o *Peptostreptococcus* spp. *Pseudomonas* spp.; faringitis, fiebre reumática, y glomerulonefritis relacionadas con infección por *Streptococcus pyogenes*, Grupos C y G de estreptococos, *Clostridium diphtheriae*, o *Actinobacillus haemolyticum*;

infecciones del tracto respiratorio relacionadas con infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*; infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, abscesos y osteomielitis, y fiebre puerperal relacionadas con infección por *Staphylococcus aureus*, estafilococos positivos a la coagulasa (es decir, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, etc.), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, grupos C-F de estreptococos (colonias mínimas de estreptococos), estreptococos viridans, *Corynebacterium* spp., *Clostridium* spp., o *Bartonella henselae*; infecciones del tracto urinario agudas no complicadas relacionadas con infección por *S. saprophyticus* o *Enterococcus* spp.; uretritis y cervicitis; y enfermedades transmitidas sexualmente relacionadas con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Nisseria gonorrhoeae*; enfermedades provocadas por toxinas relacionadas con infección por *S. aureus*, o Grupos A, S y C de estreptococos; úlceras relacionadas con infección por *Helicobacter pylori*; síndromes febriles sistémicos relacionados con infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis, y dacriocistitis relacionadas con infección por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, o *Listeria* spp.; enfermedad diseminada de *Mycobacterium avium* complex (MAC) relacionada con infección por *Mycobacterium avium*, o *Mycobacterium intracellulare*; gastroenteritis relacionada con infección por *Campylobacter jejuni*; protozoos intestinales relacionados con infección por *Cryptosporidium* spp.; infección odontogénica relacionada con infección por *Bordetella pertussis*; gangrena gaseosa relacionada con infección por *Clostridium perfringens* o *Bacteroides* spp.; infección de piel por *S. aureus*, *Propionibacterium acnes*; aterosclerosis relacionada con infección por *Helicobacter pylori* o *Chlamydia pneumoniae*.

31. La utilización como se reivindica en la reivindicación 30, en donde la infección o el trastorno es neumonía, otitis media, sinusitis, bronquitis, amigdalitis, *p. acnes* e infecciones de la piel y de los tejidos blandos.

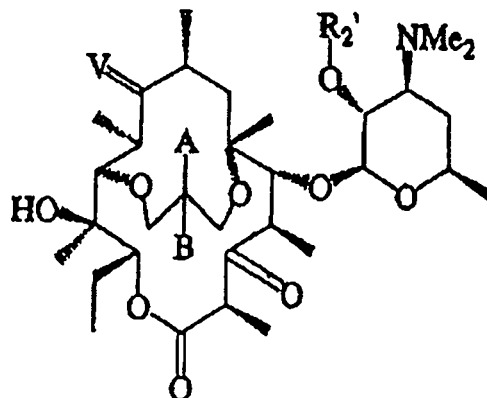
32. La utilización como se reivindica en la reivindicación 29, en donde la infección o el trastorno que el medicamento trata se selecciona del grupo conformado por enfermedad respiratoria bovina relacionada con infección por *P. haemolytica*, *P. multocida*, *Mycoplasma bovis*, o *Bordetella* spp.; enfermedad entérica de vacas relacionada con infección por *E. coli* o protozoos, mastitis en vacas lecheras relacionada con infección por *S. aureus*, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *Klebsiella* spp., *Corynebacterium*, o *Enterococcus* spp.; enfermedad respiratoria porcina relacionada con infección por *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida*, o *Mycoplasma* spp.; enfermedad entérica porcina relacionada con infecciones por *E. coli*, *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella* spp., o *Serpulina hyodysenteriae*; gomososis de pie de vacas relacionada con infección por *Fusobacterium* spp.; metritis de vacas relacionada con infección por *E. coli*; verrugas peludas de vacas relacionadas con infección por *Fusobacterium necrophorum* o *Bacteroides nodosus*; queratitis de vacas relacionada con infección por *Moraxella bovis*, aborto prematuro de vacas relacionado con infección por protozoos; infección del tracto urinario en perros y gatos relacionada con *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *Staphylococcus* negativos para la coagulasa o *P. multocida*; e infecciones dentales o de la boca en perros y gatos relacionadas con infección por *Alcaligenes* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacter* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Porphryomonas* spp., *Campylobacter* spp., *Actinomyces* spp., *Erysipelothrix* spp., *Rhodococcus* spp., *Trypanosoma* spp., *Plasmodium* spp., *Babesia* spp., *Toxoplasma* spp., *Pneumocystis* spp., *Leishmania* spp., y *Trichomonas* spp. o *Prevotella* spp.

33. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula



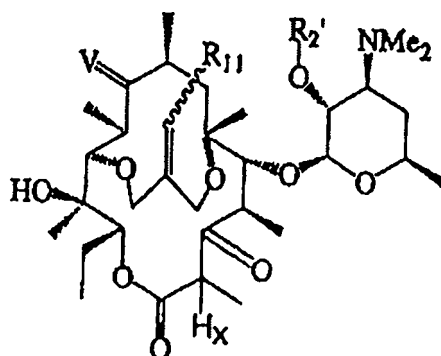
en la que V se selecciona entre: N-Q u O; Hx es halógeno o metilo; y A, B, Q, y R₂' son como se han definido en la reivindicación 1, que comprende la etapa de

(a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula



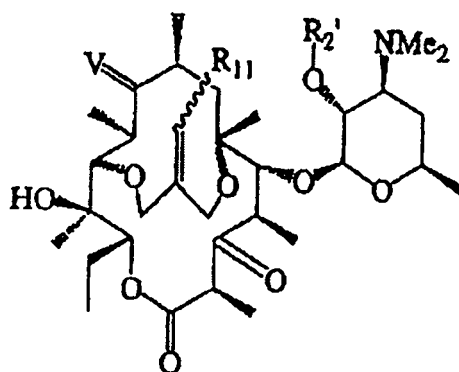
en la que A, B, V y R₂' son como se han definido anteriormente, con un agente de halogenación o agente de metilación en presencia de una base.

34. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula



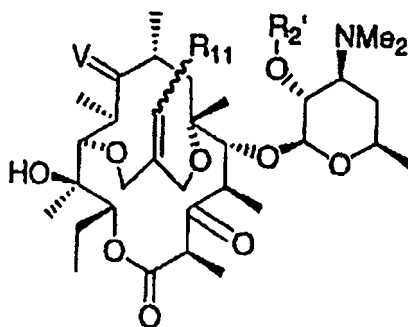
en la que V se selecciona entre: N-Q u O; Hx es halógeno o metilo; y Q, R₁₁ y R₂' son como se han definido en la reivindicación 1, que comprende la etapa de

(a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula



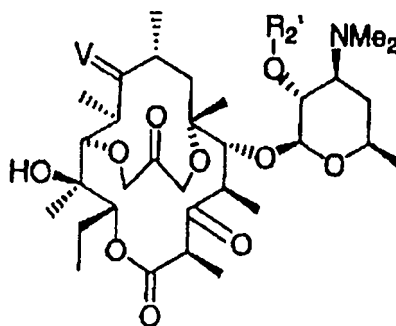
en la que V, R₁₁ y R₂' son como se han definido anteriormente, con un agente de halogenación en presencia de una base.

35. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula



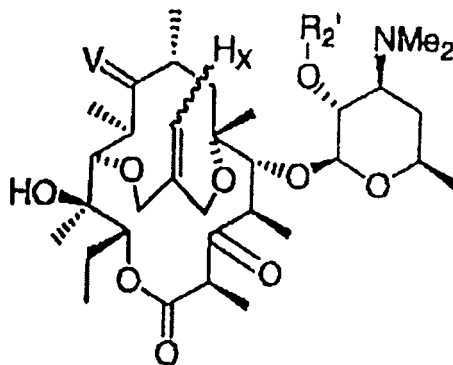
en la que V se selecciona entre N-Q u O; y R₁₁, Q y R₂' son como se han definido en la reivindicación 1, que comprende la etapa de

(a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula



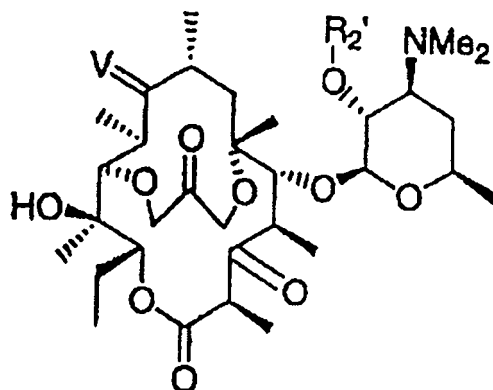
en la que V y R₂' son como se han definido anteriormente con un compuesto de fosfonio en presencia de una base.

36. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula



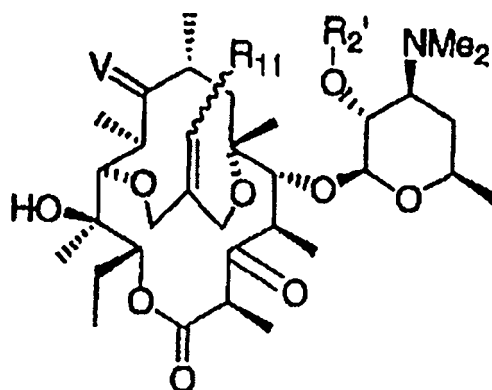
en la que V se selecciona entre N-Q u O; Hx es halógeno; y R_{11} , Q, y R_2' son como se han definido en la reivindicación 1, que comprende la etapa de:

(a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula



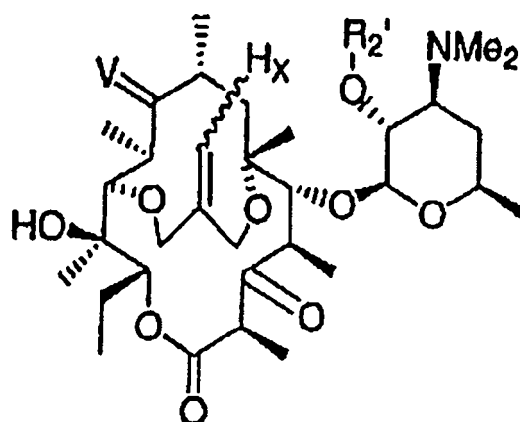
en la que V y R_2' son como se han definido anteriormente con una sal de fosfonio en presencia de una base.

37. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula



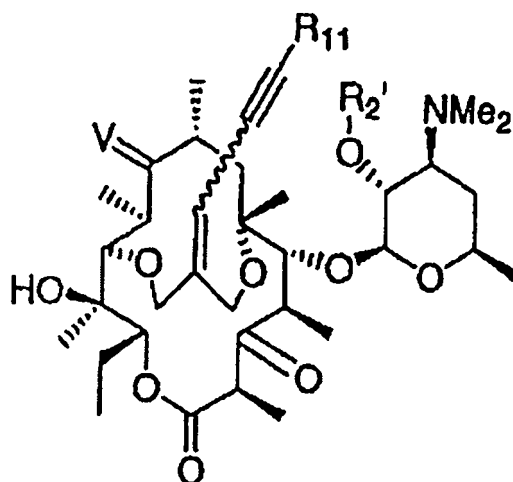
en la que V se selecciona entre N-Q u O; y R_{11} , Q, y R_2' son como se han definido en la reivindicación 1, que comprende la etapa de:

(a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula



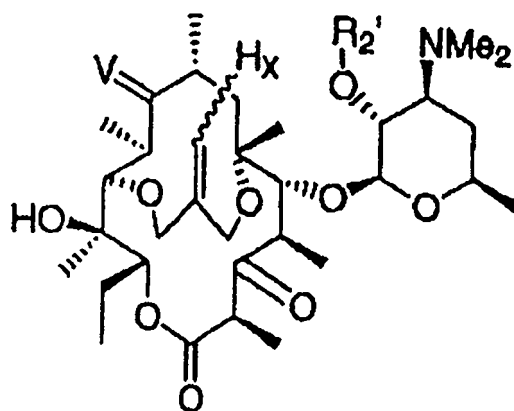
en la que Hx es halógeno y V y R_2' son como se han definido anteriormente, con un compuesto de organoboro u organoestaño en presencia de un catalizador de paladio y una base.

38. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula



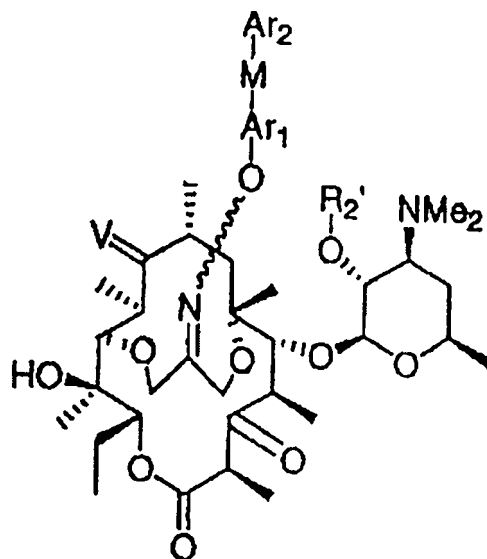
en la que V se selecciona entre N-Q u O; y R_{11} , Q, y R_2' son como se han definido en la reivindicación 1, que comprende la etapa de:

(a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula



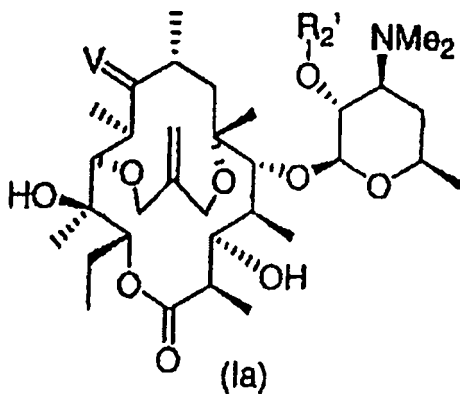
en la que Hx es halógeno y V y R_2' son como se han definido anteriormente, con un compuesto representado por la fórmula $H \equiv R_{11}$, en la que R_{11} es como se ha definido anteriormente, en presencia de un catalizador de paladio, un haluro de cobre y una amina.

39. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula



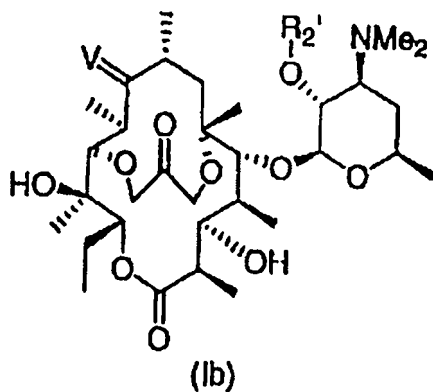
en la que V se selecciona entre N-Q u O; y Q, Ar₁, M, Ar₂ y R₂' son como se han definido en la reivindicación 1, que comprende la etapa de:

(a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (Ia)



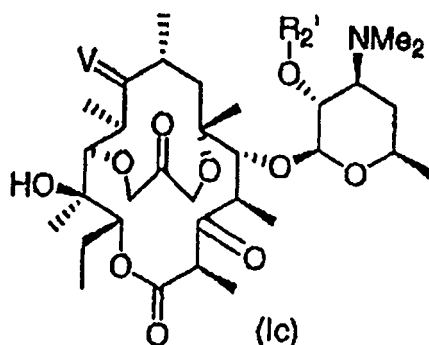
en la que V y R₂' son como se han definido anteriormente, con un reactivo o reactivos capaces de realizar escisión oxidativa;

(b) hacer reaccionar un compuesto de la etapa (a) representado por la fórmula (Ib)



en la que V y R₂' son como se han definido anteriormente, con un agente oxidante para proporcionar un compuesto 3-ceto;

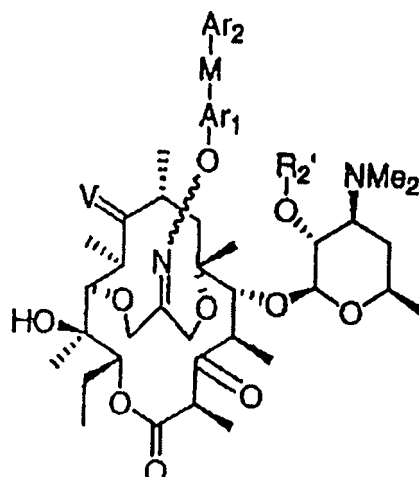
(c) hacer reaccionar un compuesto de la etapa (b) representado por la fórmula (Ic)



en la que V y R_2' son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula $Ar_2-M-Ar_1-O-NH_2$, en la que Ar_1 , Ar_2 , y M son como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de un ácido o una base; y

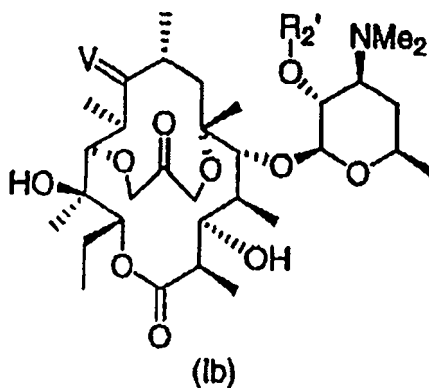
(d) desproteger opcionalmente el compuesto de la etapa (c).

40. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula



en la que V se selecciona entre N-Q u O; y Q, Ar_1 , M, Ar_2 y R_2' son como se han definido en la reivindicación 1, que comprende las etapas de

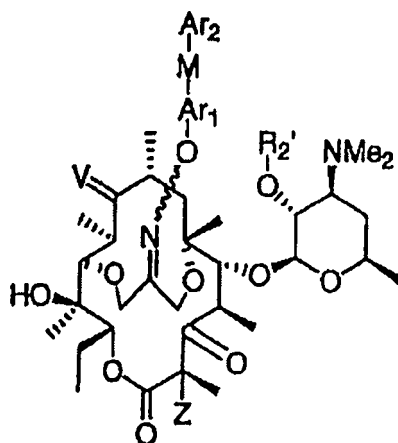
(a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (Ib)



en la que V y R_2' son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula $Ar_2-M-Ar_1-O-NH_2$, en la que Ar_1 , Ar_2 , y M son como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de un ácido o una base;

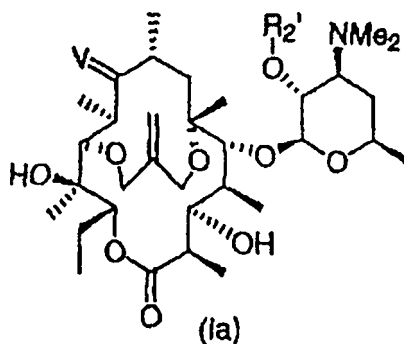
- (b) hacer reaccionar un compuesto de la etapa (a) con un agente oxidante para proporcionar un compuesto 3-ceto;
y
(c) desproteger opcionalmente el compuesto formado en la etapa (b).

41. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula



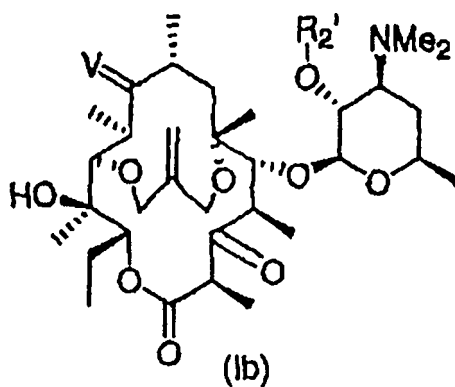
en la que V se selecciona entre N-Q u O; y Q, Ar₁, M, Ar₂, R₂' y Z son como se han definido en la reivindicación 1, que comprende las etapas de

- (a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (Ia)



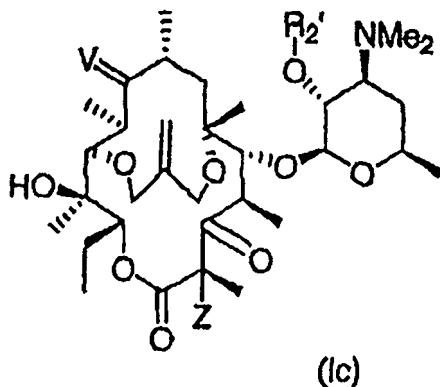
en la que V y R₂' son como se han definido anteriormente, con un agente oxidante para proporcionar un compuesto 3-ceto;

- (b) hacer reaccionar un compuesto de la etapa (a) representado por la fórmula (Ib)



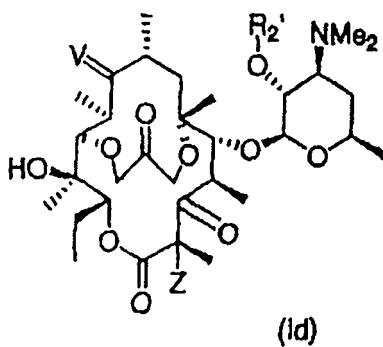
en la que V y R₂' son como se han definido anteriormente, con un agente de halogenación o un agente de metilación en presencia de una base;

(c) hacer reaccionar un compuesto de la etapa (b) representado por la fórmula (Ic)



en la que V, Z y R_2' son como se han definido anteriormente, con un reactivo o reactivos capaces de realizar escisión oxidativa;

(d) hacer reaccionar un compuesto de la etapa (c) representado por la fórmula (Id)



en la que V, Z y R_2' son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula $Ar_2-M-Ar_1-O-NH_2$, en la que Ar_1 , Ar_2 , y M son como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de un ácido o base; y

(e) desproteger opcionalmente un compuesto de la etapa (d).