

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 299**

51 Int. Cl.:

C07D 413/06	(2006.01)	C07D 271/113	(2006.01)
C07D 413/10	(2006.01)	A61K 31/4245	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	A61K 31/428	(2006.01)
C07D 417/06	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 491/107	(2006.01)		
C07D 498/04	(2006.01)		
C07D 498/08	(2006.01)		
C07D 249/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2017 PCT/JP2017/020166**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.12.2017 WO17209155**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2017 E 17806708 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2024 EP 3466934**

54 Título: **Compuestos de sulfonamida o sal de los mismos como inhibidores de ribonucleótido reductasa para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

31.05.2016 JP 2016109609

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.10.2024

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27, Kandanishiki-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**MIYAHARA, SEIJI;
UENO, HIROYUKI;
HARA, SHOKI y
OGINO, YOSHIO**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones:

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

ES 2 982 299 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de sulfonamida o sal de los mismos como inhibidores de ribonucleótido reductasa para el tratamiento del cáncer

La presente invención se refiere a un compuesto de sulfonamida novedoso que tiene una actividad inhibidora de ribonucleótido reductasa o a una sal del mismo, y a una composición farmacéutica que contiene el mismo como principio activo.

La ribonucleótido reductasa (a continuación en el presente documento también denominada RNR) está compuesta por un hetero-oligómero de una subunidad grande M1 y una subunidad pequeña M2, y se requiere la expresión de ambas para la actividad enzimática. RNR reconoce al ribonucleósido 5'-difosfato (a continuación en el presente documento también denominado NDP) como sustrato y cataliza una reacción de reducción para dar 2'-desoxirribonucleósido 5'-difosfato (a continuación en el presente documento también denominado dNDP). Dado que RNR es una enzima limitante de la velocidad en la ruta de síntesis de dNTP *de novo*, RNR desempeña un papel esencial en la síntesis y la reparación del ADN (documento no de patente 1).

La actividad enzimática de RNR está estrechamente relacionada con la proliferación celular, y se ha notificado que la actividad enzimática es particularmente alta en cáncer (documento no de patente 2). De hecho, en diversos tipos de tumores sólidos y cánceres hemáticos, se han notificado numerosas correlaciones con la sobreexpresión de M2, una subunidad de RNR, y su pronóstico (documentos no de patente 3 y 4). Además, se han notificado la inhibición del crecimiento celular mediante la inhibición de RNR y un efecto antitumoral *in vivo* en líneas celulares derivadas de varios tipos de cánceres y en modelos no clínicos (documentos no de patente 5 y 6), por lo que se sugiere fuertemente que RNR es una de las moléculas diana importantes para el tratamiento del cáncer.

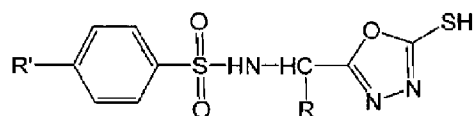
Convencionalmente, se sabe que la hidroxiaurea (a continuación en el presente documento también denominada HU) y la 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona (a continuación en el presente documento también denominada 3-AP) son compuestos que tienen una actividad inhibidora de RNR. Estos compuestos difieren en cuanto a estructura de los compuestos de sulfonamida de la presente invención. Aunque HU se ha usado clínicamente durante más de 30 años, su actividad inhibidora de RNR es muy débil y su efecto es limitado (documento no de patente 7). Además, la tolerancia al uso de HU también se considera un problema (documento no de patente 8). Mientras tanto, 3-AP tiene una estructura que tiene la capacidad de formar un quelato con iones metálicos, y se sabe que 3-AP forma un quelato principalmente con iones de hierro, inhibiendo de ese modo RNR (documento no de patente 9). Sin embargo, se ha sugerido que 3-AP tiene un efecto inespecífico con respecto a otras diversas proteínas que requieren iones de hierro, y se sabe que se producen efectos secundarios tales como hipoxia, disnea, metahemoglobinemia y similares en casos clínicos (documento no de patente 10).

En el documento EP1988083 se dan a conocer compuestos de N-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)metil)sulfonamida con actividad inhibidora contra el ácido esfingosin-1-fosfórico (S1P) y el receptor del gen de diferenciación endotelial tipo 1 (Edg-1) que los hacen útiles para el tratamiento del cáncer.

Por tanto, se ha deseado fuertemente desarrollar un inhibidor de RNR que tenga una mejor actividad inhibidora de RNR y una estructura que no forme un quelato con iones metálicos y sea útil para enfermedades asociadas con RNR, tales como tumores.

Mientras tanto, como compuesto que tiene una estructura de sulfonamida, el documento no de patente 11 da a conocer un compuesto (4a-e) que tiene la siguiente fórmula:

[Fórmula química 1]



(en la que R representa CH₂Ph y R' representa Me). Sin embargo, el compuesto (4a-e) es un producto intermedio de producción para la obtención de los derivados de 5-benciltio-1,3,4-oxadiazol como compuesto objetivo que tiene una actividad anti-VIH. El documento no de patente 11 no da a conocer la actividad fisiológica del compuesto (4a-e) y no sugiere ninguna actividad de inhibición de RNR ni efectos antitumorales del compuesto (4a-e).

Técnica anterior

[Documento no de patente 1] Annu. Rev. Biochem. 67, 71-98 (1998)

[Documento no de patente 2] J. Biol. Chem. 245, 5228-5233 (1970)

5 [Documento no de patente 3] Nat. Commun. 5, 3128 doi: 10.1038 / ncomms 4128 (2014)

[Documento no de patente 4] Clin. Sci. 124, 567-578 (2013)

[Documento no de patente 5] Expert. Opin. Ther. Targets 17, 1423-1437 (2013)

10

[Documento no de patente 6] Biochem. Pharmacol. 59, 983-991 (2000)

[Documento no de patente 7] Biochem. Pharmacol. 78, 1178-1185 (2009)

15 [Documento no de patente 8] Cancer Res. 54, 3686-3691 (1994)

[Documento no de patente 9] Pharmacol. Rev. 57, 547-583 (2005)

[Documento no de patente 10] Future Oncol. 8, 145-150 (2012)

20

[Documento no de patente 11] J. Enzym. Inhib. Med. Chem. 26, 5, 668-680 (2011)

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso que inhiba RNR de manera selectiva y fuerte y sea útil como agente antitumoral y agente terapéutico para otras enfermedades que implican RNR.

25

Como resultado de extensos estudios para resolver los problemas mencionados anteriormente, los inventores de la presente invención han hallado que un grupo de compuestos que tienen una estructura de sulfonamida representada por la siguiente fórmula (I) tiene una excelente actividad inhibidora de RNR, y es útil como agente antitumoral, etc., y completaron la presente invención. El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

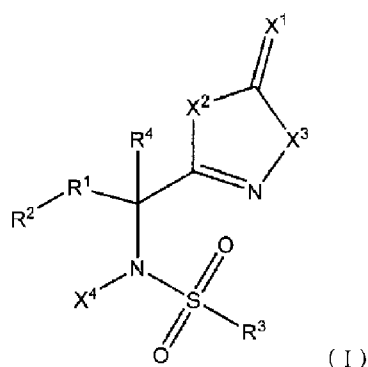
30

La presente invención proporciona lo siguiente: [1] a [33].

[1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):

35

[Fórmula química 2]



40 [En la fórmula,

X¹ representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

X² representa un átomo de oxígeno o -NH-;

45

X³ representa -NH- o un átomo de oxígeno;

X⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;

50 R¹ representa -C(R¹¹)(R¹²)- o -C(=CH₂)-;

R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C1-C6, o se toman junto con los átomos de carbono a los que se unen R¹¹ y R¹² para formar un anillo hidrocarbonado saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono;

en la que R^2 no está sustituido o está sustituido con R^{21} , y cuando R^2 tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con R_z ;

R^{21} representa: un átomo de halógeno; un grupo aminocarbonilo; un grupo ciano; un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con R_x ; un grupo cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con R_x ; un grupo alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido con R_x ; un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 opcionalmente sustituido con R_y ; o un grupo heterocíclico insaturado de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con R_z ;

R_x representa un átomo de halógeno o un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14;

R_y representa un átomo de halógeno o un grupo alcoxilo C1-C6;

R_z representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno o un grupo carbonilo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno;

R^3 representa un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5-10 miembros;

en la que R^3 no está sustituido o está sustituido con R^{31} , y cuando R^3 tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, el sustituyente puede condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con R_c ;

R^{31} representa: un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo carboxilo; un grupo tioamida; un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con R_a ; un grupo amino opcionalmente sustituido con R_a ; un grupo cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con R_b ; un grupo alcoxilo C1-C6 opcionalmente sustituido con R_b ; un grupo alcóxicarbonilo C2-C7; un grupo acilo C1-C14 opcionalmente sustituido con R_b ; un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 opcionalmente sustituido con R_b ; un grupo heterocíclico insaturado de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con R_c ; un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con R_d y R_e ; o $-S(=O)_2R_f$;

R_a representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo acilo C1-C14, un grupo aciloxilo C1-C14, un grupo alquinilo C2-C6 o un grupo alcoxi C1-C6-alcoxilo C1-C6;

R_b representa un átomo de halógeno, un grupo amino o un grupo alcoxilo C1-C6;

R_c representa: un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo amino; un grupo oxo; un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo haloalquilo C1-C6; un grupo acilo C1-C14; un grupo acilamino C1-C14; un grupo aciloxilo C1-C14; o un grupo aralquiloxilo C7-C13;

R_d y R_e son iguales o diferentes y representan: un átomo de hidrógeno; un grupo hidroxilo; un grupo aralquiloxilo C7-C13; o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; alternativamente se combinan con el átomo de nitrógeno que es adyacente a R_d y R_e para formar un grupo de anillo heterocíclico de 4-10 miembros saturado o insaturado opcionalmente sustituido con un grupo amino, un grupo de anillo espiroheterocíclico o un grupo de anillo heterocíclico en puente; y

R_f representa un grupo amino, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo heterocíclico saturado de 4-10 miembros; y

R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;

con la condición de que X^1 es un átomo de oxígeno cuando X^2 representa un átomo de oxígeno, X^3 representa $-NH-$, X^4 representa un átomo de hidrógeno, R^1 representa $-CH_2-$, R_2 representa un grupo fenilo, R^3 representa un grupo 4-metilfenilo y R^4 representa un átomo de hidrógeno,

o una sal del mismo.

La invención contempla además un medicamento que comprende el compuesto o una sal del mismo según la invención.

Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del

mismo según la invención y un portador farmacéuticamente aceptable, y a un agente antitumoral que comprende el compuesto o una sal del mismo según la invención como principio activo.

Además, la invención se refiere a un agente antitumoral para administración oral que comprende el compuesto o una sal según la invención como principio activo.

Según la presente invención, se proporcionan los compuestos de sulfonamida novedosos representados por la fórmula (I) anterior o sales de los mismos útiles como de inhibidores RNR.

Los compuestos de la presente invención o una sal de los mismos tienen una excelente actividad de inhibición de RNR y muestran un efecto inhibidor del crecimiento para líneas celulares de cáncer. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención o una sal de los mismos son útiles como agente antitumoral y agente terapéutico para otras enfermedades en las que está implicada RNR.

15 Dibujos

[FIGURA 1] Es un diagrama que ilustra la variación diaria del volumen tumoral relativo (a continuación en el presente documento también denominado "VTR") con el compuesto según la presente invención.

[FIGURA 2] Es un diagrama que muestra la variación diaria del VTR con el compuesto según la presente invención.

[FIGURA 3] Es un diagrama que muestra la variación diaria del VTR con el compuesto según la presente invención.

[FIGURA 4] Es un diagrama que muestra la variación diaria del VTR con el compuesto según la presente invención.

Descripción

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) son compuestos que tienen una estructura de sulfonamida, y son compuestos novedosos que no se describen en la bibliografía de la técnica anterior descritos a continuación en el presente documento.

"CA-CB", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que tiene un número de carbonos de A-B en la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, "grupo alquilo C1-C6" representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término "A-B miembros" indica que el número de átomos que constituyen el anillo (miembros de anillo) es A-B. Por ejemplo, "grupo heterocíclico insaturado de 5-10 miembros" significa un grupo heterocíclico insaturado cuyos miembros de anillo son 5-10.

"Sustituyente", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo tioamida, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquino C2-C6, un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6-alcoxilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo haloalcoxilo C1-C6, un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14, un grupo heterocíclico insaturado, un grupo heterocíclico saturado, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, un grupo carbonilo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, un grupo acilo C1-C14, un grupo aclamino C1-C14, un grupo alcocixarbonilo C2-C7, un grupo aciloxilo C1-C14, un grupo aralquioxilo C7-C13, y similares.

"Átomo de halógeno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

"Grupo alquilo C1-C6", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo hexilo, y similares.

"Grupo alquino C2-C6", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificado insaturado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace, por ejemplo, grupo etinilo, grupo 1- ó 2-propinilo, grupo 1-, 2- ó 3-butinilo, grupo 1-metil-2-propinilo, y similares.

"Grupo cicloalquilo C3-C6", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, y similares.

"Grupo alcoxilo C1-C6", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo oxilo al que se une un

grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo n-butoxilo, un grupo isobutoxilo, un grupo terc-butoxilo, un grupo pentiloxilo, un grupo isopentiloxilo, un grupo hexiloxilo, y similares.

“Grupo alcoxi C1-C6-alcoxilo C1-C6”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxilo C1-C6 en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxilo C1-C6 se sustituye por un grupo alcoxilo C1-C6, por ejemplo, un grupo metoximetoxilo, un grupo metoxietoxilo, un grupo metoxipropoxilo, un grupo etoximetoxilo, un grupo etoxietoxilo, un grupo propoximetoxilo, y similares.

“Grupo haloalquilo C1-C6”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C1-C6 en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un átomo de halógeno, por ejemplo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo 1,1,1-trifluoroetilo, un grupo monofluoro-n-propilo, un grupo perfluoro-n-propilo, un grupo perfluoroisopropilo, y similares.

“Grupo hidrocarbonado aromático C6-C14”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antraceno, un grupo fenantrilo, un grupo fluorenilo, y similares.

“Grupo heterocíclico insaturado”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocíclico insaturado monocíclico o policíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (preferiblemente de 1 a 4, más preferiblemente de 1 a 3). El grupo heterocíclico insaturado incluye un grupo heterocíclico completamente insaturado (un grupo heterocíclico completamente insaturado) y un grupo heterocíclico parcialmente insaturado (un grupo heterocíclico parcialmente insaturado).

Un grupo heterocíclico completamente insaturado incluye, por ejemplo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo furanilo (un grupo furilo), un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiofenilo (un grupo tienilo), un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piridinilo (un grupo piridilo), un grupo pirimidinilo (un grupo pirimidilo), un grupo pirazinilo (un grupo pirazilo), un grupo piridazinilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo (un grupo benzopirazol), un grupo bencimidazolilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo azaindolilo, un grupo pirrolopiridinilo, un grupo imidazopiridinilo, un grupo pirazolopiridinilo, un grupo triazolopiridinilo, un grupo pirrolopirimidinilo, un grupo imidazopirimidinilo, un grupo pirazolopirimidinilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiofenilo (un grupo benzotienilo), un grupo benzotiazolilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzofuranilo (un grupo benzofurilo), un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo, un grupo quinoxalilo, y similares.

Un grupo heterocíclico parcialmente insaturado incluye, por ejemplo, un grupo dihidropiranilo, un grupo dihidrotriazolilo, un grupo dihidrofuranilo, un grupo dihidrooxadiazolilo, un grupo dihidroquinolilo, un grupo dihidroquinazolinilo, un grupo indolinilo, un grupo tetrahidroisoquinolilo, un grupo metilendioxifenilo, un grupo etilendioxifenilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo dihidrobenzoxazolilo, un grupo dihidropiridooxazinilo, y similares.

“Grupo heterocíclico saturado”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocíclico completamente saturado monocíclico o policíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (preferiblemente de 1 a 4, más preferiblemente de 1 a 3), e incluye, por ejemplo, un grupo azetidino, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo hexametileno, un grupo morfolino, un grupo tiomorfolino, un grupo homopiperazinilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrotiofenilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo oxazolidinilo, y similares.

“Grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocíclico saturado que tiene uno o más átomos de nitrógeno, que opcionalmente incluye un heteroátomo distinto de un átomo de nitrógeno, e incluye, por ejemplo, un grupo morfolino.

“Grupo carbonilo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carbonilo al que se une un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, e incluye, por ejemplo, un grupo morfolinocarbonilo.

“Grupo acilo C1-C14”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carbonilo al que se une un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 o un grupo heterocíclico insaturado, e incluye, por ejemplo: un grupo formilo; un grupo (alquil C1-C6)carbonilo tal como un grupo acetilo, un grupo propanoilo, un grupo butanoilo; un grupo (cicloalquil C3-C6)carbonilo tal como un grupo ciclopropanoilo, un grupo ciclobutanoilo; o un grupo (aril C6-C13)carbonilo tal como un grupo benzoilo, un grupo

naftilcarbonilo, un grupo fluorenilcarbonilo.

“Grupo acilamino C1-C14”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino en el que uno o dos átomos de hidrógeno se sustituyen por un grupo acilo C1-C14, e incluye, por ejemplo, un grupo acetilamino, un grupo propanoilamino, un grupo butanoilamino, un grupo ciclopropanoilamino.

“Grupo alcoxicarbonilo C2-C7”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carbonilo al que se une un grupo alcoxilo C1-C6, e incluye, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo n-propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo n-butoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, y similares.

“Grupo aciloxilo C1-C14”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a, por ejemplo, un grupo formiloxilo; un grupo (alquil C1-C6)carboniloxilo tal como un grupo metilcarboniloxilo, un grupo etilcarboniloxilo, un grupo n-propilcarboniloxilo, un grupo isopropilcarboniloxilo, un grupo n-butilcarboniloxilo, un grupo isobutilcarboniloxilo, un grupo terc-butilcarboniloxilo, un grupo n-pentilcarboniloxilo, un grupo isopentilcarboniloxilo, un grupo hexilcarboniloxilo, y similares; un grupo (cicloalquil C3-C6)carboniloxilo tal como un grupo ciclopropanoiloxilo, un grupo ciclobutanoiloxilo, y similares; un grupo (aril C6-C13)carboniloxilo tal como un grupo fenilcarboniloxilo, un grupo naftilcarboniloxilo, un grupo fluorenilcarboniloxilo, y similares.

“Grupo aralquiloxilo C7-C13”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquiloxilo en el que un átomo de hidrógeno se sustituye por un grupo arilo, e incluye, por ejemplo, un grupo benciloxilo, un grupo fenetiloxilo, un grupo naftilmetiloxilo, un grupo fluorenilmetiloxilo, y similares.

“Anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico o policíclico, e incluye, por ejemplo, un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclohexano, un anillo de cicloheptano, un anillo de ciclooctano, un anillo de ciclobuteno, un anillo de ciclopenteno, un anillo de ciclohexeno, un anillo de ciclohepteno, un anillo de ciclooctadieno, y similares.

“Anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico o policíclico que tiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, e incluye, por ejemplo, un anillo de oxirano, un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de imidazolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina, un anillo de morfolina, un anillo de tetrahidrofurano, un anillo de tetrahidropirano, un anillo de dioxano, un anillo de tetrahidrotiofeno, un anillo de dihidropirano, un anillo de dihidrofurano, y similares.

“Grupo espiroheterocíclico”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo espiroheterocíclico saturado o insaturado que tiene un átomo de carbono espiro y un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, e incluye, por ejemplo, un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo, un grupo 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo, y similares.

“Grupo heterocíclico en puente”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocíclico en puente que tiene más de un anillo, que tiene dos carbonos de cabeza de puente y un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, e incluye, por ejemplo, un grupo 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, un grupo 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, y similares.

En los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente memoria descriptiva, X¹ es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. X¹ es preferiblemente un átomo de oxígeno.

En los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente memoria descriptiva, X² es un átomo de oxígeno o -NH-. X² es preferiblemente un átomo de oxígeno.

En los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente memoria descriptiva, X³ es -NH- o un átomo de oxígeno. X³ es preferiblemente -NH-.

En los compuestos de la fórmula (I), X⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6.

El “grupo alquilo C1-C6” representado por X⁴ es preferiblemente un grupo alquilo C1-C3, más preferiblemente un grupo metilo.

X⁴ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

En los compuestos de la fórmula (I), R¹ es, -C(R¹¹)(R¹²)- o -C(=CH₂)-.

En -C(R¹¹)(R¹²)-, R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes, y son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C1-C6, alternativamente se toman junto con los átomos de carbono a los que

se unen para formar un anillo hidrocarbonado saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono.

El "átomo de halógeno" representado por R^{11} y R^{12} es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, más preferiblemente un átomo de flúor.

5

El "grupo alquilo C1-C6" indicado en R^{11} y R^{12} es preferiblemente un grupo alquilo C1-C3, más preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo, más preferiblemente un grupo metilo.

10

El "anillo hidrocarbonado saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono", que se forma combinando R^{11} y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que se unen, es preferiblemente un anillo hidrocarbonado saturado monocíclico de 3 a 6 átomos de carbono, y más preferiblemente un anillo de ciclopropano.

15

Preferiblemente, R^{11} es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C1-C6 y R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C1-C6, alternativamente R^{11} y R^{12} se toman junto con los átomos de carbono a los que se unen para formar un anillo hidrocarbonado saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Más preferiblemente, R^{11} es un grupo alquilo C1-C6 y R^{12} es un átomo de hidrógeno, y más preferiblemente R^{11} es un grupo metilo y R^{12} es un átomo de hidrógeno.

20

R^1 es preferiblemente $-C(R^{11})(R^{12})-$, R^{11} es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C1-C6 y R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C1-C6, alternativamente R^{11} y R^{12} se toman junto con los átomos de carbono a los que se unen para formar un anillo hidrocarbonado saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Más preferiblemente, $-C(R^{11})(R^{12})-$, y R^{11} es un grupo alquilo C1-C6, R^{12} es un átomo de hidrógeno. Incluso más preferiblemente, es $-CH(CH_3)-$.

25

En los compuestos de la fórmula (I), R^2 es un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 9-10 miembros.

30

El "grupo hidrocarbonado aromático C6-C14" representado por R^2 es preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10, más preferiblemente un grupo fenilo o un grupo naftilo, incluso más preferiblemente un grupo fenilo.

35

Además, el "grupo heterocíclico completamente insaturado que tiene 9-10 miembros" representado por R^2 es preferiblemente un grupo heterocíclico completamente insaturado de 9-10 miembros bicíclico que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, más preferiblemente un grupo heterocíclico completamente insaturado de 9-10 miembros bicíclico que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, incluso más preferiblemente un grupo benzotiofenilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo quinolilo.

40

En los compuestos de la fórmula (I), R^2 no está sustituido o puede tener un sustituyente especificado en otra parte en el presente documento. Además, cuando R^2 tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, R^2 puede formar un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros o un anillo heterocíclico que tiene sustituyente(s), en el que los sustituyentes se condensan para formar un anillo junto con el átomo de carbono al que se unen.

45

Cuando R^2 tiene un sustituyente, la posición sustituida del sustituyente no está particularmente limitada, pero, por ejemplo, preferiblemente es la posición 2, 3, 5 ó 6 cuando R^2 es un grupo fenilo. Además, el número de los sustituyentes no está particularmente limitado, pero preferiblemente es cero, es decir, no está sustituido, o 1-4, y más preferiblemente 1-4 ó 1-3. Cuando el número de los sustituyentes es dos o más, los tipos del sustituyente pueden ser iguales o diferentes.

50

En los compuestos de la fórmula (I), R^2 no está sustituido o está sustituido con R^{21} . Además, preferiblemente, cuando R^2 tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con el átomo de carbono al que se unen para formar un anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con R_z .

55

60

R^{21} representa un átomo de halógeno, un grupo aminocarbonilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con R_x , un grupo cicloalquilo C3-C6 que puede estar sustituido con R_x , un grupo alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con R_x , un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 que puede estar sustituido con R_y o un anillo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado que puede estar sustituido con R_z .

65

La posición en la que R^{21} está sustituido no está particularmente limitada, pero, por ejemplo, preferiblemente es la posición 2, 3, 5 ó 6 cuando R^2 es un grupo fenilo. Además, el número de los sustituyentes R^{21} no está particularmente limitado, pero preferiblemente es cero, es decir, no está sustituido, o 1-4, más preferiblemente 1-4 ó 1-3. Cuando el número de los sustituyentes R^{21} es dos o más, los tipos del sustituyente pueden ser iguales o diferentes.

El "átomo de halógeno" indicado en R²¹ es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

- 5 El "grupo alquilo C1-C6" en el "grupo alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con Rx" indicado en R²¹ es preferiblemente un grupo alquilo C1-C3, más preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo.

10 El sustituyente Rx en el "grupo alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con Rx" indicado en R²¹ es un átomo de halógeno o un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14. El sustituyente Rx es preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente un átomo de flúor. El número de Rx que se sustituyen en el grupo alquilo C1-C6 no está particularmente limitado, pero preferiblemente es cero, es decir, no está sustituido, o 1-3. Cuando el número de los sustituyentes Rx es 2 o más, los tipos del sustituyente pueden ser iguales o diferentes.

- 15 El "grupo cicloalquilo C3-C6" en el "grupo cicloalquilo C3-C6 que puede estar sustituido con Rx" indicado en R²¹ es preferiblemente un grupo ciclopropilo.

20 Rx en el "grupo cicloalquilo C3-C6 que puede estar sustituido con Rx" indicado en R²¹ es un átomo de halógeno tal como se mencionó anteriormente o un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente un átomo de flúor. El número de Rx que se sustituyen en el grupo cicloalquilo C3-C6 no está particularmente limitado, pero preferiblemente es cero, es decir, no está sustituido, o 1, más preferiblemente 0. Cuando el número de los sustituyentes Rx es 2 o más, los tipos del sustituyente pueden ser iguales o diferentes.

- 25 El "grupo alquinilo C2-C6" en el "grupo alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con Rx" indicado en R²¹ es preferiblemente un grupo alquinilo C2-C4, más preferiblemente un grupo etinilo.

30 El sustituyente Rx en el "grupo alquinilo C2-C6 que puede estar sustituido con Rx" indicado en R²¹ es un átomo de halógeno tal como se mencionó anteriormente o un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14, preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14, más preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10, más preferiblemente un grupo fenilo.

35 El número de Rx que se sustituyen en el grupo alquinilo C2-C6 no está particularmente limitado, pero preferiblemente es cero, es decir, no está sustituido, o 1, más preferiblemente 1. Cuando el número de los sustituyentes Rx es 2 o más, los tipos del sustituyente pueden ser iguales o diferentes.

El "grupo hidrocarbonado aromático C6-C14" en el "grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 que puede estar sustituido con Ry" indicado en R²¹ es preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10, más preferiblemente un grupo fenilo.

- 40 El sustituyente Ry en el "grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 que puede estar sustituido con Ry" indicado en R²¹ es un átomo de halógeno o un grupo alcoxilo C1-C6.

45 Un átomo de halógeno indicado en Ry es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro. Además, un grupo alcoxilo C1-C6 indicado en Ry es preferiblemente un grupo alcoxilo C1-C3, más preferiblemente un grupo metoxilo. El sustituyente Ry en el "grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 que puede estar sustituido con Ry" indicado en R²¹ es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo alcoxilo C1-C3, más preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metoxilo. El número de Ry sustituidos en el grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 no está particularmente limitado, pero preferiblemente es cero, es decir, no está sustituido, o es 1 ó 2. Cuando el número de los sustituyentes Ry es 2 o más, los tipos del sustituyente pueden ser iguales o diferentes.

50 El "grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros" en el "grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con Rz" indicado en R²¹ es preferiblemente un grupo heterocíclico de 5-10 miembros monocíclico o bicíclico completa o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5-6 miembros monocíclico que tiene 1-3 átomos de nitrógeno o un átomo de oxígeno. Preferiblemente, es un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo oxazolilo, un grupo dihidropiridooxazinilo, más preferiblemente, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo oxazolilo, un grupo dihidropiridooxazinilo, más preferiblemente un grupo pirazolilo.

65 El sustituyente Rz en el "grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con Rz" indicado en R²¹ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14, un grupo heterocíclico

saturado que contiene nitrógeno o un grupo carbonilo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno.

El "átomo de halógeno" indicado en R_z es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

- 5 El "grupo alquilo C1-C6" indicado en R_z es preferiblemente un grupo alquilo C1-C3, más preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo.

El "grupo haloalquilo C1-C6" indicado en R_z es preferiblemente un grupo haloalquilo C1-C3, más preferiblemente un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo.

- 10 El "grupo cicloalquilo C3-C6" indicado en R_z es preferiblemente un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo.

El "grupo alcoxilo C1-C6" indicado en R_z es preferiblemente un grupo alcoxilo C1-C3, más preferiblemente un grupo metoxilo.

- 15 El "grupo hidrocarbonado aromático C6-C14" indicado en R_z es preferiblemente un grupo fenilo.

El "grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno" representado por R_z es preferiblemente un grupo morfolino o un grupo piperidinilo.

- 20 El "grupo carbonilo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno" indicado en R_z es preferiblemente un grupo morfolinocarbonilo.

- 25 El sustituyente R_z en el "grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con R_z" es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo fenilo, un grupo morfolino, un grupo piperidinilo o un grupo morfolinocarbonilo, más preferiblemente un grupo alquilo C1-C6, más preferiblemente un grupo metilo. El número de R_z que se sustituyen en el grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros no está particularmente limitado, pero preferiblemente es cero, es decir, no está sustituido, o preferiblemente 1 ó 2. Cuando el número de
30 los sustituyentes R_z es 2 o más, los tipos del sustituyente pueden ser iguales o diferentes.

- R²¹, que puede estar sustituido en R², es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo aminocarbonilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo alquilo C2-C6 (opcionalmente sustituido con un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14), un
35 grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno y un grupo alcoxilo C1-C6) o un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo
40 hidrocarbonado aromático C6-C14, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno y un grupo carbonilo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno).

- Más preferiblemente, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo fenilo (opcionalmente sustituido con un grupo
45 seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno o un grupo alcoxilo C1-C6) o un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo morfolino, un grupo piperidinilo y un grupo
50 morfolinocarbonilo).

- Más preferiblemente, un grupo heterocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 o un átomo de nitrógeno (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6).

- 55 Más preferiblemente, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C6.

- En los compuestos de la fórmula (I), cuando el número de los sustituyentes en R² es 2 o más y hay dos sustituyentes en los carbonos que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, el "anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que puede tener
60 sustituyente(s)", que se forma combinando los sustituyentes y el átomo de carbono al que se unen, es un anillo, por ejemplo, un anillo condensado con un anillo de benceno. El "anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado de 4 a 8 miembros saturado o parcialmente insaturado" en el "anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que puede tener sustituyente(s)" es preferiblemente un anillo
65 hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de

nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, más preferiblemente, un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado que tiene de 4 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene de 4 a 6 átomos de carbono o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, e incluso más preferiblemente un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene 5 ó 6 átomos de carbono, más preferiblemente un anillo hidrocarbonado saturado que tiene 5 átomos de carbono.

El sustituyente R_z en el “anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con R_z” es, tal como se mencionó anteriormente, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno o un grupo carbonilo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, preferiblemente un grupo alquilo C1-C6 y más preferiblemente un grupo alquilo C1-C3, e incluso más preferiblemente un grupo metilo. El número de R_z que se sustituyen en un anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado no está particularmente limitado, pero preferiblemente es cero, es decir, no está sustituido, o es uno, más preferiblemente es cero, es decir, no está sustituido. Cuando el número de los sustituyentes R_z es 2 o más, los tipos del sustituyente pueden ser iguales o diferentes.

El “anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con R_z” es preferiblemente un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene de 4 a 8 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con R_z, o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, más preferiblemente un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene de 4 a 8 átomos de carbono (que puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-C6) o un anillo heterocíclico de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6), más preferiblemente un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene de 4 a 8 átomos de carbono (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6), más preferiblemente un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene 5 ó 6 átomos de carbono (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6).

En los compuestos representados por la fórmula (I), un anillo condensado, que se forma cuando el compuesto tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático de R², es, por ejemplo, un anillo de dihidroindeno, un anillo de tetrahidronaftaleno, un anillo de dihidrobenzofurano.

En los compuestos representados por la fórmula (I), R² es preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 o un grupo heterocíclico de 9-10 miembros completamente insaturado bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y R² puede estar sustituido con R²¹, y cuando R² tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, R² puede ser un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene de 4 a 8 átomos de carbono (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6) en el que los sustituyentes se condensan junto con el átomo de carbono al que se une cada uno de los sustituyentes o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6); y

R²¹ es un átomo de halógeno, un grupo aminocarbonilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo alquino C2-C6 (opcionalmente sustituido con un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14), un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alcoxilo C1-C6) o un anillo heterocíclico insaturado de 5-10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno y un grupo carbonilo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno).

En los compuestos representados por la fórmula (I), R² es más preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14, en la que R² puede estar sustituido con R²¹, y cuando R² tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, R² puede formar un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene de 4 a 8 átomos de carbono (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6) en el que los sustituyentes se condensan junto con el átomo de carbono al que se une cada uno de los sustituyentes; y

R^{21} es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo fenilo (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno un grupo alcoxilo C1-C6) o un anillo heterocíclico insaturado de 5-10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo morfolino, un grupo piperidinilo y un grupo morfolinocarbonilo).

Además, en los compuestos representados por la fórmula (I), R^2 es más preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10, en la que R^2 puede estar sustituido con R^{21} , y cuando R^2 tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, R^2 puede formar un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene 5 ó 6 átomos de carbono (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6) en el que los sustituyentes se condensan junto con el átomo de carbono al que se une cada uno de los sustituyentes; y

R^{21} es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 o un anillo heterocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros monocíclico que tiene 1-3 átomos de nitrógeno (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6).

Además, en los compuestos representados por la fórmula (I), R^2 es de manera especialmente preferible un grupo fenilo o un grupo naftilo (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo C1-C6); un grupo indanilo (un grupo 2,3-dihidro-1H-indenilo); o un grupo tetrahidronaftilo.

En los compuestos representados por la fórmula (I), R^3 es un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 a 10 miembros.

El "grupo hidrocarbonado aromático C6-C14" indicado en R^3 es preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10, más preferiblemente un grupo fenilo o un grupo naftilo, de manera particularmente preferible un grupo fenilo.

El "grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 a 10 miembros" indicado en R^3 es un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, más preferiblemente un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 a 7 miembros monocíclico o bicíclico que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, de manera particularmente preferible un anillo heterocíclico completamente insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Preferiblemente, un grupo imidazolilo, un grupo piridilo, un grupo tiofenilo, un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo benzopiraniilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo quinolilo, más preferiblemente un grupo imidazolilo, un grupo piridilo, un grupo tiofenilo, un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo benzopiraniilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo quinolilo, más preferiblemente un grupo piridilo, un grupo tiofenilo, un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo benzopiraniilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo quinolilo, más preferiblemente un grupo piridilo.

En los compuestos representados por la fórmula (I), R^3 no está sustituido o tiene un sustituyente definido en otra parte en el presente documento. Además, cuando R^3 tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, R^3 puede formar un anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que puede estar sustituido, en el que los sustituyentes se condensan junto con el átomo de carbono al que se une cada uno de los sustituyentes; y

cuando R^3 tiene un sustituyente, la posición del sustituyente no está particularmente limitada. Aunque el número de los sustituyentes no está limitado, es de manera particularmente preferible 0, es decir, no está sustituido. Alternativamente, el número de los sustituyentes es de 1 a 4, más preferiblemente de 1 a 3. Cuando el número de los sustituyentes es dos o más, los tipos del sustituyente pueden ser iguales o diferentes.

En los compuestos representados por la fórmula (I), preferiblemente R^3 no está sustituido o está sustituido con R^{31} . Además, preferiblemente, cuando R^3 tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, R^3 puede formar un anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que puede estar sustituido con R_c , en el que los sustituyentes se condensan junto con el átomo de carbono al que se une cada uno de los sustituyentes.

R^{31} , que puede estar sustituido en R^3 , es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo tioamida, un grupo alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con R_a , un grupo amino que puede estar sustituido con R_a , un grupo cicloalquilo C3-C6 que puede estar sustituido con R_b , un grupo alcoxilo C1-C6 que puede estar sustituido con R_b , un grupo alcoxicarbonilo C2-C7, un grupo acilo C1-C14 que puede estar sustituido con R_b , un anillo hidrocarbonado aromático C6-C14 que puede estar sustituido con R_b , un anillo

heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros que puede estar sustituido con Rc, un grupo aminocarbonilo que puede estar sustituido con Rd y Re o -S(=O)₂Rf.

5 Aunque el número de los sustituyentes no está limitado, es de manera particularmente preferible 0, es decir, no está sustituido. Alternativamente, el número de los sustituyentes es de 1 a 4, más preferiblemente de 1 a 3. Cuando el número de los sustituyentes es dos o más, los tipos del sustituyente pueden ser iguales o diferentes.

10 El "átomo de halógeno" indicado en R³¹ es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, más preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo.

El "grupo alquilo C1-C6" de "un grupo alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con Ra" indicado en R³¹ es preferiblemente un grupo alquilo C1-C3, más preferiblemente un grupo metilo.

15 El sustituyente Ra de "un grupo alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con Ra" indicado en R³¹ es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo acilo C1-C14, un grupo aciloxilo C1-C14, un grupo alquinilo C2-C6 o un grupo alcoxi C1-C6-alcoxilo C1-C6.

El "átomo de halógeno" indicado en Ra es preferiblemente un átomo de flúor.

20 El "grupo acilo C1-C14" indicado en Ra es preferiblemente un grupo acetilo.

El "grupo aciloxilo C1-C14" indicado en Ra es preferiblemente un grupo acetiloxilo.

25 El "grupo alquinilo C2-C6" indicado en Ra es preferiblemente un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo.

El "grupo alcoxi C1-C6-alcoxilo C1-C6" indicado en Ra es preferiblemente un grupo metoximetoxilo.

30 El sustituyente Ra de "un grupo alquilo C1-C6 puede estar sustituido con Ra" indicado en R³¹ es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo aciloxilo C1-C6, un grupo alquinilo C2-C6 o un grupo alcoxi C1-C6-alcoxilo C1-C6, más preferiblemente un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo. Aunque el número de Ra que se sustituyen en Ra no está particularmente limitado, preferiblemente es cero, es decir, no está sustituido, o uno o más. Cuando el número de los sustituyentes Ra es 2 o más, los tipos del sustituyente pueden ser iguales o diferentes.

35 Ra de "un grupo amino opcionalmente sustituido con Ra" indicado en R³¹ es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo acilo C1-C14, un grupo aciloxilo C1-C14, un grupo alquinilo C2-C6 o un grupo alcoxi C1-C6-alcoxilo C1-C6, preferiblemente un grupo acilo C1-C14, más preferiblemente un grupo acetilo.

40 El número de Ra sustituidos en el grupo amino no está particularmente limitado, preferiblemente es cero, es decir, no está sustituido, o es 1, más preferiblemente 0.

El "grupo cicloalquilo C3-C6" en el "grupo cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con Rb" indicado en R³¹ es preferiblemente un grupo ciclopropilo.

45 Rb en el "grupo cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con Rb" indicado en R³¹ es un átomo de halógeno, un grupo amino o un grupo alcoxilo C1-C6.

El "átomo de halógeno" indicado en Rb es preferiblemente un átomo de flúor.

50 El "grupo alcoxilo C1-C6" indicado en Rb es preferiblemente un grupo alcoxilo C1-C3, más preferiblemente un grupo metoxilo.

55 Rb en el "grupo cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con Rb" indicado en R³¹ es preferiblemente un grupo amino. El número de Rb que se sustituyen en el grupo cicloalquilo C3-C6 no está particularmente limitado, preferiblemente es cero, es decir, no está sustituido, o es 1, más preferiblemente 0. Cuando el número de los sustituyentes Rb es dos o más, los tipos del sustituyente pueden ser iguales o diferentes.

60 El "grupo alcoxilo C1-C6" en el "grupo alcoxilo C1-C6 opcionalmente sustituido con Rb" indicado en R³¹ es preferiblemente un grupo alcoxilo C1-C3, más preferiblemente un grupo metoxilo.

65 Rb en el "grupo alcoxilo C1-C6 opcionalmente sustituido con Rb" indicado en R³¹ es, tal como se mencionó anteriormente, un átomo de halógeno, un grupo amino o un grupo alcoxilo C1-C6, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente un átomo de flúor. Aunque el número de sustituyentes Rb en un grupo alcoxilo C1-C6 no está limitado, es cero, es decir, no está sustituido, o uno o dos. Cuando el número de los sustituyentes Rb es dos o más, los tipos del sustituyente pueden ser iguales o diferentes.

El "grupo alcoxycarbonilo C2-C7" indicado en R³¹ es preferiblemente un grupo alcoxycarbonilo C2-C4, más preferiblemente un grupo metoxycarbonilo.

5 El "grupo acilo C1-C14" en el "grupo acilo C1-C14 opcionalmente sustituido con Rb" indicado en R³¹ es preferiblemente un grupo acetilo.

10 Rb en el "grupo acilo C1-C14 opcionalmente sustituido con Rb" indicado en R³¹ es, tal como se mencionó anteriormente, un átomo de halógeno, un grupo amino o un grupo alcoxilo C1-C6, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente un átomo de flúor. Aunque el número de sustituyentes Rb en un grupo acilo C1-C14 no está limitado, puede ser cero, es decir, no está sustituido, o de uno a tres. Cuando el número de los sustituyentes Rb es dos o más, los tipos del sustituyente pueden ser iguales o diferentes.

El "grupo tioamida" indicado en R³¹ es preferiblemente -C(=S)-NH₂.

15 El "grupo hidrocarbonado aromático C6-C14" en el "grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 opcionalmente sustituido con Rb" indicado en R³¹ es preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 y más preferiblemente un grupo fenilo.

20 El sustituyente Rb en el "grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 opcionalmente sustituido con Rb" indicado en R³¹ es, tal como se mencionó anteriormente, un átomo de halógeno, un grupo amino o un grupo alcoxilo C1-C6, y preferiblemente un átomo de halógeno o un grupo alcoxilo C1-C3, y más preferiblemente un átomo de halógeno, y más preferiblemente un átomo de flúor. Aunque el número de Rb que se sustituyen en un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 no está particularmente limitado, es preferiblemente cero, es decir, no está sustituido, o es uno. Cuando el número de los sustituyentes Rb es 2 o más, los tipos de los grupos pueden ser
25 iguales o diferentes.

30 El "grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros" en el "grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con Rc" indicado en R³¹ es preferiblemente un grupo heterocíclico completa o parcialmente insaturado de 5-10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Preferiblemente, es un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo dihidrooxadiazolilo, preferiblemente un grupo pirazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo 2,3-dihidro-1,3,4-oxazolilo.
35

40 El sustituyente Rc en el "grupo heterocíclico insaturado de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más Rc" indicado en R³¹ es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo acilo C1-C14, un grupo acilamino C1-C14, un grupo aciloxilo C1-C14 o un grupo aralquiloxilo C7-C13.

El "átomo de halógeno" indicado en Rc es preferiblemente un átomo de flúor.

45 El "grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo" indicado en Rc es preferiblemente un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, y más preferiblemente un grupo metilo o un grupo hidroxietilo.

50 El "grupo haloalquilo C1-C6" representado por Rc es preferiblemente un grupo haloalquilo C1-C3, más preferiblemente un grupo trifluorometilo, un grupo difluoroetilo.

El "grupo acilo C1-C14" indicado en Rc es preferiblemente un grupo acetilo o un grupo ciclopropanoilo.

El "grupo acilamino C1-C14" indicado en Rc es preferiblemente un grupo acetilamino.

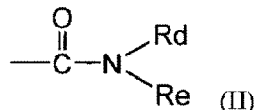
55 El "grupo aciloxilo C1-C14" indicado en Rc es preferiblemente un grupo acetiloxilo.

El "grupo aralquiloxilo C7-C13" indicado en Rc es preferiblemente un grupo benciloxilo.

60 Rc en el "grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con Rc" indicado en R³¹ es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo oxo, más preferiblemente un grupo alquilo C1-C6 o un grupo oxo, más preferiblemente un grupo alquilo C1-C6. Aunque el número de Rc que se sustituyen en el grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros no está particularmente limitado, es preferiblemente cero, es decir, no está sustituido, o preferiblemente es uno o mayor de 2, más preferiblemente es cero. Cuando el número de los sustituyentes Rc es 2 o más, los tipos de los grupos pueden ser iguales o
65 diferentes.

El "grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con Rd y Re" indicado en R³¹ está específicamente representado por el siguiente grupo (II).

[Fórmula 3]



Rd y Re son iguales o diferentes y representan: un átomo de hidrógeno; un grupo hidroxilo; un grupo aralquiloilo C7-C13; o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo; alternativamente se toman junto con un átomo de nitrógeno que es adyacente a Rd y Re para formar un grupo de anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros saturado o insaturado opcionalmente sustituido con un grupo amino, un grupo de anillo espiroheterocíclico o un grupo de anillo heterocíclico en puente.

El "grupo aralquiloilo C7-C13" indicado en Rd o Re es preferiblemente un grupo benciloilo.

El "grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo" indicado en Rd o Re es preferiblemente un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, más preferiblemente un grupo metilo o un grupo hidroxietilo.

El "grupo heterocíclico saturado" en el "grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un grupo amino" en Rd o Re es preferiblemente un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, preferiblemente un grupo heterocíclico saturado monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, más preferiblemente un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, un grupo piperazino, un grupo morfolino.

El "grupo heterocíclico insaturado" en el "grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un grupo amino", que se forma junto con Rd o Re y los átomos de nitrógeno adyacentes, es preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, de manera particularmente preferible un grupo pirrolo.

El "grupo espiroheterocíclico" formado junto con Rd o Re y el átomo de nitrógeno adyacente es preferiblemente un grupo monoespiroheterocíclico, más preferiblemente un grupo oxoazaespiroonilcarbamoilo o un grupo azaespirooctanilcarbamoilo.

El "grupo heterocíclico en puente" formado junto con Rd o Re y el átomo de nitrógeno adyacente indicado es preferiblemente un grupo heterocíclico en puente bicíclico, más preferiblemente un grupo oxoazabicyclooctanilcarbamoilo.

Los sustituyentes Rd y Re en el "grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con Rd y Re" indicado en R³¹ son preferiblemente iguales o diferentes, y presentan un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C1-C6, alternativamente se toman junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros monocíclico, que puede estar sustituido con un grupo amino, que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, un grupo monoespiroheterocíclico o un grupo heterocíclico en puente bicíclico.

El "grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con Rd y Re" indicado en R³¹ es preferiblemente un grupo -CONH₂, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo, un grupo hidroxiamino, un grupo (aralquil C7-C13)oxiaminocarbonilo o un grupo aminocarbonilo cíclico, más preferiblemente un grupo -CONH₂, un grupo (mono- o di-alquil C1-C3)aminocarbonilo, un grupo hidroxiaminocarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo pirrolidin-1-ilcarbonilo, un grupo piperidin-1-ilcarbonilo, un grupo piperazin-1-ilcarbonilo, un grupo morfolin-4-ilcarbonilo, un grupo azetidin-1-ilcarbonilo, un grupo oxoazabicyclooctanilcarbonilo, un grupo oxoazaespiroonilcarbonilo, un grupo azaespirooctanilcarbonilo, más preferiblemente un grupo -CONH₂, un grupo dimetilaminocarbonilo o un grupo pirrolidin-1-ilcarbonilo.

Rf de "-S(=O)₂Rf" indicado en R³¹ es un grupo amino, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros.

El grupo alquilo C1-C6 indicado en Rf es preferiblemente un grupo alquilo C1-C3, más preferiblemente un grupo metilo.

El grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros indicado en Rf es preferiblemente un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, más preferiblemente un grupo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, más preferiblemente un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo.

"-S(=O)₂Rf" indicado en R³¹ es preferiblemente un grupo aminosulfonilo, un grupo metilsulfonilo o un grupo piperidinosulfonilo.

R³¹ que puede estar sustituido con R³ es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo tioamida, un grupo alquilo C1-C6 (que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo acilo C1-C14, un grupo aciloxilo C1-C14, un grupo alquinilo C2-C6 y un grupo alcoxi C1-C6-alcoxilo C1-C6), un grupo amino (que puede estar sustituido con un grupo acilo C1-C14), un grupo cicloalquilo C3-C6 (que puede estar sustituido con un grupo amino), un grupo alcoxilo C1-C6 (que puede estar sustituido con átomos de halógeno), un grupo alcoxycarbonilo C2-C7, un grupo acilo C1-C14 (que puede estar sustituido con átomos de halógeno), un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 (que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo amino y un grupo alcoxilo C1-C6), un anillo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (que puede estar sustituido con un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo oxo y un grupo alquilo C1-C6), un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con Rd y Re (en el que Rd y Re son iguales o diferentes y presentan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo aralquilo C7-C13 o un grupo alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, alternativamente se toman junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4-10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, un grupo espiroheterocíclico o un grupo heterocíclico en puente) o -S(=O)₂Rf (en el que Rf es un grupo amino, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo heterocíclico saturado de 4-10 miembros).

Más preferiblemente, es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo tioamida, un grupo alquilo C1-C6 (que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo aciloxilo C1-C14, un grupo alquinilo C2-C6 y un grupo alcoxi C1-C6-alcoxilo C1-C6), un grupo amino, un grupo cicloalquilo C3-C6 (que puede estar sustituido con un grupo amino), un grupo alcoxilo C1-C6 (que puede estar sustituido con un átomo de halógeno), un grupo alcoxycarbonilo C2-C7, un grupo acilo C1-C14 (que puede estar sustituido con un átomo de halógeno), un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 (que puede estar sustituido con un átomo de halógeno), un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6 y un grupo oxo), un grupo -CONH₂, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo, un grupo hidroxiaminocarbonilo, un grupo (aralquil C7-C13)oxiaminocarbonilo, un grupo aminocarbonilo cíclico, un grupo aminosulfonilo, un grupo alquilsulfonilo C1-C6 o un grupo piperidinosulfonilo.

Más preferiblemente, es un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alquilo C1-C6 (que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo) un grupo alcoxilo C1-C6 (que puede estar sustituido con átomos de halógeno), un grupo heterocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, un grupo -CONH₂, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo o un grupo hidroxiamino.

Más preferiblemente, es un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alcoxilo C1-C6 o un grupo -CONH₂.

Cuando el compuesto de la fórmula (I) tiene dos o más sustituyentes en R³ y dos sustituyentes en los átomos de carbono adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático de R³, el "anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que puede estar sustituido", que se forma con los átomos de carbono a los que se unen, es el anillo, tal como un anillo condensando con un anillo de benceno. El "anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros" en el "anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que puede estar sustituido" es preferiblemente un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene de 4 a 8 átomos de carbono o un heteroanillo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, más preferiblemente un anillo heterocíclico saturado o parcialmente

insaturado de 4 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, más preferiblemente un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros monocíclico que tiene uno o dos átomos de oxígeno.

5

El sustituyente Rc en el "anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido con Rc" es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6 que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo acilo C1-C14, un grupo acilamino C1-C14, un grupo aciloxilo C1-C14 o un grupo aralquioxilo C7-C13, preferiblemente un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6 que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo acilo C1-C14, un grupo aciloxilo C1-C14, más preferiblemente un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C1-C6. El número de Rc que se sustituyen en un anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de 1 a 3. Cuando el número de los sustituyentes Rc es 2 o más, los tipos de los grupos pueden ser iguales o diferentes.

10

15

El "anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido con Rc" es preferiblemente un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo acilo C1-C14, un grupo acilamino C1-C14, un grupo aciloxilo C1-C14 y un grupo aralquioxilo C7-C13), un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros monocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno de un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo acilo C1-C14, un grupo acilamino C1-C14, un grupo aciloxilo C1-C14 y un grupo aralquioxilo C7-C13).

20

25

Más preferiblemente, un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene de 4 a 8 átomos de carbono (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo y un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo haloalquilo C1-C6 un grupo acilo C1-C14, un grupo acilamino C1-C14 y un grupo aciloxilo C1-C14) o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo acilo C1-C14, un grupo acilamino C1-C14 y un grupo aciloxilo C1-C14).

30

35

Más preferiblemente, un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo acilamino C1-C14 y un grupo aciloxilo C1-C14).

40

Más preferiblemente, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros monocíclico que tiene 1 ó 2 átomos de oxígeno (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C1-C6).

45

En los compuestos representados por la fórmula (I), un anillo condensado que se forma cuando hay dos sustituyentes en los átomos de carbono adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático de R³ es, por ejemplo, un anillo de cromano, un anillo de dihidrobenzoxazina, un anillo de dihidroindeno, un anillo de indolina, un anillo de tetrahidroquinoxalina, un anillo de dihidrobenzodioxano, un anillo de tetrahidronaftaleno, un anillo de tetrahidroquinolina, un anillo de tetrahidroisoquinolina, un anillo de dihidrobenzotiofeno, un anillo de isoindolina, un anillo de dihidroisobenzofurano, un anillo de dihidrobenzoimidazol, y similares.

50

En los compuestos representados por la fórmula (I), R³ es preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, en la que R³ puede estar sustituido con R³¹, o cuando R³ tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene de 4 a 8 átomos de carbono (que está opcionalmente sustituido con un grupo que consiste en el grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo

55

60

65

haloalquilo C1-C6, un grupo acilo C1-C14, un grupo acilamino C1-C14, un grupo aciloxilo C1-C14 y un grupo aralquioxilo C7-C13) o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros monocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo acilo C1-C14, un grupo acilamino C1-C14, un grupo aciloxilo C1-C14, un grupo aralquioxilo C7-C13);

R^{31} es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo tioamida, un grupo alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo acilo C1-C14, un grupo aciloxilo C1-C14, un grupo alquinilo C2-C6 y un grupo alcoxi C1-C6-alcoxilo C1-C6), un grupo amino (opcionalmente sustituido con un grupo acilo C1-C14), un grupo cicloalquilo C3-C6 (opcionalmente sustituido con un grupo amino), un grupo alcoxilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con átomos de halógeno), un grupo alcocarbonilo C2-C7, un grupo acilo C1-C14 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo amino y un grupo alcoxilo C1-C6), un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo oxo y un grupo alquilo C1-C6), un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con Rd y Re (en el que Rd y Re son iguales o diferentes, y son un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo aralquioxilo C7-C13, un grupo alquilo C1-C6 que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, alternativamente se toman junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno que puede estar sustituido con un grupo amino, un grupo espiroheterocíclico o un grupo heterocíclico en puente) o $-S(=O)_2R_f$ (en el que R_f es un grupo amino, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros).

En los compuestos representados por la fórmula (I), R^3 es más preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, en la que R^3 está opcionalmente sustituido con R^{31} , y cuando tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene de 4 a 8 átomos de carbono (que está opcionalmente sustituido con un grupo que consiste en el grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo acilo C1-C14, un grupo acilamino C1-C14 y un grupo aciloxilo C1-C14) o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo haloalquilo C1-C6; un grupo acilo C1-C14; un grupo acilamino C1-C14; un grupo aciloxilo C1-C14);

R^{31} es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo tioamida, un grupo alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo aciloxilo C1-C14, un grupo alquinilo C2-C6 y un grupo alcoxi C1-C6-alcoxilo C1-C6), un grupo amino, un grupo cicloalquilo C3-C6 (opcionalmente sustituido con un grupo amino), un grupo alcoxilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo alcocarbonilo C2-C7, un grupo acilo C1-C14 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 (que puede estar sustituido con un átomo de halógeno), un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6 o un grupo oxo), un grupo $-CONH_2$, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo, un grupo hidroxiamino, un grupo (aralquil C7-C13)oxiaminocarbonilo, un grupo aminocarbonilo cíclico, un grupo aminosulfonilo, un grupo alquilsulfonilo C1-C6 o un grupo piperidinosulfonilo.

En los compuestos representados por la fórmula (I), R^3 es más preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 (en la que el grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 está opcionalmente sustituido con R^{31} , y cuando un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un heteroanillo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos (que está opcionalmente sustituido con un grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo acilamino C1-C14 y un grupo aciloxilo C1-C14) o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un

átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo alcoxycarbonilo C2-C7, un grupo -CONH₂, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo, un grupo pirrolidin-1-ilcarbonilo, un grupo morfolin-4-ilcarbonilo, un grupo 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo, un grupo 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo y un grupo 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo);

R³¹ es un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alquilo C1-C6 (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo), un grupo alcoxilo C1-C6 (que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo heterocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, un grupo -CONH₂, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo o un grupo hidroxiamino.

Además, en los compuestos representados por la fórmula (I), R³ es de manera particularmente preferible un grupo fenilo (en la que el grupo fenilo puede estar sustituido con R³¹, y cuando un grupo fenilo tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en un anillo de benceno, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un heteroanillo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros monocíclico que tiene uno o dos átomos de oxígeno (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C1-C6)) o un grupo piridilo (opcionalmente sustituido con un grupo -CONH₂, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo o un grupo pirrolidin-1-ilcarbonilo);

R³¹ es un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alcoxilo C1-C6 o un grupo -CONH₂.

En los compuestos representados por la fórmula (I), R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6.

El "grupo alquilo C1-C6" indicado en R⁴ es preferiblemente un grupo alquilo C1-C3, más preferiblemente un grupo metilo.

R⁴ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

En los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, los compuestos preferidos incluyen lo siguiente.

En la fórmula (I),

X¹ representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

X² representa un átomo de oxígeno;

X³ representa -NH-;

X⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R¹ representa -C(R¹¹)(R¹²) (en la que R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes, y son un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C1-C6);

R² representa un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14, en la que R² puede estar sustituido con R²¹, y cuando R² tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene de 4 a 8 carbonos (que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6);

R²¹ es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 (que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo fenilo (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alcoxilo C1-C6) o un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo morfolino, un grupo piperidinilo y un grupo morfolinocarbonilo);

R³ es un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, en la que R³ está opcionalmente sustituido con R³¹, y cuando R³ tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado

aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene de 4 a 8 átomos de carbono (que está opcionalmente sustituido con un grupo que consiste en el grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6
 5 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo acilo C1-C14, un grupo acilamino C1-C14 y un grupo aciloxilo C1-C14) o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente
 10 sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo haloalquilo C1-C6; un grupo acilo C1-C14; un grupo acilamino C1-C14; y grupo aciloxilo C1-C14);

R³¹ es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo tioamida, un grupo alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo aciloxilo C1-C14, un grupo alquinilo C2-C6 y un grupo alcoxi C1-C6-
 15 alcoxilo C1-C6), un grupo amino, un grupo cicloalquilo C3-C6 (opcionalmente sustituido con un grupo amino), un grupo alcoxilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo alcoxycarbonilo C2-C7, un grupo acilo C1-C14 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un anillo hidrocarbonado aromático C6-C10 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo heterocíclico insaturado de 5 a
 20 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6 y un grupo oxo), un grupo -CONH₂, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo, un grupo hidroxiaminocarbonilo, un grupo (aralquilo C7-C13)oxiaminocarbonilo, un grupo aminocarbonilo cíclico, un grupo aminosulfonilo, un grupo alquilsulfonilo C1-C6 o un grupo
 25 piperidinosulfonilo; y

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

o una sal de los mismos.

Además, en los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, los compuestos más preferibles incluyen lo siguiente.

En la fórmula (I),

X¹ representa un átomo de oxígeno;

X² representa un átomo de oxígeno;

X³ representa -NH-;

X⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R¹ representa -C(R¹¹)(R¹²) (en la que R¹¹ representa un grupo alquilo C1-C6 y R¹² representa un átomo de hidrógeno);

R² representa un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10, en la que R² puede estar sustituido con R²¹, y cuando R² tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene 5 ó 6 carbonos (que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6);

R²¹ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno (que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6);

R³ es un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 (en la que el grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 está opcionalmente sustituido con R³¹, y cuando un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo acilo C1-C14, un grupo acilamino C1-C14 y grupo aciloxilo C1-C14) o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (que está

opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo alcoxycarbonilo C2-C7, un grupo -CONH₂, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo, un grupo pirrolidin-1-ilcarbonilo, un grupo morfolin-4-ilcarbonilo, un grupo 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo, un grupo 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo y un grupo 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo;

R³¹ es un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo), un grupo alcoxilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, un grupo -CONH₂, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo, un grupo hidroxiaminocarbonilo; y

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

o una sal de los mismos.

En los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, los compuestos más preferibles incluyen lo siguiente.

En la fórmula (I),

X¹ representa un átomo de oxígeno;

X² representa un átomo de oxígeno;

X³ representa -NH-;

X⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R¹ representa -C(R¹¹)(R¹²) (en la que R¹¹ representa un grupo metilo y R¹² representa un átomo de hidrógeno);

R² representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, en la que R² puede estar sustituido con R²¹, y cuando R² tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico que tiene 5 ó 6 carbonos (que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6);

R²¹ es un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C6;

R³ es un grupo fenilo (en la que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con R³¹, y cuando un grupo fenilo tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en un anillo de benceno, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros monocíclico que tiene 1 ó 2 átomos de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C1-C6) o un grupo piridilo (opcionalmente sustituido con un grupo -CONH₂, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo, un grupo pirrolidin-1-ilcarbonilo);

R³¹ es un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo -CONH₂; y

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

o una sal de los mismos.

En particular, los compuestos preferibles de la presente invención incluyen los siguientes.

(1) 5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida;

(2) 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida;

(3) 5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida;

(4) 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida;

(5) 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(2-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida;

5 (6) 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etil-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida;

(7) 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida;

10 (8) 5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida;

15 (9) 2-(N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-5-cloro-benzamida;

(10) 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-6-(pirrolidin-1-carbonil)piridin-2-sulfonamida;

20 (11) 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-4-metil-d3-croman-8-sulfonamida;

(12) 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-4-metil-croman-8-sulfonamida;

25 (13) N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-cloro-4-hidroxi-4-metil-croman-8-sulfonamida;

30 (14) 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-4-metil-d3-croman-8-sulfonamida;

(15) 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxicroman-8-sulfonamida;

35 (16) 3-cloro-6-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-N,N-dimetilpicolinamida;

(17) 4-amino-2-metoxi-N-((1S,2R)-2-(8-metilnaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida;

40 (18) 4-amino-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida; y

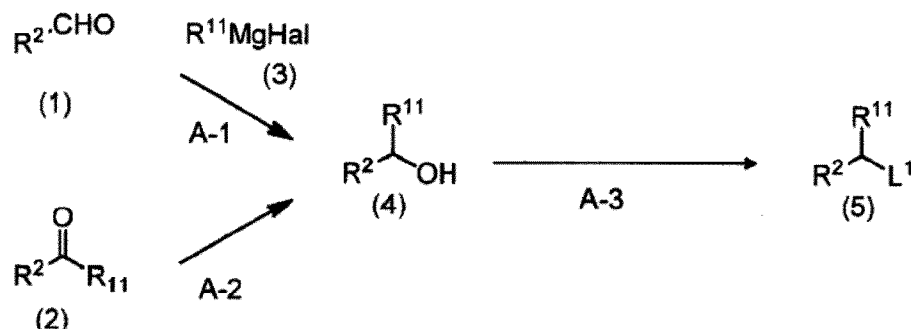
45 (19) 5-cloro-2-((1S,2R)-metil-d3-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida.

Se describe un método de preparación del compuesto según la presente invención proporcionando ejemplos. Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, mediante el siguiente método de producción. Sin embargo, la presente invención no se limita a este método.

50

[Fórmula 4]

[Etapa A]



- 5 [en la que L¹ representa un grupo saliente. Los símbolos tienen los mismos significados tal como se definieron anteriormente.]

[A-1]

- 10 En este procedimiento, puede prepararse un compuesto representado por la fórmula general (4) haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (1) con un reactivo organometálico (3) tal como un reactivo Grignard representado por R¹¹MgHal.

Hal representa un átomo de halógeno.

- 15 La cantidad de reactivo Grignard (3) es de 0,8 a 20 equivalentes con respecto al compuesto (1), preferiblemente de 1,0 a 10 equivalentes. La temperatura de reacción es de -80 °C a 100 °C, preferiblemente de -78 °C a 50 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,1 a 3 horas.

- 20 En esta etapa, puede prepararse un compuesto representado por la fórmula general (4), en la que R¹¹ es H, haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (1) con un agente reductor bien conocido en lugar del reactivo Grignard (3).

- 25 Los agentes reductores que van a usarse incluyen, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de dietoxialuminio y litio, hidruro de trietoxialuminio y litio, hidruro de tri-*t*-butoxialuminio y litio, hidruro de aluminio y magnesio, cloruro de magnesio de hidruro de aluminio, hidruro de sodio y aluminio, hidruro de sodio y trietoxialuminio, hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, hidruro de diisobutilaluminio (a continuación en el presente documento DIBAL-H), y similares, y preferiblemente borohidruro de sodio.

- 30 El disolvente de reacción que va a usarse no está particularmente limitado siempre que no afecte a la reacción, por ejemplo, éteres (dietil éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y similares), alcoholes (metanol, etanol, y similares) y agua, y preferiblemente metanol.

- 35 La cantidad de agente reductor usada es de 0,8 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (1), preferiblemente de 1 a 5 equivalentes.

- 40 La temperatura de reacción es de desde 0 °C hasta la temperatura de punto de ebullición del disolvente, preferiblemente desde 0 hasta 40 °C. El tiempo de reacción es de desde 0,05 hasta 24 horas, preferiblemente desde 0,2 hasta 2 horas. Por tanto, el compuesto representado por la fórmula general (4) obtenido de la manera anterior puede someterse a la siguiente etapa con o sin aislamiento y purificación mediante un medio de separación y purificación bien conocido descrito a continuación.

[A-2]

- 45 En esta etapa, puede prepararse un compuesto representado por la fórmula general (4) haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (2) con agentes reductores bien conocidos.

Los agentes reductores que van a usarse incluyen borohidruro de sodio.

- 50 Los disolventes de reacción que van a usarse no están particularmente limitados siempre que no afecten a la reacción, y, por ejemplo, éteres (dietil éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), alcoholes (metanol, etanol, 2-propanol, terc-butanol, etilenglicol, etc.), agua y similares, preferiblemente metanol o etanol.

La cantidad de agente reductor es de 0,8 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (2), preferiblemente de 1 a 5 equivalentes.

La temperatura de reacción es de entre 0 °C y la temperatura de punto de ebullición del disolvente, preferiblemente de 0 a 40 °C. El tiempo de reacción es de desde 0,05 hasta 24 horas, preferiblemente desde 0,2 hasta 2 horas. Por tanto, el compuesto obtenido representado por la fórmula general (4) puede someterse a la siguiente etapa con o sin aislamiento y purificación mediante un medio de separación y purificación bien conocido descrito a continuación.

[A-3]

En este procedimiento, puede prepararse un compuesto representado por la fórmula general (5) haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (4) con un agente de halogenación o hidrocarburos de haluro de sulfonilo.

Los grupos salientes representados por L^1 son, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, un grupo metilsulfoniloxilo, un grupo trifluorometilsulfoniloxilo, un grupo sulfoniloxilo orgánico tal como un grupo p-tolilsulfoniloxilo.

Los disolventes de reacción que van a usarse no están particularmente limitados siempre que no afecten a la reacción, por ejemplo, éteres (dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, etc.), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, piridina, etc.), y preferiblemente éteres.

Los agentes de halogenación que van a usarse son, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, bromuro de tionilo, tribromuro de fósforo, y similares. Preferiblemente, es cloruro de tionilo o tribromuro de fósforo. Los hidrocarburos de haluro de sulfonilo son, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo o cloruro de fenilsulfonilo, y similares.

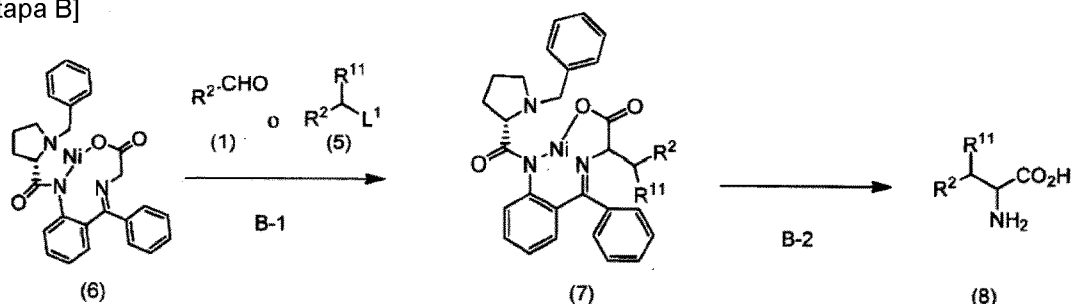
Los disolventes de reacción que van a usarse no están particularmente limitados siempre que no afecten a la reacción, y, por ejemplo, éteres (dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, etc.), y preferiblemente diclorometano.

La cantidad del agente de halogenación o de los hidrocarburos de haluro de sulfonilo es de 0,3 equivalentes a 20 equivalentes con respecto al compuesto (4), preferiblemente de 0,3 a 4 equivalentes.

La temperatura de reacción es de -20 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,01 a 200 horas, preferiblemente de 0,5 horas a 24 horas. Por tanto, el compuesto obtenido representado por la fórmula general (5) puede someterse a la siguiente etapa con o sin aislamiento y purificación mediante un medio de separación y purificación bien conocido descrito a continuación.

[Fórmula 5]

[Etapa B]



[Los símbolos en la fórmula son tal como se definieron anteriormente.]

[B-1]

En este procedimiento, se prepara un complejo de níquel representado por la fórmula general (7) haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (1) o (5) con un compuesto fácilmente disponible representado por la fórmula (6).

Los disolventes de reacción que van a usarse no están particularmente limitados siempre que no afecten a la reacción, y por ejemplo, disolventes orgánicos o mezclas de los mismos tales como éteres (dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos alifáticos (hexano, pentano, ciclohexano, etc.), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, etc.), amidas (N,N-dimetilformamida (a continuación en el presente documento, también denominada DMF), N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona), y preferiblemente DMF.

Las bases que van a usarse son, por ejemplo: aminas orgánicas tales como trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, lutidina o colidina; sales de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio; una amida de litio básica fuerte tal como diisopropilamida de litio; un hexametildisilazano básico fuerte tal como hexametildisilazano de litio, hexametildisilazano de sodio, hexametildisilazano de potasio; y preferiblemente hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio, y similares.

La cantidad de la base que va a usarse es habitualmente de 0,1 a 100 equivalentes con respecto al compuesto (6), preferiblemente de 1 a 20 equivalentes.

La cantidad del compuesto (1) o (5) es de 0,5 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (6), preferiblemente de 1 a 5 equivalentes.

La temperatura de reacción es de -80 a 50 °C, preferiblemente de -60 a 40 °C. El tiempo de reacción es de 0,2 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 6 horas. La presión usada en el método de preparación anterior puede no estar particularmente limitada, y los ejemplos de la misma incluyen de aproximadamente 0,1 a 10 atm. Un complejo de níquel representado por la fórmula general (7) que se obtiene en este método puede someterse a la siguiente etapa con o sin aislamiento y purificación mediante un medio de separación y purificación bien conocido descrito a continuación.

[B-2]

En esta etapa, puede prepararse un aminoácido representado por la fórmula general (8) haciendo reaccionar el complejo de níquel o una sal del mismo con un ácido representado por la fórmula general (7).

Los ácidos que van a usarse no están particularmente limitados pero incluyen ácidos públicamente conocidos. Los ácidos pueden ser un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Los ácidos inorgánicos incluyen tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido perclórico. Los ácidos orgánicos incluyen tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido oxálico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, y similares. Preferiblemente, el ácido es ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético o ácido metanosulfónico, más preferiblemente es ácido clorhídrico o ácido metanosulfónico.

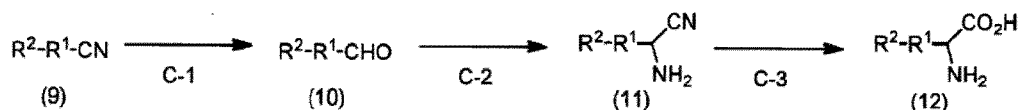
La cantidad del ácido no está particularmente limitada, y habitualmente es de 0,1 a 50 equivalentes con respecto al complejo de níquel representado por la fórmula general (7), y preferiblemente de 0,3 a 10 equivalentes.

El disolvente que va a usarse es preferiblemente alcohol, más preferible metanol o etanol.

La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 100 °C y preferiblemente de 40 a 80 °C. El tiempo de reacción es habitualmente de 0,1 a 72 horas y preferiblemente de 0,1 a 10 horas. La presión usada en el método de preparación anterior no está particularmente limitada, y los ejemplos de la misma incluyen de 0,1 a 10 atm. El aminoácido representado por la fórmula general (8) obtenido en el presente método puede someterse al siguiente procedimiento con o sin un medio de separación y purificación mediante un medio de separación y purificación bien conocido descrito a continuación o una transformación entre protección y desprotección.

[Fórmula 6]

[Etapa C]



[Los símbolos en la fórmula son tal como se definieron anteriormente.]

[C-1]

En esta etapa, puede prepararse un compuesto representado por la fórmula general (10) haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (9) con un agente reductor bien conocido.

El agente reductor es hidruro de tri(etoxi)aluminio y litio, hidruro de tri(sec-butil)boro y litio o DIBAL-H, y similares, y preferiblemente DIBAL-H.

La cantidad del agente reductor es habitualmente de 1 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (9), preferiblemente de 2,0 a 10 equivalentes.

El disolvente que va a usarse son disolventes de tipo éter (tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc.), disolventes polares apróticos (N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.), disolventes halogenados (diclorometano, cloroformo, etc.), disolventes hidrocarbonados aromáticos (tolueno, xileno, etc.) o un disolvente mixto de los mismos, y similares, y preferiblemente diclorometano.

La temperatura de reacción es de -100 °C a 50 °C, preferiblemente de -100 a 10 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,2 a 5 horas.

La presión usada en el método de preparación anterior puede no estar particularmente limitada, y los ejemplos de la misma incluyen desde aproximadamente 0,1 hasta 10 atm.

El compuesto representado por la fórmula general (10) que se obtiene en este método puede someterse a la siguiente etapa con o sin aislamiento y purificación mediante un medio de separación y purificación bien conocido descrito a continuación.

El compuesto representado por la fórmula general (9) puede prepararse mediante los métodos descritos en la referencia (publicación internacional n.º WO2011/071.565) o, si es necesario, combinando los métodos descritos en los ejemplos de referencia y los ejemplos.

[C-2]

En esta etapa, se prepara un compuesto representado por la fórmula general (11) haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (10) con un agente de cianuro y amoníaco. El agente de cianuro que va a usarse es, por ejemplo, cianuro de hidrógeno, cianuros metálicos, compuestos de cianohidrina, cianuros de acilo, cianuros halogenados, y similares. Los cianuros metálicos son, por ejemplo, cianuros de metales alcalinos tales como cianuros de sodio, cianuros de potasio; cianuros de metales alcalinotérreos tales como cianuro de calcio; cianuros de metales de transición tales como cianuro de cobre. Preferiblemente, es cianuro de potasio.

El amoníaco usado en la presente etapa puede ser gas de amoníaco, amoníaco líquido o una disolución acuosa de amoníaco, y es deseable una disolución acuosa de amoníaco en cuanto a que no requiere un aparato de reacción complicado.

El disolvente que va a usarse no está particularmente limitado siempre que no afecte a la reacción, e incluye éteres (tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc.), disolventes polares apróticos (N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc.), disolventes halogenados (diclorometano, cloroformo, etc.), disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como tolueno, disolventes de alcohol (metanol, etanol, etc.), agua y un disolvente mixto de los mismos, y preferiblemente agua y un disolvente mixto de metanol.

La cantidad de agente de cianuro que va a usarse es generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (10), preferiblemente de 2,0 a 5,0 equivalentes. La cantidad de amoníaco usada en la reacción es preferiblemente de 1,5 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (10) y más preferiblemente de 1,8 a 2,5 equivalentes. Se añade cloruro de amonio según sea necesario. Su cantidad es habitualmente de 0,2 a 2,0 equivalentes con respecto al compuesto de (10), preferiblemente de 0,1 a 0,5 equivalentes.

La temperatura de reacción es de -100 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 a 60 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,2 a 5 horas. La presión usada en el método de preparación anterior puede no estar particularmente limitada, y los ejemplos de la misma incluyen desde aproximadamente 0,1 hasta 10 atm. El compuesto representado por la fórmula general (11) puede someterse a la siguiente etapa con o sin aislamiento y purificación mediante un medio de separación y purificación bien conocido tal como se describe a continuación.

[C-3]

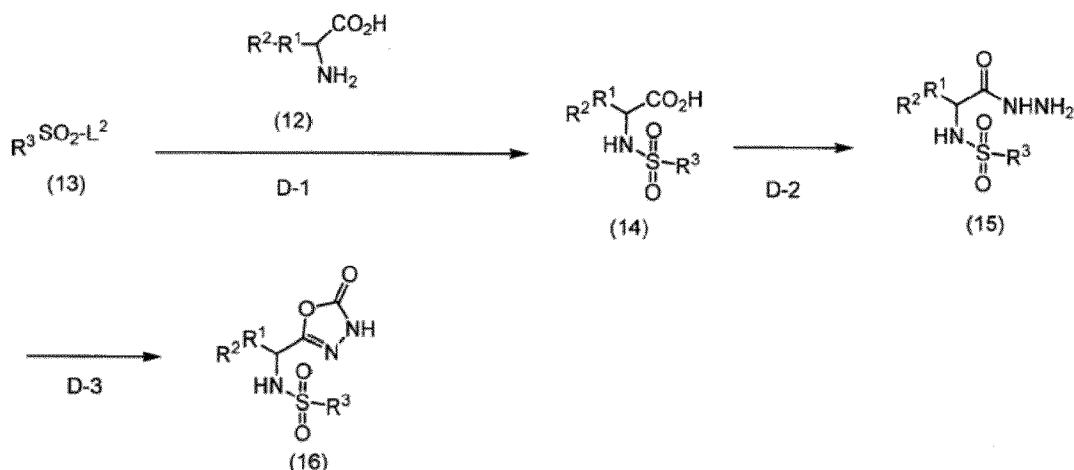
En este procedimiento, se prepara el compuesto representado por la fórmula general (12) de la misma manera

que en [B-2] descrito anteriormente usando el compuesto representado por la fórmula general (11). El compuesto representado por la fórmula general (12) puede someterse a la siguiente etapa con o sin aislamiento y purificación mediante un medio de separación y purificación bien conocido tal como se describe a continuación. A continuación en el presente documento, se describe un procedimiento posterior para los compuestos representados por las fórmulas generales (8) y (12) como un ejemplo.

Además, en el presente procedimiento, R^1 y R^2 pueden convertirse en las estructuras correspondientes a los grupos de protección/desprotección de la presente invención.

[Fórmula 7]

[Etapa D]



[En la fórmula, L^2 representa un grupo saliente. Los símbolos tienen los mismos significados tal como se definieron anteriormente.]

[D-1]

En esta etapa, puede prepararse un ácido carboxílico representado por la fórmula general (14) haciendo reaccionar un aminoácido representado por la fórmula general (12) con un haluro de ácido sulfónico representado por la fórmula general (13) en presencia de una base.

La base que va a usarse son sales de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio o aminas orgánicas tales como trimetilamina, o se ejemplifican hidróxido de potasio, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, lutidina y colidina, y preferiblemente trietilamina.

El disolvente de reacción que va a usarse no está particularmente limitado siempre que no afecte a la reacción, y son disolventes orgánicos o agua, etc., tales como éteres (dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos alifáticos (hexano, pentano, ciclohexano, etc.), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, etc.), amidas (DMF, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona), y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla en una razón apropiada.

El número de equivalentes de base y amina es de desde 0,5 hasta 10 equivalentes, respectivamente, preferiblemente desde 1,0 hasta 5,0 equivalentes.

La cantidad del haluro de ácido sulfónico se ajusta de manera apropiada mediante los compuestos representados por la fórmula general (12), pero no se limita a ello, y habitualmente es de 1,0 a 5,0 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula general (12), más preferiblemente de 1,0 a 2,5 equivalentes.

La temperatura de reacción se ajusta de manera apropiada mediante los compuestos representados por la fórmula general (12), pero no se limita a ello, y, por ejemplo, es de -20 a 70 °C, preferiblemente de 0 a 40 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,2 a 6,0 horas. El compuesto representado por la fórmula general (14) puede someterse a la siguiente etapa con o sin aislamiento y purificación mediante un medio de separación y purificación bien conocido tal como se describe a continuación.

El compuesto representado por la fórmula general (13) puede prepararse mediante los métodos descritos en la referencia (Tetrahedron Lett. 51,418-421 (2010)), o, si es necesario, combinando los métodos descritos en los ejemplos de referencia y los ejemplos.

5 [D-2]

En esta etapa, puede prepararse un compuesto representado por la fórmula general (15) haciendo reaccionar un ácido carboxílico representado por la fórmula general (14) con un agente de condensación e hidrazina. Alternativamente, puede prepararse haciendo reaccionar un derivado de hidrazina que tiene un grupo protector apropiado con el ácido carboxílico representado por la fórmula general (14) de la misma manera, y luego llevando a cabo la reacción para eliminar el grupo protector.

El agente de condensación es, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol (a continuación en el presente documento, CDI), dicitclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, y similares, preferiblemente CDI.

El disolvente que va a usarse no está particularmente limitado siempre que no afecte a la reacción, por ejemplo, disolventes orgánicos tales como éteres (dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos alifáticos (hexano, pentano, ciclohexano, etc.), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, etc.) y amidas (DMF, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona), y pueden usarse solos o en combinación.

La cantidad del agente de condensación con respecto al compuesto representado por la fórmula (14) es generalmente de 1 a 50 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente 1 a 5 equivalentes. La cantidad de hidrazina con respecto al compuesto representado por la fórmula general (14) es generalmente de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1-5 equivalentes. La base son bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, diazabicycloundeceno, y similares.

La temperatura de reacción es de -20 a 80 °C, preferiblemente de 0 a 40 °C. El tiempo de reacción es habitualmente de desde 0,05 hasta 24 horas, más preferiblemente desde 0,05 hasta 6 horas. El compuesto representado por la fórmula general (15) puede someterse a la siguiente etapa con o sin aislamiento y purificación mediante un medio de separación y purificación bien conocido tal como se describe a continuación.

35 [D-3]

En esta etapa, puede prepararse un compuesto representado por la fórmula general (16) de la presente invención mediante ciclación del compuesto representado por la fórmula general (15) con el agente de acilación.

El agente de acilación es, por ejemplo, cloroformiato de isobutilo, CDI, fosgeno, trifosgeno, y similares, preferiblemente CDI. La base son bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, diazabicycloundeceno, y similares.

Normalmente, la cantidad del agente de acilación con respecto al compuesto representado por la fórmula (15) es preferiblemente de 1 a 50 equivalentes y más preferiblemente de 1 a 5 equivalentes.

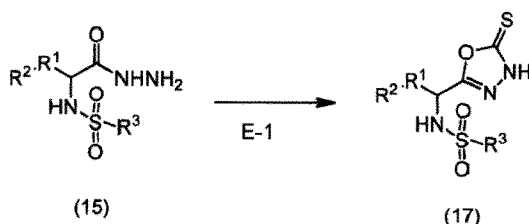
El disolvente que va a usarse no está particularmente limitado siempre que no afecte a la reacción, por ejemplo, disolventes orgánicos tales como éteres (dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos alifáticos (hexano, pentano, ciclohexano, etc.), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, etc.), amidas (DMF, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, etc.), y similares, y pueden usarse individualmente o como una mezcla.

La temperatura de reacción es de -20 a 80 °C, preferiblemente de 0 a 50 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 8 horas. El compuesto representado por la fórmula general (16) puede someterse a la siguiente etapa con o sin aislamiento y purificación mediante un medio de separación y purificación bien conocido tal como se describe a continuación.

El compuesto representado por la fórmula general (16) de la presente invención puede sintetizarse mediante 1) protección del grupo amino del aminoácido del compuesto representado por la fórmula general (12) anterior con un grupo protector adecuado bien conocido, 2) conversión del resto de ácido carboxílico en el anillo de oxadiazolona mediante el mismo método que en [D-2], 3) desprotección del grupo protector mediante un método bien conocido, 4) sulfonamidación de la misma manera que en [D-1].

[Fórmula 8]

[Etapa E]



5 [En la fórmula, los símbolos tienen los mismos significados tal como se definieron anteriormente.]

[E-1]

10 En esta etapa, puede prepararse un compuesto representado por la fórmula general (17) de la presente invención haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (15) con disulfuro de carbono.

15 La base usada en esta reacción son, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, aminas orgánicas tales como trietilamina, alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, amidas metálicas tales como diisopropilamida de litio, y preferiblemente hidróxido de potasio.

20 La cantidad de la base que va a usarse es, con respecto al compuesto representado por la fórmula (15), generalmente de 1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes. La cantidad de disulfuro de carbono es, con respecto al compuesto representado por la fórmula (15), generalmente de 1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes.

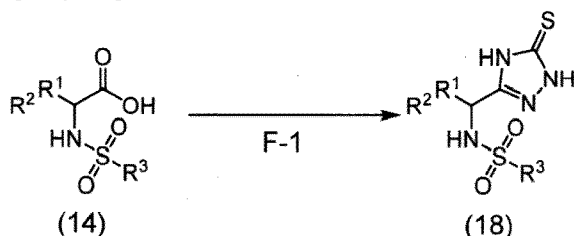
25 El disolvente que va a usarse no está particularmente limitado siempre que no afecte a la reacción, por ejemplo, disolventes orgánicos, agua tal como alcoholes (metanol, etanol, propanol), éteres (dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos alifáticos (hexano, pentano, ciclohexano), amidas (DMF, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona), y similares, y pueden usarse individualmente o como una mezcla.

30 La temperatura de reacción es de 0 a 150 °C, preferiblemente de entre 20 y 100 °C. El tiempo de reacción es generalmente de desde 0,5 hasta 24 horas, preferiblemente desde 1,0 hasta 12 horas. El compuesto representado por la fórmula general (17) de la presente invención puede aislarse y purificarse mediante un medio de separación y purificación bien conocido.

[Fórmula 9]

35

[Etapa F]



[En la fórmula, los símbolos tienen los mismos significados tal como se definieron anteriormente.]

40 [F-1]

En esta etapa, puede prepararse un compuesto de la fórmula general (18) mediante condensación y simultáneamente ciclación del compuesto representado por la fórmula general (14) y tiosemicarbazida.

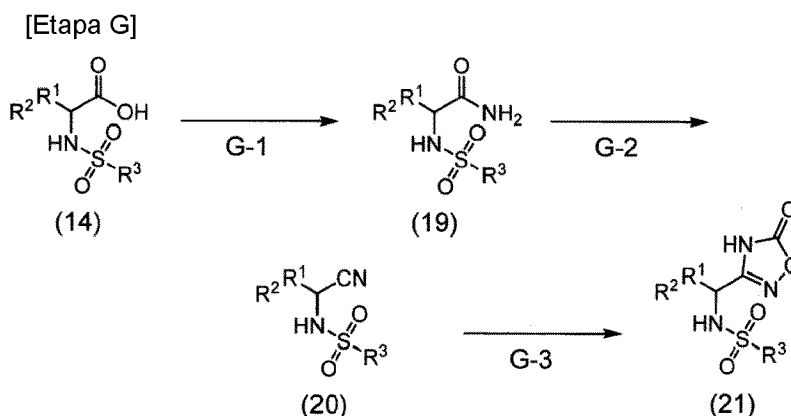
45 El agente de condensación es, por ejemplo, CDI, dicitclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, y similares, preferiblemente clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

El disolvente que va a usarse no está particularmente limitado siempre que no afecte a la reacción, por ejemplo, disolventes orgánicos tales como éteres (dietil éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos alifáticos (hexano, pentano, ciclohexano, etc.), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, etc.), amidas (DMF, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona), y similares. Pueden usarse individualmente o como una mezcla.

La cantidad del agente de condensación es, con respecto al compuesto representado por la fórmula general (14), de 1,0 a 50 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes. La cantidad de tiosemicarbazida es, con respecto al compuesto representado por la fórmula general (14), generalmente de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 5,0 equivalentes. La base son bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, diazabicycloundeceno, y similares.

La temperatura de reacción es de -20 a 180 °C, preferiblemente de 0 a 100 °C. El tiempo de reacción es habitualmente de 0,05 a 24 horas, preferiblemente de 0,05 a 6 horas. El compuesto representado por la fórmula (18) de la presente invención puede aislarse y purificarse mediante un medio de separación y purificación bien conocido tal como se describe a continuación.

[Fórmula 10]



[En la fórmula, los símbolos tienen los mismos significados tal como se definieron anteriormente.]

[G-1]

En esta etapa, puede prepararse un compuesto representado por la fórmula general (19) haciendo reaccionar el ácido carboxílico representado por la fórmula general (14) con un agente de condensación y amoniaco.

El agente de condensación es, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol (a continuación en el presente documento, CDI), diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, y similares, preferiblemente CDI.

El disolvente que va a usarse no está particularmente limitado siempre que no afecte a la reacción, por ejemplo, disolventes orgánicos tales como éteres (dietil éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos alifáticos (hexano, pentano, ciclohexano, etc.), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, etc.), amidas (DMF, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona), y similares. Pueden usarse individualmente o como una mezcla.

La cantidad del agente de condensación con respecto al compuesto representado por la fórmula general (14) es generalmente de 1 a 50 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes. Se usa amoniaco como disolución acuosa o sal de ácido clorhídrico, y su cantidad con respecto al compuesto representado por la fórmula general (14) es generalmente de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 5,0 equivalentes. Las bases incluyen, por ejemplo, bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, diazabicycloundeceno, y similares.

La temperatura de reacción es de -20 a 80 °C, preferiblemente de 0 a 40 °C. El tiempo de reacción es habitualmente de desde 0,05 hasta 24 horas, preferiblemente desde 0,05 hasta 6 horas. El compuesto representado por la fórmula general (19) puede someterse a la siguiente etapa con o sin aislamiento y purificación mediante un medio de separación y purificación bien conocido tal como se describe a continuación.

[G-2]

En esta etapa, puede prepararse un nitrilo representado por la fórmula general (20) a partir del compuesto de amida representado por la fórmula general (19).

Los agentes de deshidratación incluyen, por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, cloruro cianúrico, y similares, preferiblemente cloruro cianúrico.

El disolvente que va a usarse no está particularmente limitado siempre que no afecte a la reacción, por ejemplo, disolventes orgánicos tales como éteres (dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos alifáticos (hexano, pentano, ciclohexano, etc.), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, etc.), amidas (DMF, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona), y similares. Pueden usarse individualmente o como una mezcla.

La cantidad de agente de deshidratación con respecto al compuesto representado por la fórmula general (19) es habitualmente de 1 a 50 equivalentes.

La temperatura de reacción es de -20 a 80 °C, preferiblemente de entre 0 y 40 °C. El tiempo de reacción es habitualmente de desde 0,05 hasta 24 horas, preferiblemente desde 0,05 hasta 3 horas. El compuesto representado por la fórmula general (20) puede someterse a la siguiente etapa con o sin aislamiento y purificación mediante un medio de separación y purificación bien conocido tal como se describe a continuación.

[G-3]

En esta etapa, se obtiene un compuesto de amidoxima a partir del compuesto de nitrilo representado por la fórmula general (20) mediante la adición de hidroxilamina, y luego se hace reaccionar con un agente de acilación seguido de reacción de ciclación con aplicación de calor para producir un compuesto representado por la fórmula general (21).

La cantidad de la hidroxilamina que va a usarse para preparar la amidoxima es generalmente de 1 a 50 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula general (20).

El disolvente que va a usarse no está particularmente limitado siempre que no afecte a la reacción, por ejemplo, disolventes orgánicos tal como éteres (dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos alifáticos (hexano, pentano, ciclohexano, etc.), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, etc.), amidas (DMF, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona), y similares. Pueden usarse individualmente o como una mezcla.

La temperatura de reacción es de -20 a 100 °C, preferiblemente de 0 a 60 °C. El tiempo de reacción es generalmente de desde 0,05 hasta 3 días, preferiblemente desde 0,05 hasta 12 horas. El compuesto de amidoxima obtenido representado por la fórmula general (20) puede someterse a la siguiente etapa con o sin aislamiento y purificación mediante un medio de separación y purificación bien conocido tal como se describe a continuación.

El agente de acilación usado para la amidoxima es, por ejemplo, cloroformiato, 2-etilhexilo, CDI, fosgeno, trifosgeno, y similares, preferiblemente cloroformiato 2-etilhexilo. La base que va a usarse incluye bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, diazabicycloundeceno, y similares.

La cantidad del agente de acilación es habitualmente de 1 a 50 equivalentes con respecto al compuesto de amidoxima, y más preferiblemente de aproximadamente 1 a 3 equivalentes.

El disolvente que va a usarse no está particularmente limitado siempre que no afecte a la reacción, por ejemplo, disolventes orgánicos tales como éteres (dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos alifáticos (hexano, pentano, ciclohexano, etc.), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, etc.), amidas (DMF, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, etc.) y similares, y pueden usarse individualmente o como una mezcla, y pueden cambiarse por otros disolventes durante la reacción.

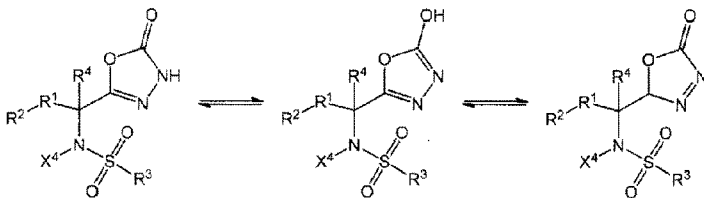
La temperatura de reacción con el agente de acilación es de -20 a 80 °C, preferiblemente de 0 a 40 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 3 horas. La temperatura de reacción usada para la reacción de ciclación del compuesto acilado obtenido es de 0 a 150 °C, preferiblemente de 0 a 120 °C. El tiempo de reacción es generalmente de desde 0,5 hasta 24 horas, preferiblemente desde 0,5 hasta

12 horas. El compuesto obtenido representado por la fórmula general (21) puede someterse a la siguiente etapa con o sin aislamiento y purificación mediante un medio de separación y purificación bien conocido tal como se describe a continuación.

El compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención y los productos intermedios del mismo pueden aislarse y purificarse mediante un medio de separación y purificación bien conocido tal como recristalización, cristalización, destilación o cromatografía en columna. Habitualmente es posible que el compuesto de la presente invención y los productos intermedios de síntesis formen una sal farmacológicamente aceptable de los mismos de una manera bien conocida, y también pueden convertirse unos en otros.

Cuando están presentes isómeros ópticos, estereoisómeros, tautómeros o isómeros rotatorios en el compuesto de la presente invención, el compuesto de la presente invención abarca estos isómeros o la mezcla de los mismos. Por ejemplo, cuando está presente un isómero óptico en el compuesto de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, también se abarcan en el compuesto de la presente invención el racemato y un isómero óptico resuelto a partir de un racemato. Estos isómeros pueden obtenerse mediante un método de síntesis bien conocido, un medio de separación (concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna, recristalización, y similares) respectivamente con un único compuesto. En el compuesto de la presente invención, por ejemplo, cuando X^1 = átomo de oxígeno, X^2 = átomo de oxígeno, X^3 = NH, existen tautómeros tal como se muestran a continuación, incluyéndose también cualquiera de los isómeros en la presente invención.

[Fórmula 11]



El compuesto de la presente invención o una sal del mismo puede ser amorfo (amorfo) o una forma cristalina, y la forma cristalina puede ser una única forma cristalina o una mezcla polimórfica, que están abarcadas por el compuesto de la presente invención o una sal del mismo. Los cristales pueden prepararse mediante la aplicación de un método de cristalización bien conocido.

Además, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo puede ser un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.) o un no solvato, ambos de los cuales están abarcados en el compuesto de la presente invención o una sal del mismo. Los compuestos marcados con isótopos (por ejemplo, deuterio, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I , etc.) y similares también están abarcados por el compuesto de la presente invención o una sal del mismo.

Aunque en la presente invención también se incluyen los profármacos del compuesto de la presente invención o una sal del mismo, los profármacos se refieren a los compuestos que se convierten en el compuesto de la presente invención o una sal del mismo mediante una reacción con una enzima o ácido gástrico en condiciones fisiológicas en el cuerpo vivo, es decir, los compuestos que se convierten en el compuesto de la presente invención o una sal del mismo mediante oxidación, reducción o hidrólisis enzimática, y similares, o los compuestos que se convierten en el compuesto de la presente invención o una sal del mismo mediante ácido gástrico. Además, un profármaco del compuesto de la presente invención o una sal del mismo pueden ser los compuestos que se convierten en el compuesto de la presente invención o una sal del mismo en condiciones fisiológicas tal como se describe en Hirokawa Shoten 1990 annual "Development of Pharmaceuticals", volumen 7, Molecular Design, páginas 163-198.

Una sal del compuesto de la presente invención significa una sal que es farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene una actividad inhibidora contra RNR. El compuesto de la presente invención o una sal del mismo es útil como medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con RNR sin provocar efectos secundarios basados en los efectos inespecíficos de la proteína que requiere iones de hierro debido a su excelente actividad inhibidora de RNR y a su estructura que no forma un quelato con iones metálicos. La "enfermedad relacionada con RNR" incluye enfermedades cuya incidencia puede disminuirse o cuyo síntoma está en remisión o se alivia y/o cura completamente eliminando o suprimiendo y/o inhibiendo las funciones de RNR. Tales enfermedades son, por ejemplo, tumores malignos. Los tumores malignos de interés no están particularmente limitados, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gastrointestinal (cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de duodeno, cáncer de hígado, cáncer de sistema biliar (cáncer de vesícula biliar-vías biliares, etc.), cáncer de páncreas, cáncer colorrectal (cáncer de colon, cáncer de recto, etc.), etc.), cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, mesotelioma, etc.), cáncer de mama, cáncer genital (cáncer

de ovario, cáncer uterino (cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, etc.), etc.), cáncer urinario (cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumor testicular, etc.), tumores hematopoyéticos (leucemia, linfoma maligno, mieloma múltiple, etc.), tumores de huesos y partes blandas, cáncer de piel, tumor encefálico, y similares.

5 "RNR" en el presente documento incluye una RNR humana o no humana, preferiblemente una RNR humana.

10 Por consiguiente, la presente invención proporciona un inhibidor de RNR que incluye el compuesto de la presente invención o una sal del mismo como principio activo. Además, la presente invención se refiere al uso del compuesto de la presente invención o una sal del mismo para la fabricación de los inhibidores de RNR. La presente invención también proporciona el uso del compuesto de la presente invención o una sal del mismo como inhibidores de RNR. Además, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención o una sal del mismo para su uso como inhibidores de RNR.

15 En aún otra realización, la presente invención proporciona un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención o una sal del mismo como principio activo. Además, la presente invención se refiere al uso del compuesto de la presente invención o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento. Además, la presente invención proporciona el uso como medicamento del compuesto de la presente invención o una sal del mismo. Además, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención o una sal del mismo para su uso como medicamento.

20 En aún otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención o una sal del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 En una realización preferida, el medicamento o la composición farmacéutica es un agente terapéutico para las enfermedades relacionadas con RNR, en una más realización preferida, el medicamento o la composición farmacéutica es un agente antitumoral.

30 En aún otra realización, la presente invención comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención o una sal del mismo a un sujeto para proporcionar un método de supresión de la actividad de RNR. Además, la presente invención comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención o una sal del mismo a un sujeto para proporcionar un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con RNR. En una realización preferida, un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con RNR es un método de tratamiento de tumores. En el método de tratamiento, los sujetos incluyen animales humanos o no humanos que necesitan el método.

35 Cuando se usa el compuesto de la presente invención o una sal del mismo como producto farmacéutico, opcionalmente se formula con un portador farmacéuticamente aceptable, y pueden adoptarse diversas formas de dosificación dependiendo de los propósitos de prevención o terapéuticos, y las formas de dosificación incluyen, por ejemplo, agentes orales, inyecciones, supositorios, pomadas y cualquiera de tales parches. Dado que el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tiene una excelente capacidad de absorción oral, son preferibles los agentes orales. Estas formas de dosificación pueden prepararse mediante métodos de preparación habitualmente conocidos por una persona con experiencia habitual en la técnica.

45 Con respecto a los portadores farmacéuticamente aceptables, como materiales farmacéuticos se usan diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas convencionales, y se formulan como: excipientes, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes colorantes para preparaciones sólidas; y disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotonzantes, tampones, agentes calmantes para preparaciones líquidas, y similares. Además, si es necesario, también pueden usarse aditivos farmacéuticos que incluyen tales como agentes conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes estabilizantes.

50 Con respecto a los portadores farmacéuticamente aceptables y los aditivos farmacéuticos, en general, incluyen, por ejemplo, como excipiente, lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microcristalina, ácido silícico, y similares; como aglutinantes, agua, etanol, propanol, jarabe simple, una disolución de glucosa, una disolución de almidón, una disolución de gelatina, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, metilcelulosa, etilcelulosa, goma laca, fosfato de calcio, polivinilpirrolidona, y similares; como disgregantes, almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, lactosa, y similares; como lubricantes, estearato de talco purificado, bórax, polietilenglicol, y similares; como colorante, óxido de titanio, óxido de hierro, y similares; como agentes aromatizantes, sacarosa, cáscara de naranja, ácido cítrico, ácido tartárico, y similares.

65 Cuando se prepara una preparación sólida oral, puede prepararse mediante la adición de un excipiente al compuesto de la presente invención y, si es necesario, añadiendo adicionalmente aglutinantes, disgregantes, lubricantes, colorantes o agentes aromatizantes, y similares, seguido de la formulación para dar comprimidos,

comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, cápsulas, y similares.

Quando se preparan formas inyectables, pueden prepararse mediante la adición de agentes de control de pH, tampones, estabilizadores, agentes isotónicos, agentes anestésicos locales, y similares, al compuesto de la presente invención, seguido de la formulación para dar inyecciones subcutáneas, intramusculares e intravenosas de una manera convencional.

La cantidad del compuesto de la presente invención que va a formularse en cada forma de dosificación unitaria descrita anteriormente puede ser, en general, por forma de dosificación unitaria, de 0,05 a 1000 mg para la dosificación oral, de aproximadamente 0,01 a 500 mg para la inyección y de 1 a 1000 mg para supositorios con la condición de que puedan alterarse dependiendo de los síntomas de los pacientes a los que va a aplicársele o de sus formas de dosificación.

Además, la dosis diaria de un fármaco con la forma de dosificación es, con respecto al compuesto de la presente invención, de 0,05 a 5000 mg al día para un adulto (peso corporal: 50 kg), preferiblemente de 0,1 a 2000 mg, y preferiblemente la cantidad mencionada anteriormente se administra una vez o de 2 a 3 veces al día con la condición de que puedan alterarse dependiendo de los síntomas de los pacientes, el peso, la edad o el sexo, y similares.

Ejemplos

La presente invención se describe a continuación en más detalle con ejemplos y ejemplos de prueba, pero no se pretende que la presente invención se limite a estos ejemplos.

Diversos reactivos usados en los ejemplos eran productos disponibles comercialmente, a menos que se indique lo contrario. Se usó una columna preempaquetada de sílice SNAP-ULTRA (marca registrada) de Biotage Ltd. para una cromatografía en columna de gel de sílice, o se usó una columna preempaquetada de sílice SNAP KP-C18-HS (marca registrada) fabricada por Biotage para una cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa. La HPLC purificada mediante cromatografía en columna de fase inversa preparativa se realizó en las siguientes condiciones. El gradiente y el volumen de inyección se llevaron a cabo de manera apropiada.

Columna: YMC-Actus Triart C18, 30 × 50 mm, 5 µm

Detección por UV: 254 nm

Velocidad de flujo de la columna: 40 ml/min

Fase móvil: agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)

Cantidad de inyección: 1,0 ml

Gradiente: agua/acetonitrilo (del 10 % al 90 %)

Se usaron los dispositivos AL400 (400 MHz; JEOL (JEOL)) y Mercury400 (400 MHz; Agilent Technologies) para los espectros de RMN, y se usó tetrametilsilano como patrón interno cuando se incluyó tetrametilsilano en el disolvente pesado, de lo contrario se midió usando disolvente de RMN como patrón interno, mostrándose todos los valores de δ en ppm. Además, los espectros de CL-EM se midieron en las siguientes condiciones usando un dispositivo ACQUITY SQD (cuadripolo) fabricado por Waters.

Columna: ACQUITY UPLC (marca registrada) BEH C18, 2,1 × 50 mm, 1,7 µm fabricada por Waters

Detección por EM: ESI negativo

Detección por UV: 254 y 280 nm

Velocidad de flujo de la columna: 0,5 ml/min

Fase móvil: agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %)

Cantidad de inyección: 1 µl

Gradiente (tabla 1)

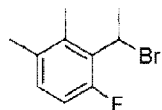
Tiempo (min)	Agua	Acetonitrilo
0	95	5

0,1	95	5
2,1	5	95
3,0	PARADA	

A continuación se muestran los significados de las abreviaturas.

5	s: singlete
	d: doblete
	t: triplete
10	q: cuartete
	dd: doblete doble
	dt: triplete doble
15	td: doblete triple
	tt: triplete triple
20	ddd: doblete doble doble
	ddt: triplete doble doble
	dtd: doblete triple doble
25	tdd: doblete doble triple
	m: multiplete
30	a: ancho
	s a: singlete ancho
35	DMSO-d ₆ : dimetilsulfóxido deuterado
	CDCl ₃ : cloroformo pesado
	CD ₃ OD: metanol pesado
40	CDI: 1,1'-carboximetilsulfonildiimidazol
	DAST: trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre
	DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio
45	DMF: dimetilformamida
	DMSO: dimetilsulfóxido
50	THF: tetrahidrofurano
	WSC = EDCI = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	HOBt = 1-hidroxibenzotriazol
55	Ejemplo de referencia A1: 2-(1-Bromoetil)-1-fluoro-3,4-dimetilbenceno

[Fórmula 12]



5 (Etapa 1) 1-(6-Fluoro-2,3-dimetilfenil)etanol

Después de hacer gotear una disolución en dietil éter de bromuro de metilmagnesio (3,0 M, 70 ml) en una disolución en THF de 6-fluoro-2,3-dimetil-benzaldehído (22,0 g) (300 ml) a 0 °C, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. En condiciones de baño de hielo, se añadió gota a gota una disolución de cloruro de amonio acuoso saturado (150 ml) y se añadió acetato de etilo (200 ml), y se separó el resultante en diferentes capas. Se lavó sucesivamente la fase orgánica con HCl (1 M, 200 ml), agua (200 ml) y solución salina (200 ml) y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 1-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)etanol (23,7 g).

15 (Etapa 2)

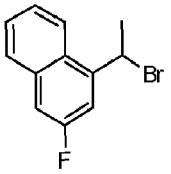
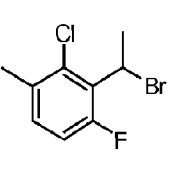
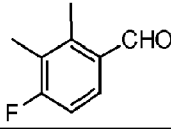
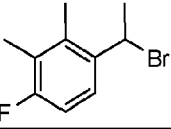
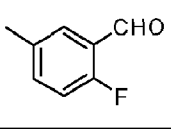
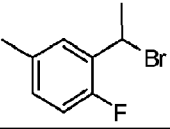
Se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (26,5 ml) a 0 °C a una disolución en cloroformo (120 ml) de 1-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)etanol (23,7 g) obtenido en la etapa 1 anterior y se agitó la disolución de reacción durante 30 minutos a 0 °C. Se añadió la mezcla de reacción a bicarbonato de sodio acuoso saturado helado (1 l). Después de añadir cloroformo (500 ml) a la mezcla, se separó el resultante en diferentes capas y se lavó sucesivamente la fase orgánica con agua (200 ml) y solución salina (200 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro para dar el compuesto del título (29,5 g) mediante concentración a presión reducida.

Ejemplos de referencia A2 a A41

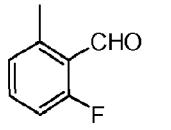
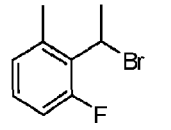
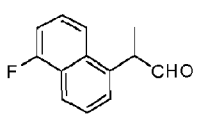
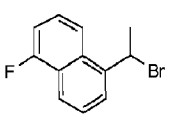
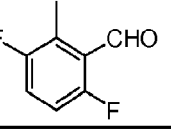
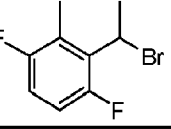
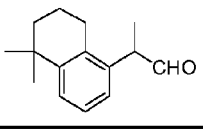
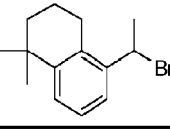
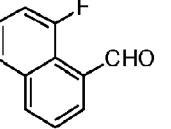
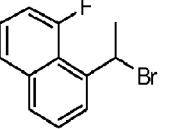
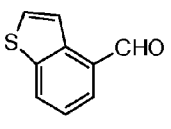
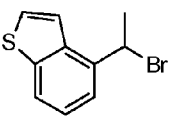
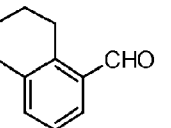
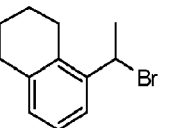
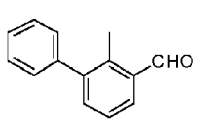
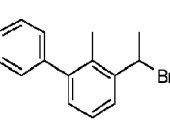
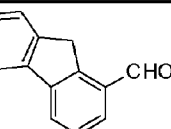
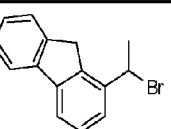
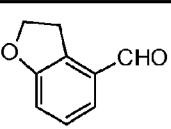
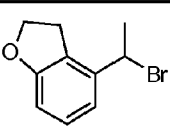
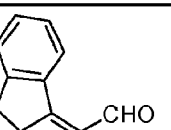
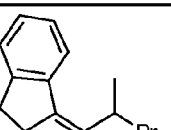
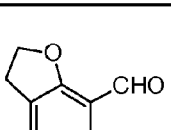
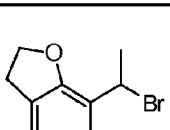
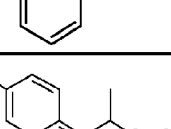
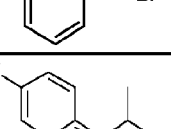
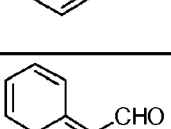
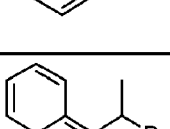
Se hicieron reaccionar juntos aldehído y bromuro de metilmagnesio como materiales de partida de la misma manera que en el ejemplo de referencia A1, etapa 1 y etapa 2, y luego se hizo reaccionar el resultante con tribromuro de fósforo para obtener los compuestos de los ejemplos de referencia A2 a A41. Sin embargo, los compuestos de los ejemplos de referencia A40 y A41 se obtuvieron en el mismo procedimiento usando bromuro de etilmagnesio y yoduro de metil-d3-magnesio respectivamente en lugar de bromuro de metilmagnesio.

[Tabla 1-1]

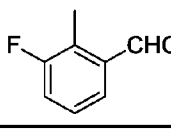
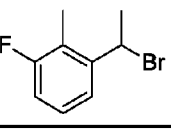
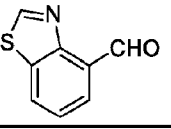
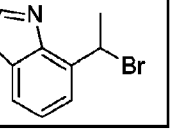
Ejemplo de referencia	Material de partida	Compuesto sintetizado	Ejemplo de referencia	Material de partida	Compuesto sintetizado
A2			A9		
A3			A10		
A4			A11		
A5			A12		
A6			A13		

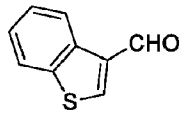
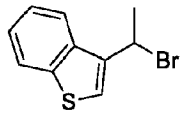
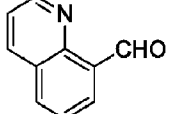
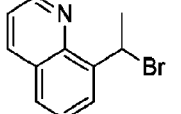
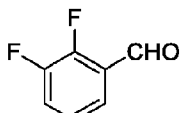
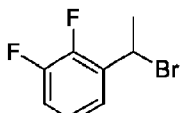
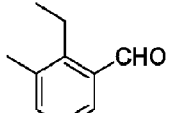
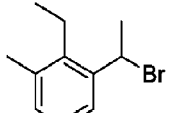
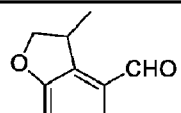
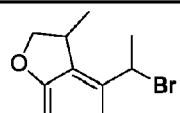
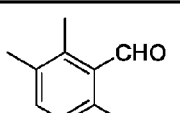
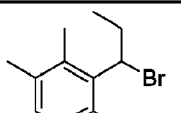
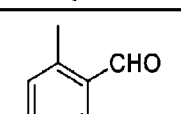
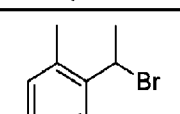
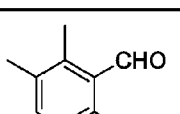
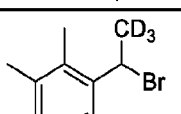
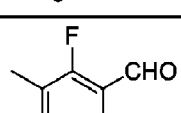
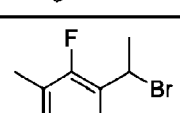
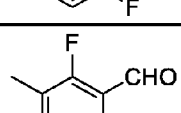
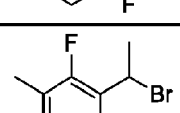
A7			A14		
A8			A15		

[Tabla 1-2]

Ejemplo de referencia	Material de partida	Compuesto sintetizado	Ejemplo de referencia	Material de partida	Compuesto sintetizado
A16			A23		
A17			A24		
A18			A25		
A19			A26		
A20			A27		
A21			A28		
A22			A29		

[Tabla 1-3]

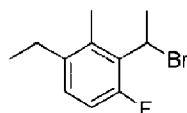
Ejemplo de referencia	Material de partida	Compuesto sintetizado	Ejemplo de referencia	Material de partida	Compuesto sintetizado
A30			A37		

A31			A38		
A32			A39		
A33			A40		
A34			A41		
A35					
A36					

Ejemplo de referencia B1: 2-(1-Bromoetil)-4-etil-1-fluoro-3-metilbenceno

[Fórmula 13]

5



(Etapla 1) 2-Bromo-3-etil-6-fluorobenzaldehído

- 10 A una disolución en THF (150 ml) de 2-bromo-1-etil-4-fluorobenceno (14,4 g), se le añadió gota a gota una disolución en THF de diisopropilamida de litio (1,5 M, 54 ml) a -78 °C. Después de agitar la disolución de reacción durante 30 minutos, se añadió DMF (6,5 ml) y se agitó adicionalmente la mezcla durante 20 minutos. Se añadieron sucesivamente gota a gota agua (50 ml) y ácido clorhídrico (6 M, 50 ml) a la disolución de reacción y se extrajo la mezcla dos veces con hexano (100 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada (50 ml) dos veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida y se obtuvo 2-bromo-3-etil-6-fluorobenzaldehído (14,5 g).

(Etapla 2) 3-Etil-6-fluoro-2-metilbenzaldehído

- 20 A una disolución en 1,4-dioxano (200 ml) de 2-bromo-3-etil-6-fluorobenzaldehído (14,5 g) obtenido a partir de la etapa 1 anterior, se le añadieron agua (90 ml), fosfato de tripotasio (32,0 g), ácido metilborónico (6,4 g) y aditivo de dicloruro de [bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (1,75 g) y se calentó la disolución de reacción a reflujo a 110 °C durante 2 horas. Se dejó enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente la mezcla durante 2 horas después de añadir hexano (90 ml). Se filtró la disolución de reacción a través de CELITE y se separó el filtrado después de lavar el residuo con hexano. Se lavó la fase orgánica dos veces con solución salina saturada (100 ml) y, después de secarse sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) y se obtuvo 3-etil-6-fluoro-2-metilbenzaldehído (8,4 g).

- 30 (Etapla 3)

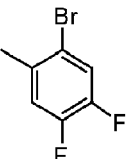
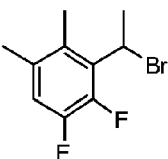
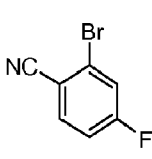
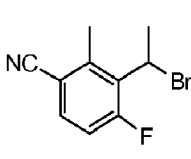
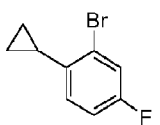
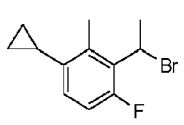
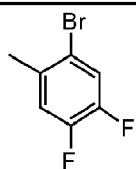
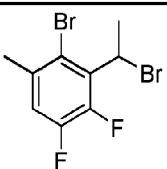
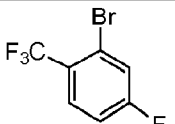
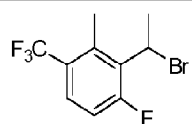
Según los métodos del ejemplo de referencia A1, etapas 1 y 2, usando 3-etil-6-fluoro-2-metilbenzaldehído (8,4 g)

obtenido en la etapa 2 anterior, se llevó a cabo la misma operación para obtener el compuesto del título.

Ejemplos de referencia B2 a B6

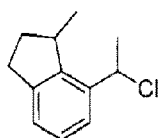
- 5 Según los métodos del ejemplo de referencia B1, etapas 1 y 2, y del ejemplo de referencia A1, etapas 1 y 2, se sintetizaron los siguientes compuestos de los ejemplos de referencia B2 a B5. Además, según los métodos del ejemplo de referencia B1, etapa 1, y del ejemplo de referencia A1, etapas 1 y 2, se sintetizó el compuesto del ejemplo de referencia B6.

10 [Tabla 2]

Ejemplo de referencia	Material de partida	Compuesto sintetizado	Ejemplo de referencia	Material de partida	Compuesto sintetizado
B2			B5		
B3			B6		
B4					

Ejemplo de referencia C1: 7-(1-Cloroetil)-1-metil-2,3-dihidro-1H-indeno

15 [Fórmula 14]



- 20 Se añadió borohidruro de sodio (261 mg) a una disolución en metanol (5,0 ml) de 1-(3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)etanona (1,0 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió la disolución de reacción a agua (10 ml) y luego se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en diclorometano (5,0 ml), se añadió cloruro de tionilo (2,0 ml) a temperatura ambiente y se agitó la disolución de reacción a 50 °C durante 30 minutos. Se añadió agua a la
- 25 disolución de reacción y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,1 g).

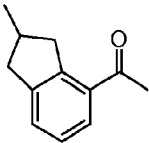
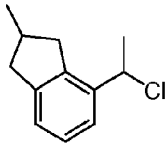
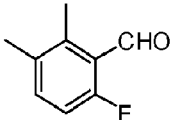
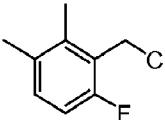
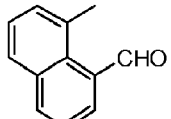
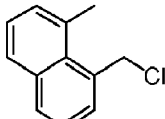
Ejemplos de referencia C2 a C4

- 30 Según el método del ejemplo de referencia C1, se sintetizaron los siguientes compuestos de los ejemplos de referencia C2 a C4.

[Tabla 3]

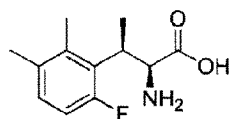
35

Ejemplo de referencia	Material de partida	Compuesto sintetizado
-----------------------	---------------------	-----------------------

C2		
C3		
C4		

Ejemplo de referencia D1: Ácido (2S,3R)-2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico

[Fórmula 15]



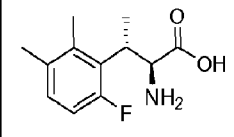
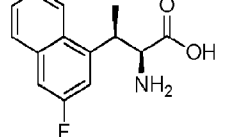
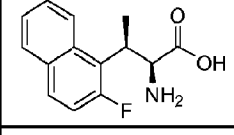
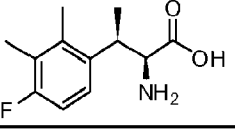
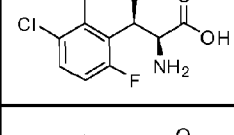
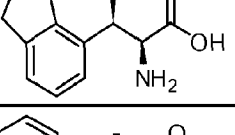
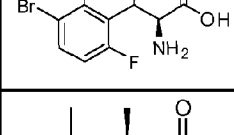
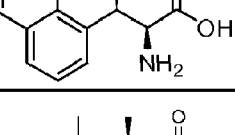
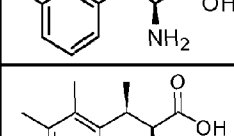
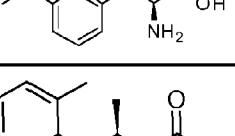
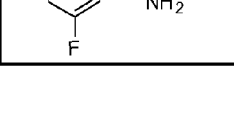
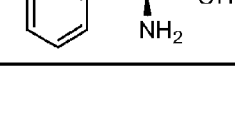
Se añadió gota a gota una disolución en DMF (50 ml) de 2-(1-bromoetil)-1-fluoro-3,4-dimetilbenceno (14,0 g) obtenido en el ejemplo de referencia A1 a una disolución en DMF (50 ml) de (S)-2-[o-[(N-bencilproil)amino]fenil]-bencilidenamino-acetato de (2-)-N,N,N-níquel (II) (14,5 g) e hidróxido de potasio (16,3 g) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadieron una disolución de cloruro de amonio saturado (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) a la disolución de reacción, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con agua (50 ml) y solución salina saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano). Se disolvió el compuesto obtenido en metanol (120 ml), se añadió ácido clorhídrico (3 M, 90 ml) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 45 minutos. Se eliminó por destilación el metanol a presión reducida y se añadieron cloroformo (50 ml) y agua (50 ml) al residuo. Se lavó la fase acuosa con cloroformo (50 ml) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa (metanol/agua) para dar el compuesto del título (2,0 g). ¹H-RMN (CD₃OD) δ: 7,03 (dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 3,74-3,87 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,40 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 3H).

Ejemplos de referencia D2 a D58

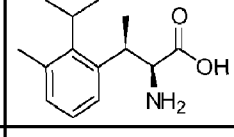
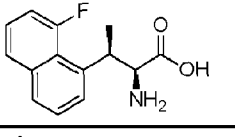
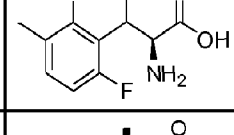
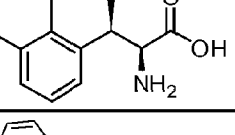
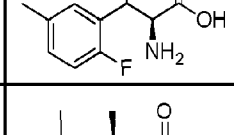
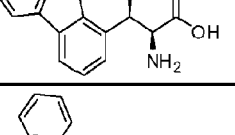
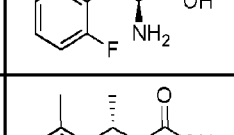
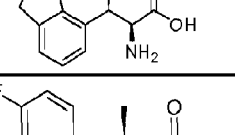
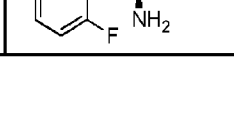
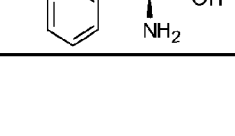
Después de hacer reaccionar el agente de alquilación obtenido en los ejemplos de referencia A2 a A41, los ejemplos de referencia B1 a B6 y los ejemplos de referencia C1 a C4 y (S)-2-[o-[(N-bencilproil)amino]fenil]-bencilidenamino-acetato de (2-)-N,N,N-níquel (II), se prepararon los compuestos de los ejemplos de referencia D2 a D58 mostrados a continuación mediante hidrólisis ácida. Sin embargo, para el compuesto del ejemplo de referencia D56, se usó 6-fluoro-2,3-dimetilbenzaldehído como material de partida, y los compuestos de los ejemplos de referencia D57 y 58 se prepararon mediante el mismo método usando (R)-2-[o-[(N-bencilproil)amino]fenil]-bencilidenamino-acetato de (2-)-N,N,N-níquel (II) en lugar de (S)-2-[o-[(N-bencilproil)amino]fenil]-bencilidenamino-acetato de (2-)-N,N,N-níquel (II).

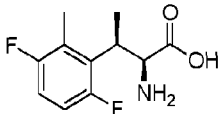
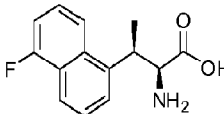
[Tabla 4-1]

Ejemplo de referencia	Material de partida (número del ejemplo de referencia o fórmula estructural)	Compuesto sintetizado	Ejemplo de referencia	Material de partida (número del ejemplo de referencia o fórmula estructural)	Compuesto sintetizado
-----------------------	---	-----------------------	-----------------------	---	-----------------------

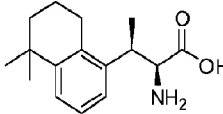
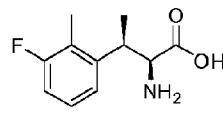
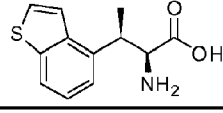
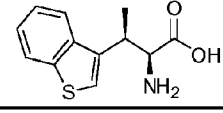
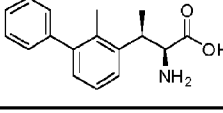
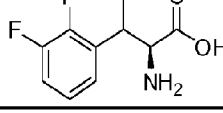
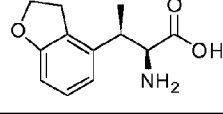
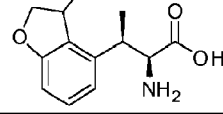
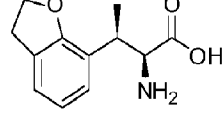
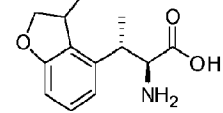
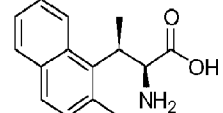
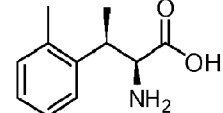
D2	A1		D8	A7	
D3	A2		D9	A8	
D4	A3		D10	A9	
D5	A4		D11	A10	
D6	A5		D12	A11	
D7	A6		D13	A12	

[Tabla 4-2]

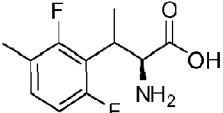
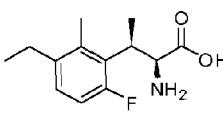
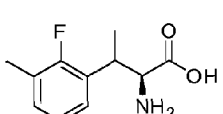
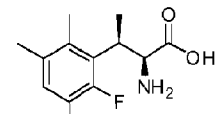
Ejemplo de referencia	Material de partida (número del ejemplo de referencia o fórmula estructural)	Compuesto sintetizado	Ejemplo de referencia	Material de partida (número del ejemplo de referencia o fórmula estructural)	Compuesto sintetizado
D14	A13		D20	A18	
D15	A14		D21	A19	
D16	A15		D22	A20	
D17	A16		D23	A21	
D18	A16		D24	A22	

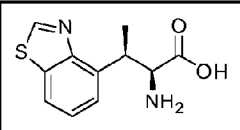
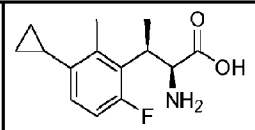
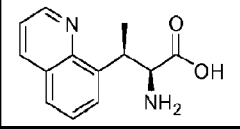
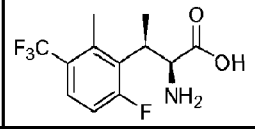
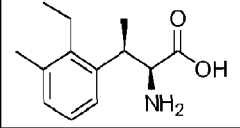
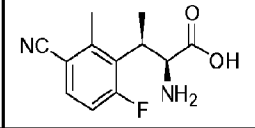
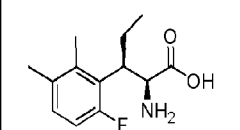
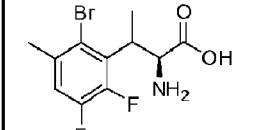
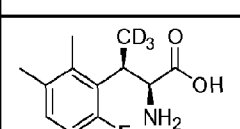
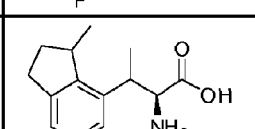
D19	A17		D25	A23	
-----	-----	---	-----	-----	---

[Tabla 4-3]

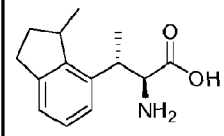
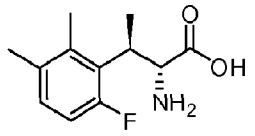
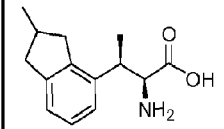
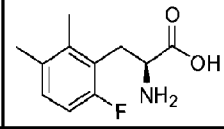
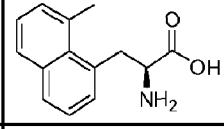
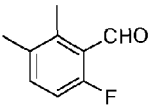
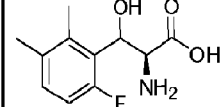
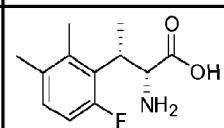
Ejemplo de referencia	Material de partida (número del ejemplo de referencia o fórmula estructural)	Compuesto sintetizado	Ejemplo de referencia	Material de partida (número del ejemplo de referencia o fórmula estructural)	Compuesto sintetizado
D26	A24		D32	A30	
D27	A25		D33	A31	
D28	A26		D34	A32	
D29	A27		D35	A33	
D30	A28		D36	A33	
D31	A29		D37	A34	

[Tabla 4-4]

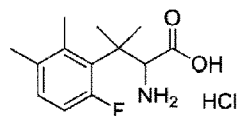
Ejemplo de referencia	Material de partida (número del ejemplo de referencia o fórmula estructural)	Compuesto sintetizado	Ejemplo de referencia	Material de partida (número del ejemplo de referencia o fórmula estructural)	Compuesto sintetizado
D38	A35		D45	B1	
D39	A36		D46	B2	

D40	A37		D47	B3	
D41	A38		D48	B4	
D42	A39		D49	B5	
D43	A40		D50	B6	
D44	A41		D51	C1	

[Tabla 4-5]

Ejemplo de referencia	Material de partida (número del ejemplo de referencia o fórmula estructural)	Compuesto sintetizado	Ejemplo de referencia	Material de partida (número del ejemplo de referencia o fórmula estructural)	Compuesto sintetizado
D52	C1		D58	A1	
D53	C2				
D54	C3				
D55	C4				
D56					
D57	A1				

Ejemplo de referencia D59: Monoclorhidrato de ácido 2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-3-metilbutanoico
[Fórmula 16]



(Etapa 1) 2-(6-Fluoro-2,3-dimetilfenil)-2-metilpropanal

Se disolvió 2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-2-metilpropanonitrilo (700 mg) en diclorometano (35 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió una disolución en tolueno (1,0 M, 10 ml) de hidruro de diisobutilaluminio y se agitó la disolución de reacción durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadieron secuencialmente metanol (5,0 ml) y CELITE (20 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la disolución de reacción a través de CELITE, se lavó con hexano/acetato de etilo = 1/1 (30 ml) y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-2-metilpropanal (400 mg).

(Etapa 2) 2-Amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-3-metilbutanonitrilo

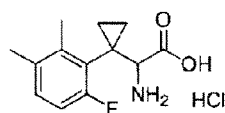
Se disolvió 2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-2-metilpropanal (400 mg) obtenido en la etapa 1 anterior en metanol (7,0 ml) y agua (10 ml), se añadieron amoniaco acuoso al 28 % (280 µl), cianuro de potasio (130 mg) y cloruro de amonio (110 mg) y se agitó la disolución de reacción durante 12 horas a 70 °C. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (5,0 ml) a la disolución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-3-metilbutanonitrilo (380 mg).

(Etapa 3)

Se disolvió 2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-3-metilbutanonitrilo (380 mg) obtenido a partir de la etapa 2 anterior en ácido clorhídrico (12 M, 5,0 ml) y se agitó la disolución de reacción durante 12 horas a 100 °C. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (300 mg).

Ejemplo de referencia D60: Monoclorhidrato de ácido 2-amino-2-(1-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)ciclopropil)acético

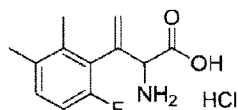
[Fórmula 17]



Se sintetizó el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia D59, usando 1-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)ciclopropanocarbonitrilo en lugar de 2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-2-metilpropanonitrilo.

Ejemplo de referencia D61: Monoclorhidrato de ácido 2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-3-butenicoico

[Fórmula 18]



(Etapa 1) 2-(6-Fluoro-2,3-dimetil)-2-hidroxi-propanonitrilo

En una disolución en diclorometano (20 ml) de 1-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)etanona (1,3 g), se añadieron yoduro de zinc (480 mg) y cianuro de trimetilsililo (2,0 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuoso (2 M, 10 ml) a la disolución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo/hexano = 1/1 (20 ml). Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico (2 M, 20 ml) y solución salina saturada (20 ml) en este orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice

(eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 2-(6-fluoro-2,3-dimetil)-2-hidroxi-propanonitrilo (1,4 g).

(Etapa 2) 2-Fluoro-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)propanonitrilo

- 5 A una disolución en diclorometano (5,0 ml) de 2-(6-fluoro-2,3-dimetil)-2-hidroxi-propanonitrilo (170 mg) obtenido a partir de la etapa 1 anterior, se le añadió DAST (150 μ l) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) a la disolución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo/hexano = 1/1 (20 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 2-fluoro-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)propanonitrilo (100 mg).

(Etapa 3) 2-Amino-3-fluoro-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-butanonitrilo

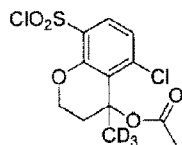
- 15 A partir de 2-fluoro-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)propanonitrilo obtenido en la etapa 2 anterior, según el método del ejemplo de referencia D59, etapas 1-2, se obtuvo 2-amino-3-fluoro-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-butanonitrilo.

(Etapa 4) Monoclorhidrato de ácido 2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-3-butenico

- 20 Se disolvió 2-amino-3-fluoro-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-butanonitrilo (460 mg) obtenido en la etapa 3 anterior en ácido clorhídrico (12 M, 3,0 ml) y se agitó la mezcla durante 12 horas a 100 °C. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título.

Ejemplo de referencia E1: Acetato de 5-cloro-8-(clorosulfonil)-4-metil-d3-croman-4-ilo

- 25 [Fórmula 19]



- 30 (Etapa 1) 8-Bromo-5-cloro-4-metilcroman-4-ol

- Se añadió THF (50 ml) a una disolución en dietil éter (1,0 M, 63 ml) de yoduro de metil-d3-magnesio y se añadió gota a gota una disolución en THF (50 ml) de 8-bromo-5-clorocroman-4-ona (7,5 g) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución de reacción durante 10 minutos a la misma temperatura, en un baño de hielo, se añadió lentamente gota a gota ácido clorhídrico (1 M, 50 ml) y se añadió acetato de etilo (50 ml) para separar las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml) y se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 8-bromo-5-cloro-4-metilcroman-4-ol (7,7 g).

(Etapa 2) Acetato de 8-bromo-5-cloro-4-metil-d3-croman-4-ilo

- A una disolución en ácido acético anhidro (100 ml) de 8-bromo-5-cloro-4-metilcroman-4-ol (7,7 g) obtenido en la etapa 1 anterior, se le añadió gota a gota una disolución en acetonitrilo (12 ml) de trifluorometanosulfonato de escandio (III) (340 mg) a -40 °C y se agitó la disolución de reacción durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añadieron secuencialmente una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) a la disolución de reacción y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y una vez con solución salina saturada (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener acetato de 8-bromo-5-cloro-4-metil-d3-croman-4-ilo (8,9 g).

(Etapa 3) Acetato de 8-(benciltio)-5-cloro-4-metil-d3-croman-4-ilo

- 55 A una disolución en 1,4-dioxano (70 ml) de 8-bromo-5-cloro-4-metil-d3-croman-4-ilo acetato (6,7 g) obtenido en la etapa 2 anterior, se le añadieron 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (600 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (480 mg), N,N-diisopropiletilamina (7,2 ml) y bencilmercaptopano (2,8 ml) y se agitó la disolución de reacción durante 2 horas a 90 °C. Se dejó enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró a través de CELITE. Después de lavar el residuo con hexano (50 ml), se añadió agua (50 ml) al filtrado para la separación de fases. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (50 ml),

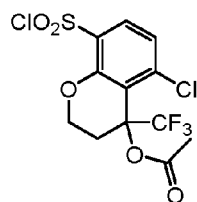
se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener acetato de 8-(benciltio)-5-cloro-4-metil-d3-croman-4-ilo (6,3 g).

5 (Etapa 4)

A una disolución en acetonitrilo (100 ml) de acetato de 8-(benciltio)-5-cloro-4-metil-d3-croman-4-ilo (6,3 g) obtenido en la etapa 3 anterior, se le añadieron cada uno de agua (3 ml), ácido acético (4,3 ml) y 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (7,2 g) y se agitó la disolución de reacción durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añadieron una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (70 ml) y acetato de etilo (70 ml) a la disolución de reacción y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (70 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada (70 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,3 g).

Ejemplo de referencia E5: Acetato de 5-cloro-8-(clorosulfonil)-4-(trifluorometil)croman-4-ilo

[Fórmula 20]



(Etapa 1) 8-Bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)croman-4-ol

A una disolución en THF (4 ml) de 8-bromo-5-cloro-cromanon-4-ona (398,2 mg), se le añadieron fluoruro de cesio (340,2 mg) y trifluorometiltrimetilsilano (0,68 ml) a temperatura ambiente y se agitó la disolución de reacción durante 4 horas. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio (5 ml) a la disolución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo/hexano = 1/1 (15 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 8-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)cromanona-4-ol (139,2 mg).

(Etapa 2)

A partir de 8-bromo-5-cloro-4-(trifluorometil)croman-4-ol obtenido a partir de la etapa 1 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 2-4.

Ejemplo de referencia E6

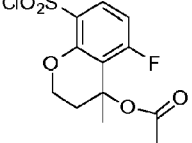
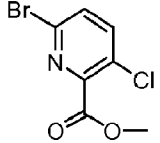
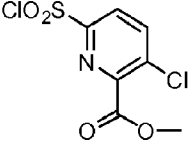
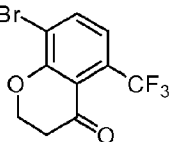
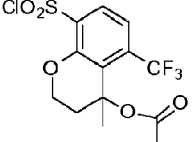
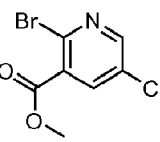
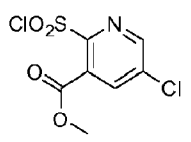
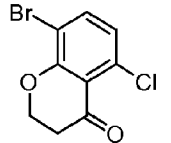
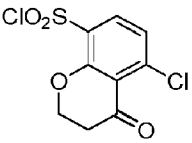
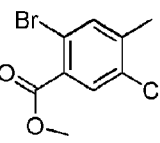
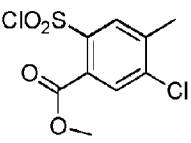
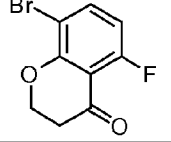
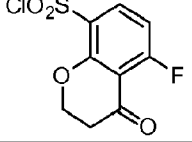
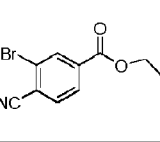
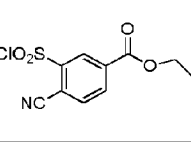
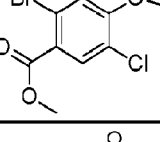
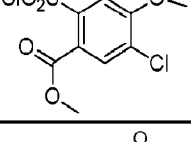
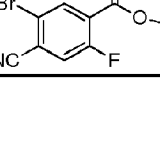
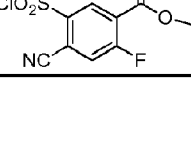
Según el método del ejemplo de referencia E5, etapas 1 y 2, se sintetizó el compuesto del ejemplo de referencia E6.

Ejemplos de referencia E2 a E4 y E7 a E34

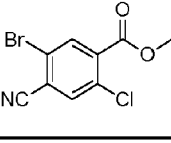
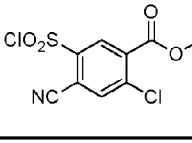
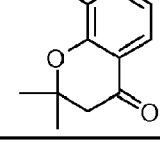
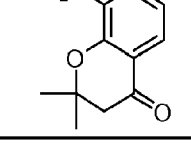
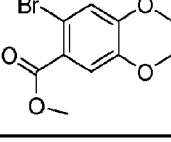
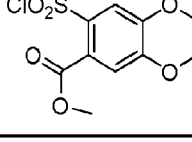
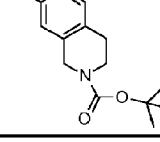
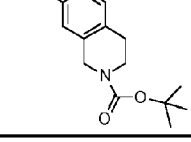
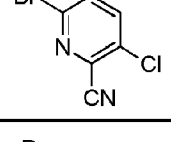
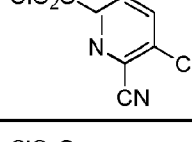
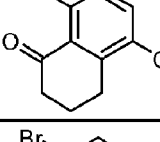
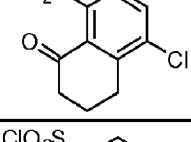
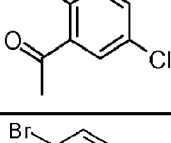
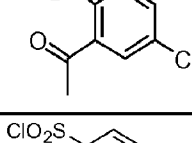
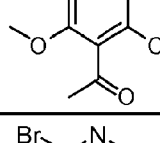
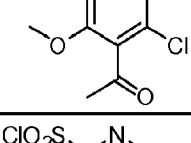
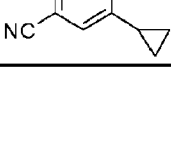
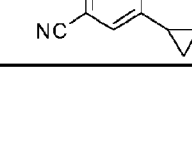
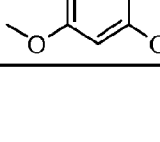
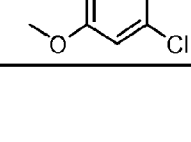
Según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 1-4, se sintetizaron los compuestos de los ejemplos de referencia E2 a E4. Según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 3 y 4, se sintetizaron los compuestos de los ejemplos de referencia E7 a E32. Según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 2-4, se sintetizaron los compuestos del ejemplo de referencia E33 y E34. Los compuestos de los ejemplos de referencia E2 a E4 y E7 a E34 y los materiales de partida se enumeran en la siguiente tabla.

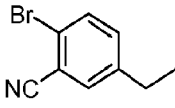
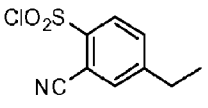
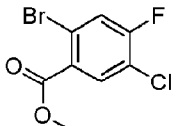
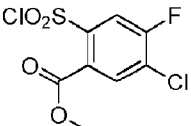
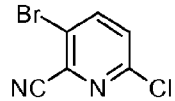
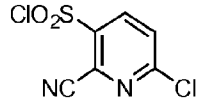
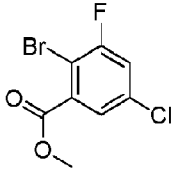
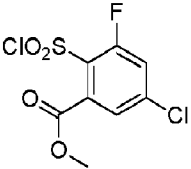
[Tabla 5-1]

Ejemplo de referencia	Material de partida	Compuesto sintetizado	Ejemplo de referencia	Material de partida	Compuesto sintetizado
E2			E9		

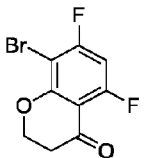
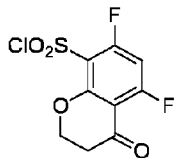
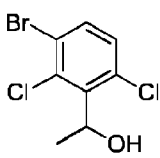
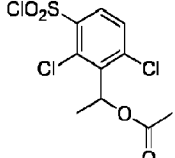
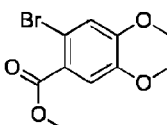
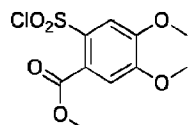
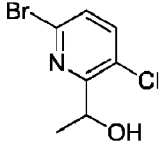
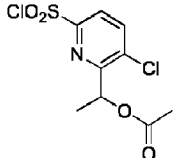
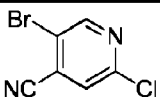
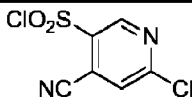
E3			E10		
E4			E11		
E7			E12		
E8			E13		
			E14		
			E15		

[Tabla 5-2]

Ejemplo de referencia	Material de partida	Compuesto sintetizado	Ejemplo de referencia	Material de partida	Compuesto sintetizado
E16			E23		
E17			E24		
E18			E25		
E19			E26		
E20			E27		

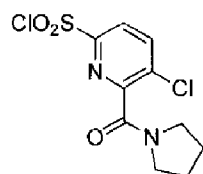
E21			E28		
E22			E29		

[Tabla 5-3]

Ejemplo de referencia	Material de partida	Compuesto sintetizado	Ejemplo de referencia	Material de partida	Compuesto sintetizado
E30			E33		
E31			E34		
E32					

5 Ejemplo de referencia E35: Cloruro de 5-cloro-6-(pirrolidin-1-carbonil)piridin-2-sulfonilo

[Fórmula 21]



10

(Etapa 1) 6-(Benciltio)-3-cloropicolinato de metilo

Según el método del ejemplo de referencia E1, etapa 3, se obtuvo 6-(benciltio)-3-cloropicolinato de metilo a partir de 6-bromo-3-cloropicolinato de metilo.

15

(Etapa 2) Ácido 6-(benciltio)-3-cloropicolínico

20

Se disolvió 6-(benciltio)-3-cloropicolinato de metilo (1,0 g) obtenido en la etapa 1 anterior en THF (5,0 ml) y agua (1,0 ml), se añadió hidróxido de litio (165 mg) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió la disolución de reacción a ácido clorhídrico (1 M, 10 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener ácido 6-(benciltio)-3-cloropicolínico (920 mg).

25

(Etapa 3) (6-(Benciltio)-3-cloropiridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona

Se disolvió 6-(benciltio)-3-cloro-picolínico ácido (100 mg) obtenido en la etapa 2 anterior en DMF (2,5 ml), se añadió CDI (116 mg), se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadieron trietilamina (150 µl) y pirrolidina (60 µl) y se agitó la disolución de reacción durante 12 horas a 50 °C. Se añadió la disolución de reacción a agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase

orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener (6-(benciltio)-3-cloropiridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (105 mg).

5 (Etapa 4)

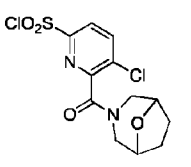
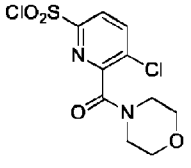
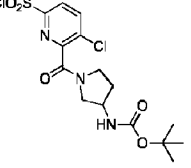
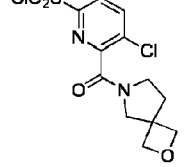
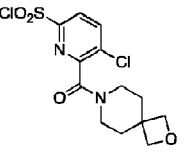
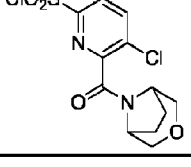
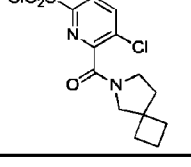
Se obtuvo el compuesto del título a partir de (6-(benciltio)-3-cloropiridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona obtenida en la etapa 3 anterior según el método del ejemplo de referencia E1, etapa 4.

10 Ejemplos de referencia E36 a E43

Según el método de los ejemplos de referencia E35, etapa 3, y E1, etapa 4, se sintetizaron los compuestos de los ejemplos de referencia E36 a E43 mostrados a continuación a partir de ácido 6-(benciltio)-3-cloropicolínico obtenido a partir del ejemplo de referencia E35, etapa 2.

15

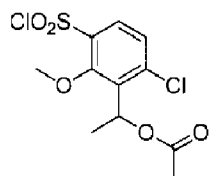
[Tabla 5-4]

Ejemplo de referencia	Compuesto sintetizado	Ejemplo de referencia	Compuesto sintetizado
E36		E40	
E37		E41	
E38		E42	
E39		E43	

Ejemplo de referencia E44: Acetato de 1-(6-cloro-3-(clorosulfonil)-2-metoxifenil)etilo

20

[Fórmula 22]



25 (Etapa 1) 3-Bromo-6-cloro-2-metoxibenzaldehído

Según el método del ejemplo de referencia B1, etapa 1, se obtuvo 3-bromo-6-cloro-2-metoxibenzaldehído a partir de 1-bromo-4-cloro-2-metoxibenceno.

30 (Etapa 2) 1-(3-Bromo-6-cloro-2-metoxifenil)etanol

A partir de 3-bromo-6-cloro-2-metoxibenzaldehído obtenido en la etapa 1 anterior, se obtuvo 1-(3-bromo-6-cloro-

2-metoxifenil)etanol según el método del ejemplo de referencia A1, etapa 1.

(Etapa 3) Acetato de 1-(3-bromo-6-cloro-2-metoxifenil)etilo

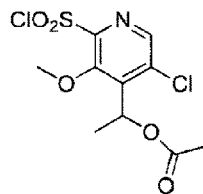
Se disolvió 1-(3-bromo-6-cloro-2-metoxifenil)etanol (1,9 g) obtenido en la etapa 2 anterior en diclorometano (20 ml), se añadieron sucesivamente trietilamina (2,0 ml), N,N-dimetil-4-aminopiridina (100 mg) y ácido acético anhidro (1,2 ml) y se agitó la disolución de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener acetato de 1-(3-bromo-6-cloro-2-metoxifenil)etilo (2,2 g).

(Etapa 4)

A partir de acetato de 1-(3-bromo-6-cloro-2-metoxifenil)etilo obtenido en la etapa 3 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 3 y 4.

Ejemplo de referencia E45: Acetato de 1-(5-cloro-2-(clorosulfonyl)-3-metoxipiridin-4-il)etilo

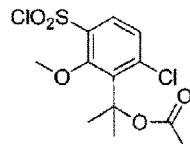
[Fórmula 23]



Según cada uno de los métodos del ejemplo de referencia B1, etapa 1, del ejemplo de referencia A1, etapa 1, del ejemplo de referencia E44, etapa 3, y del ejemplo de referencia E1, etapas 3 y 4, se obtuvo el compuesto del título usando 2-bromo-5-cloro-3-metoxipiridina en lugar de 1-bromo-4-cloro-2-metoxibenceno.

Ejemplo de referencia E46: Acetato de 2-(6-cloro-3-(clorosulfonyl)-2-metoxifenil)propan-2-ilo

[Fórmula 24]



(Etapa 1) 1-(3-Bromo-6-cloro-2-metoxifenil)etanona

A una disolución en diclorometano (30 ml) de 1-(3-bromo-6-cloro-2-metoxifenil)etanol (2,8 g) obtenido mediante el ejemplo de referencia E44, etapa 2, se le añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona (5,4 g) y se agitó la disolución de reacción durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota la disolución de reacción a una disolución mixta de disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturado/disolución de hidrogenosulfito de sodio = 1/1 (50 ml) en un baño de hielo y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 1-(3-bromo-6-cloro-2-metoxifenil)etanona (2,7 g).

(Etapa 2) Acetato de 2-(3-bromo-6-cloro-2-metoxifenil)propan-2-ilo

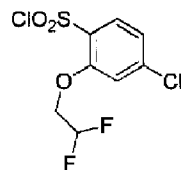
A partir de 1-(3-bromo-6-cloro-2-metoxifenil)etanona obtenida en la etapa 1 anterior, se obtuvo acetato de 2-(3-bromo-6-cloro-2-metoxifenil)propan-2-ilo según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 1 y 2.

(Etapa 3)

A partir de acetato de 2-(3-bromo-6-cloro-2-metoxifenil)propan-2-ilo (500 mg) obtenido en la etapa 2 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 3 y 4.

Ejemplo de referencia E47: Cloruro de 4-cloro-2-(2,2-difluoroetoxi)benceno-1-sulfonyl

[Fórmula 25]



5 (Etapa 1) 1-Bromo-4-cloro-2-(2,2-difluoroetoxi)benceno

A una disolución en DMF (5 ml) de 2-bromo-5-clorofenol (244mg), se le añadieron carbonato de potasio (325 mg) y 4-metilbencenosulfonato de 2,2-difluoroetilo (320 mg) y se agitó la disolución de reacción durante 3 horas a 95 °C. Se añadió la disolución de reacción a una disolución de hidróxido de sodio acuoso (1 M, 20 ml) y se extrajo con tolueno/acetato de etilo = 1/1 (20 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 1-bromo-4-cloro-2-(2,2-difluoroetoxi)benceno (315 mg).

15 (Etapa 2)

Se sintetizó el compuesto del título a partir de 1-bromo-4-cloro-2-(2,2-difluoroetoxi)benceno obtenido en la etapa 1 anterior según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 3 y 4.

20 Ejemplos de referencia E48 y E49

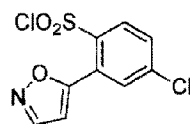
Según los métodos del ejemplo de referencia E47, etapa 1, y del ejemplo de referencia E1, etapas 3 y 4, se sintetizaron los compuestos de los ejemplos de referencia E48 y 49 mostrados a continuación. Sin embargo, con respecto al ejemplo de referencia 48, se usó clorodifluoroacetato de sodio en lugar de 4-metilbencenosulfonato de 2,2-difluoroetilo.

[Tabla 5-5]

Ejemplo de referencia	Material de partida	Compuesto sintetizado
E48		
E49		

30 Ejemplo de referencia E50: Cloruro de 4-cloro-2-(isoxazol-5-il)benceno-1-sulfonilo

[Fórmula 26]



35 (Etapa 1) 5-(2-Bromo-5-clorofenil)isoxazol

Se agitó una disolución en N,N-dimetilformamida-dimetilacetal (6,0 ml) de 1-(2-bromo-5-clorofenil)etanona (400 mg) durante 16 horas a 140 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo). Se disolvió el compuesto obtenido en metanol (4,0 ml), se añadió clorhidrato de hidroxilamina (175 mg) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió la disolución de reacción a una disolución de bicarbonato de sodio acuoso (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en

columna de gel de sílice para purificación (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 5-(2-bromo-5-clorofenil)isoxazol (430 mg).

(Etapa 2)

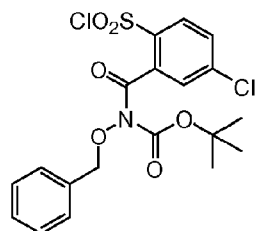
5

A partir de 5-(2-bromo-5-clorofenil)isoxazol obtenido en la etapa 1 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 3,4.

Ejemplo de referencia E51: Benciloxi(5-cloro-2-(clorosulfonil)benzoil)carbamato de terc-butilo

10

[Fórmula 27]



15 (Etapa 1) N-(Benciloxi)-2-(benciltio)-5-clorobenzamida

Según el método del ejemplo de referencia E1, etapa 3, se sintetizó N-(benciloxi)-2-(benciltio)-5-clorobenzamida a partir de N-(benciloxi)-2-bromo-5-clorobenzamida.

20 (Etapa 2) Benciloxi-(2-(benciltio)-5-cloro-benzoil)carbamato de terc-butilo

A una disolución en diclorometano (10 ml) de N-(benciloxi)-2-(benciltio)-5-clorobenzamida (433 mg) obtenida a partir del ejemplo de referencia 1, se le añadieron N,N-dimetil-4-aminopiridina (280 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (740 mg) y se agitó la disolución de reacción durante 16 horas a 55 °C. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener benciloxi-(2-(benciltio)-5-clorobenzoil)carbamato de terc-butilo (549 mg).

25

(Etapa 3)

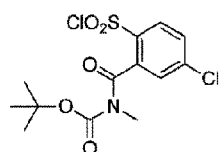
30

A partir de benciloxi-(2-(benciltio)-5-clorobenzoil)carbamato de terc-butilo obtenido en la etapa 2 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapa 4.

Ejemplo de referencia E52: (5-Cloro-2-(clorosulfonil)benzoil)(metil)carbamato de terc-butilo

35

[Fórmula 28]



40 (Etapa 1) 2-Bromo-5-cloro-N-metilbenzamida

A partir de ácido 2-bromo-5-clorobenzoico y metilamina, se obtuvo 2-bromo-5-cloro-N-metilbenzamida según el método del ejemplo de referencia E35, etapa 3.

45 (Etapa 2) (2-Bromo-5-clorobenzoil)(metil)carbamato de terc-butilo

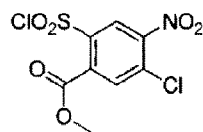
Se obtuvo (2-bromo-5-clorobenzoil)(metil)carbamato a partir de 2-bromo-5-cloro-N-metilbenzamida obtenida en la etapa 1 anterior según el método del ejemplo de referencia E51, etapa 2.

50 (Etapa 3)

A partir de (2-bromo-5-clorobenzoil)(metil)carbamato de terc-butilo obtenido en la etapa 2 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 3 y 4.

Ejemplo de referencia E53: 5-Cloro-2-(clorosulfonil)-4-nitrobenzoato de metilo

[Fórmula 29]



(Etapa 1) 2-Bromo-5-cloro-4-nitrobenzoato de metilo

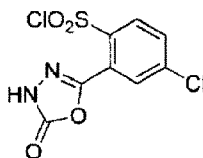
A una disolución en 2-metil-2-propanol (5 ml) de 1-bromo-4-cloro-2-metil-5-nitrobenceno (1,0 g), se le añadieron agua (5 ml), anisol (2,5 ml) y permanganato de potasio (1,6 g) y se agitó la disolución de reacción a 100 °C durante 20 horas. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró a través de CELITE y se lavó con agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Se añadieron los filtrados combinados a ácido clorhídrico (1 M, 20 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en metanol (5,0 ml), se añadieron diclorometano (10 ml) y una disolución en hexano de trimetilsilildiazometano (0,6 M, 6,0 ml) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 2-bromo-5-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (529 mg).

(Etapa 2)

A partir de 2-bromo-5-cloro-4-nitrobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 3 y 4.

Ejemplo de referencia E54: Cloruro de 4-cloro-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)benceno-1-sulfonilo

[Fórmula 30]



(Etapa 1) 5-(2-Bromo-5-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

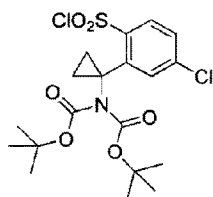
Se añadió CDI (310 mg) a una suspensión en THF (6,0 ml) de ácido 2-bromo-5-clorobenzoico (300 mg) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se enfrió con hielo la disolución de reacción, se añadió hidrazina monohidratada (160 µl) y se agitó la disolución de reacción a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió la disolución de reacción a agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en 1,4-dioxano (6,0 ml), se añadió CDI (310 mg) y se agitó la disolución de reacción a 45 °C durante 2 horas. Se añadió la disolución de reacción a agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 5-(2-bromo-5-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (300 mg).

(Etapa 2)

A partir de 5-(2-bromo-5-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona obtenida en la etapa 1 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 3 y 4.

Ejemplo de referencia E55: N-Terc-butoxicarbonil-N-(1-(5-cloro-2-clorosulfonil-fenil)ciclopropil]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 31]



(Etapa 1) 1-(2-Bencilsulfanil-5-clorofenil)ciclopropanamina

- 5 A una suspensión en THF (10 ml) de 2-(benciltio)-5-clorobenzonitrilo (1,0 g) y tetraisopropóxido de titanio (1,3 ml), se le añadió gota a gota una disolución en dietil éter (3,0 M, 3,0 ml) de bromuro de metilmagnesio a -78 °C y se agitó la disolución de reacción a la misma temperatura durante 10 minutos. A la disolución de reacción, se le añadió complejo de trifluoruro de boro-dietil éter (1,1 ml) y se agitó adicionalmente la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se añadieron agua (5 ml) y una disolución de hidróxido de sodio acuoso (1 M, 5 ml) para separar las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución salina saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 1-(2-bencilsulfanil-5-cloro-fenil)ciclopropanamina (490 mg).

- 15 (Etapa 2) N-[1-(2-Bencilsulfanil-5-cloro-fenil)-ciclopropil]-N-terc-butoxicarbonil-carbamato de terc-butilo

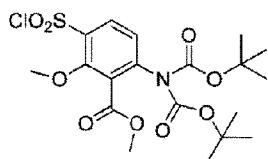
A una disolución en 1,2-dicloroetano (10 ml) de 1-(2-bencilsulfanil-5-clorofenil)ciclopropanamina (490 mg) obtenida en la etapa 1 anterior, se le añadieron N,N-dimetil-4-aminopiridina (210 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,8 g) y se agitó la disolución de reacción a 50 °C durante 16 horas. Se añadió la disolución de reacción a ácido clorhídrico (1 M, 10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano) para obtener N-[1-(2-bencilsulfanil-5-cloro-fenil)ciclopropil]-N-terc-butoxicarbonil-carbamato de terc-butilo (502 mg).

- 25 (Etapa 3)

A partir de N-[1-(2-bencilsulfanil-5-cloro-fenil)ciclopropil]-N-terc-butoxicarbonil-carbamato de terc-butilo obtenido en la etapa 2 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapa 4.

- 30 Ejemplo de referencia E56: 6-(Bis(terc-butoxicarbonil)amino)-3-clorosulfonil-2-metoxibenzoato de metilo

[Fórmula 32]



- 35 (Etapa 1) 6-(Bis(terc-butoxicarbonil)amino)-3-bromo-2-metoxibenzoato de metilo

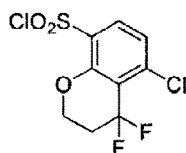
A partir de 6-amino-3-bromo-2-metoxibenzoato de metilo, se obtuvo 6-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-3-bromo-2-metoxibenzoato de metilo según el método del ejemplo de referencia E55, etapa 2.

- 40 (Etapa 2)

Se obtuvo el compuesto del título a partir de 6-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-3-bromo-2-metoxibenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 anterior según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 3 y 4.

- 45 Ejemplo de referencia E57: Cloruro de 5-cloro-4,4-difluorocroman-8-sulfonilo

[Fórmula 33]



50

(Etapa 1) 8-(Benciltio)-5-clorocroman-4-ona

A partir de 8-bromo-5-clorocroman-4-ona, se obtuvo 8-(benciltio)-5-clorocroman-4-ona según el método del ejemplo de referencia E1, etapa 3.

(Etapa 2) 8-(Benciltio)-5-cloro-4,4-difluorocromano

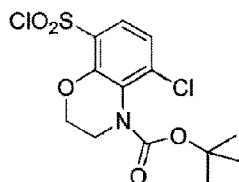
A partir de 8-(benciltio)-5-clorocroman-4-ona (125 mg) obtenida en la etapa 1 anterior, se obtuvo 8-(benciltio)-5-cloro-4,4-difluorocromano según el método del ejemplo de referencia D61, etapa 2.

(Etapa 3)

A partir de 8-(benciltio)-5-cloro-4,4-difluorocromano obtenido en la etapa 2 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapa 4.

Ejemplo de referencia E58: 5-Cloro-8-(clorosulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula 34]



(Etapa 1) 8-Bromo-5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzoxazina

Se añadieron 1,2-dibromoetano (500 µl) y carbonato de potasio (3,0 g) a una disolución en DMF (6 ml) de 2-amino-6-bromo-3-clorofenol (1,3 g) y se agitó la disolución de reacción durante 12 horas a 100 °C. Se dejó enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron una disolución de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) a la disolución de reacción, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 8-bromo-5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzoxazina (400 mg).

(Etapa 2) 8-Bromo-5-cloro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de terc-butilo

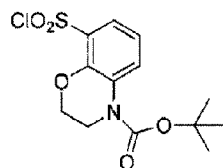
A una disolución en dioxano (5 ml) de 8-bromo-5-cloro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (223 mg), se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (44 mg), trietilamina (0,25 ml) y dicarbamato de di-terc-butilo (458 mg) a temperatura ambiente y se agitó la disolución de reacción durante 2 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 8-bromo-5-cloro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de terc-butilo (140 mg).

(Etapa 3)

A partir de 8-bromo-5-cloro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de terc-butilo obtenido en la etapa 2 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 3 y 4.

Ejemplo de referencia E59: 8-(Clorosulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula 35]



(Etapa 1) 8-Bromo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de terc-butilo

A partir de 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, se obtuvo 8-bromo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-

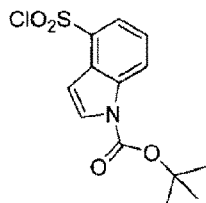
carboxilato de terc-butilo según el método del ejemplo de referencia E58, etapa 2.

(Etapa 2)

- 5 A partir de 8-bromo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el ejemplo de referencia E1, etapas 3 y 4.

Ejemplo de referencia E60: 4-(Clorosulfonil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

10 [Fórmula 36]

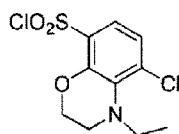


- 15 A partir de 4-bromo-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (Ark Pharm, Inc.), se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 3 y 4.

Ejemplo de referencia E61: Cloruro de 5-cloro-4-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonilo

[Fórmula 37]

20



(Etapa 1) 8-Bromo-5-cloro-4-etil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina

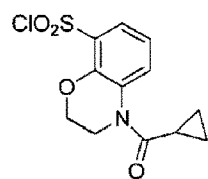
- 25 A una disolución en DMSO (2,0 ml) de 8-bromo-5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzoxazina (380 mg) obtenida en el ejemplo de referencia E58, etapa 1, se le añadieron hidróxido de potasio (120 mg) y yoduro de etilo (100 µl) y se agitó la disolución de reacción a 100 °C durante 2 horas. Se dejó enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron una disolución de amonio cloruro acuoso saturado (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) para separar las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 8-bromo-5-cloro-4-etil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina (105 mg).

35 (Etapa 2)

A partir de 8-bromo-5-cloro-4-etil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina obtenida en la etapa 1 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 3 y 4.

- 40 Ejemplo de referencia E62: Cloruro de 4-(ciclopropanocarbonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonilo

[Fórmula 38]



45

(Etapa 1) (8-Bromo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)(ciclopropil)metanona

- Se añadió hidruro de sodio (18 mg) a una disolución en THF (2,0 ml) de 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (62 mg) a 0 °C y se agitó la disolución de reacción durante 30 minutos. Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (170 µl) a la disolución de reacción y se agitó adicionalmente la mezcla a temperatura

50

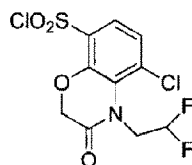
ambiente durante 2 horas. Se añadieron secuencialmente una disolución acuosa de cloruro de amonio saturado (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) a la disolución de reacción para separar las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar (8-bromo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)(ciclopropil)metanona (87 mg).

(Etapa 2)

A partir de (8-bromo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)(ciclopropil)metanona obtenida en la etapa 1 anterior según el método del ejemplo de referencia E1, etapas 3 y 4, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo de referencia E63: Cloruro de 5-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonilo

[Fórmula 39]



(Etapa 1) 8-Bromo-5-cloro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Se disolvió 2-amino-6-bromo-3-clorofenol (140 mg) en THF (2,0 ml), se añadieron cloruro de cloroacetilo (100 µl) e hidrogenocarbonato de sodio (240 mg) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió carbonato de potasio (440 mg) a la disolución de reacción y se agitó adicionalmente la mezcla a 80 °C durante 5 horas. Se dejó enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron una disolución de amonio cloruro acuoso saturado (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) para separar las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 8-bromo-5-cloro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (160 mg).

(Etapa 2) 8-Bromo-5-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

A una disolución en DMF (2,5 ml) de 8-bromo-5-cloro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (69 mg) obtenida en la etapa 1 anterior, se añadieron secuencialmente carbonato de potasio (420 mg) y para-toluenosulfonato de 2,2-difluoroetilo (500 mg) y se agitó la disolución de reacción a 100 °C durante 3 horas. Se dejó enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se añadieron una disolución de amonio cloruro acuoso saturado (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) para separar las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar 8-bromo-5-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (85 mg).

(Etapa 3) 8-(Benciltio)-5-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

A partir de 8-bromo-5-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona obtenida en la etapa 2 anterior, se obtuvo 8-(benciltio)-5-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona según el método del ejemplo de referencia E1, etapa 3.

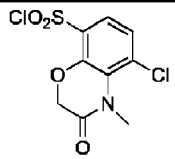
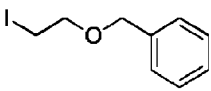
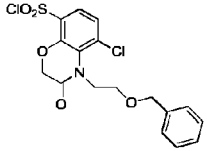
(Etapa 4)

A partir de 8-(benciltio)-5-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona obtenida en la etapa 3 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapa 4.

Ejemplos de referencia E64 y E65

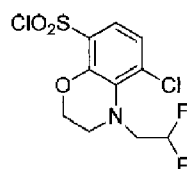
A partir de 8-bromo-5-cloro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona obtenida a partir del ejemplo de referencia E63, etapa 1, se sintetizaron los siguientes compuestos de los ejemplos de referencia E64 y E65 según el método del ejemplo de referencia E63, etapa 2, y del ejemplo de referencia E1, etapas 3 y 4.

[Tabla 5-6]

Ejemplo de referencia	Agente de alquilación	Compuesto sintetizado
E64	Mel	
E65		

Ejemplo de referencia E66: Cloruro de 5-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonyl

[Fórmula 40]



(Etapa 1) 8-(Benciltio)-5-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

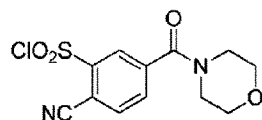
A una disolución en THF (5 ml) de 8-(benciltio)-5-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (270 mg) obtenida a partir del ejemplo de referencia 63, etapa 3, se le añadió dimetilsulfuro de borano (1,0 ml) y se agitó la disolución de reacción a 70 °C durante 4 horas. Se dejó enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron metanol (5 ml), acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) con el fin de separar las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 8-(benciltio)-5-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (154 mg).

(Etapa 2)

A partir de 8-(benciltio)-5-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina obtenida en la etapa 1 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapa 4.

Ejemplo de referencia E67: Cloruro de 2-ciano-5-(morfolin-4-carbonil)benceno-1-sulfonyl

[Fórmula 41]



(Etapa 1) 3-(Benciltio)-4-cianobenzoato de etilo

Se obtuvo 3-(benciltio)-4-cianobenzoato de etilo a partir de 3-bromo-4-cianobenzoato de etilo según el método del ejemplo de referencia E1, etapa 3.

(Etapa 2) Ácido 6-(benciltio)-4-ciano-benzoico

Se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuoso (3 M, 4,0 ml) a una disolución en THF (4,0 ml) de 3-(benciltio)-4-cianobenzoato de etilo (344 mg) obtenido en la etapa 1 anterior y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió la disolución de reacción a ácido clorhídrico (1 M, 15 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener ácido 6-(benciltio)-4-cianobenzoico (210 mg).

(Etapa 3) 2-(Benciltio)-4-(morfolin-4-carbonil)benzonitrilo

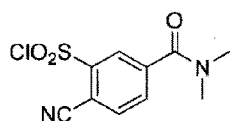
Usando ácido 6-(benciltio)-4-ciano-benzoico obtenido a partir de la etapa 2 anterior y morfolina, se obtuvo 2-(benciltio)-4-(morfolin-4-carbonil)benzonitrilo según el ejemplo de referencia E35, etapa 3.

(Etapa 4)

A partir de 2-(benciltio)-4-(morfolin-4-carbonil)benzonitrilo obtenido en la etapa 3 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapa 4.

Ejemplo de referencia E68: Cloruro de 2-ciano-5-(dimetilcarbamoil)benceno-1-sulfonilo

[Fórmula 42]



(Etapa 1) 2-(Benciltio)-4-ciano-N,N-dimetilbenzamida

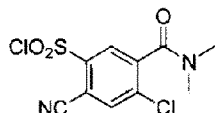
Según el método del ejemplo de referencia E35, etapa 3, a partir de ácido 6-(benciltio)-4-cianobenzoico obtenido en el ejemplo de referencia E67, etapa 2, y dimetilamina, se obtuvo 2-(benciltio)-4-ciano-N,N-dimetilbenzamida.

(Etapa 2)

A partir de 2-(benciltio)-4-ciano-N,N-dimetilbenzamida obtenida en la etapa 1 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapa 4.

Ejemplo de referencia E69: Cloruro de 4-cloro-2-ciano-5-(dimetilcarbamoil)benceno-1-sulfonilo

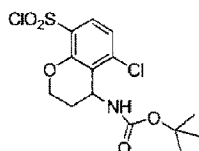
[Fórmula 43]



Se sintetizó el compuesto del título a partir de 5-bromo-2-cloro-4-cianobenzoato de metilo según cada uno de los métodos del ejemplo de referencia E1, etapa 3, del ejemplo de referencia E67, etapa 2, del ejemplo de referencia E35, etapa 3, y del ejemplo de referencia E1, etapa 4.

Ejemplo de referencia E70: (5-Cloro-8-(clorosulfonil)croman-4-il)carbamato de terc-butilo

[Fórmula 44]



(Etapa 1) 8-Bencil-sulfanil-5-clorocroman-4-ona

A partir de 8-bromo-5-clorocroman-4-ona, se obtuvo 8-bencilsulfanil-5-clorocroman-4-ona según el método del ejemplo de referencia E1, etapa 3.

(Etapa 2) 8-Bencil-sulfanil-5-clorocroman-4-amina

Se disolvió 8-bencilsulfanil-5-clorocroman-4-ona (460 mg) obtenida en la etapa 1 anterior en metanol (3,0 ml), se añadió cloruro de amonio (1,2 g) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió cianoborohidruro de sodio (670 mg) a la disolución de reacción y se agitó adicionalmente la mezcla a 80 °C durante 14 horas. Se añadieron sucesivamente una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml), una disolución de hidróxido de sodio acuoso (5 M, 10 ml) y cloroformo (20 ml) a la disolución de

reacción para separar las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces con cloroformo (20 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener 8-bencilsulfanil-5-clorocroman-4-amina (216 mg).

(Etapa 3) (8-(Benciltio)-5-clorocroman-4-il)carbamato de terc-butilo

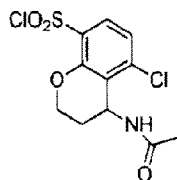
A partir de 8-bencilsulfanil-5-cloro-croman-4-amina (216 mg) obtenida en la etapa 2 anterior, se obtuvo (8-(benciltio)-5-clorocroman-4-il)carbamato de terc-butilo según el ejemplo de referencia E58, etapa 2.

(Etapa 4)

A partir de (8-(benciltio)-5-clorocroman-4-il)carbamato de terc-butilo obtenido en la etapa 3 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapa 4.

Ejemplo de referencia E71: Cloruro de 4-acetamido-5-clorocroman-8-sulfonilo

[Fórmula 45]



(Etapa 1) N-(8-Bromo-5-clorocromanon-4-il)acetamida

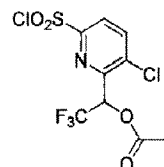
Se disolvió 8-bromo-5-clorocromanon-4-amina (250 mg) en DMF (2,0 ml) y THF (7,0 ml), se añadieron secuencialmente N,N-dimetil-4-aminopiridina (45 mg), trietilamina (400 µl) y anhídrido acético (200 µl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (10 ml) a la disolución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener N-(8-bromo-5-clorocromanon-4-il)acetamida (260 mg).

(Etapa 2)

A partir de N-(8-bromo-5-clorocromanon-4-il)acetamida obtenida en la etapa 1 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método de los ejemplos de referencia E1, etapas 3 y 4.

Ejemplo de referencia E72: Acetato de 1-(3-cloro-6-(clorosulfonil)piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetilo

[Fórmula 46]



(Etapa 1) 1-(6-Bromo-3-cloropiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol

Se añadieron fluoruro de cesio (700 mg) y (trifluorometil)trimetilsilano (700 µl) a una disolución en THF (10 ml) de 6-bromo-3-cloropicolinaldehído (770 mg) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) a la disolución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 1-(6-bromo-3-cloropiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol (600 mg).

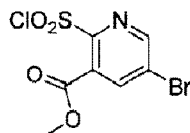
(Etapa 2)

A partir de 1-(6-bromo-3-cloropiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol obtenido en la etapa 1 anterior, según el método de

los ejemplos de referencia E44, etapa 3, y E1, etapas 3 a 4, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo de referencia E73: 5-Bromo-2-(clorosulfonyl)nicotinato de metilo

5 [Fórmula 47]



(Etapa 1) 2-(Benciltio)-5-bromo-nicotinato de metilo

10

Se añadió hidruro de sodio (285 mg) a una disolución en THF (5,0 ml) de bencilmercaptano (700 µl) a 0 °C y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió gota a gota una disolución en THF (3,0 ml) de 2,5-dibromonicotinato de metilo (1,59 g) a la disolución de reacción y se agitó la mezcla a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió la disolución de reacción a agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 2-(benciltio)-5-bromonicotinato de metilo (1,5 g).

15

(Etapa 2)

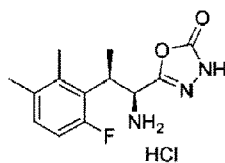
20

A partir de 2-(benciltio)-5-bromonicotinato de metilo obtenido en la etapa 1 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E1, etapa 4.

Ejemplo de referencia F1: Monoclorhidrato de 5-((1S,2R)-1-amino-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)propil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

25

[Fórmula 48]



30

(Etapa 1) Ácido (2S,3R)-2-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico

Se añadieron secuencialmente agua (9 ml), 1,4-dioxano (9 ml) y trietilamina (955 µl) a ácido (2S,3R)-2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (515 mg) obtenido en el ejemplo de referencia D1 y se enfrió la mezcla hasta 0 °C. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (650 mg) a la disolución de reacción a la misma temperatura y se agitó la mezcla durante 45 minutos. Se añadió la disolución de reacción a ácido clorhídrico (1 M, 20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/ácido acético al 2 %) para obtener ácido (2S,3R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (745 mg).

35

40

(Etapa 2) ((1S,2R)-2-(6-Fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)carbamato de terc-butilo

A una disolución en THF (14,0 ml) de ácido (2S,3R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (440 mg) obtenido en la etapa 1 anterior, se le añadió CDI (302 mg) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se enfrió la disolución de reacción hasta 0 °C, se añadió hidrazina monohidratada (200 µl) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió la disolución de reacción a agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadió CDI (560 mg) a una disolución en 1,4-dioxano (14 ml) del residuo obtenido y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió la disolución de reacción a agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener ((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)carbamato de terc-butilo (356 mg).

45

50

55

(Etapa 3)

Se disolvió ((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)carbamato de terc-butilo (550 mg) obtenido en la etapa 2 anterior en ácido clorhídrico-1,4-dioxano (4 M, 5,0 ml) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida para obtener el compuesto del título.

Ejemplos de referencia F2 a F10

- 10 Según el método del ejemplo de referencia F1, etapas 1 a 3, se sintetizaron los siguientes compuestos de los ejemplos de referencia F2 a F10.

[Tabla 6]

Ejemplo de referencia	Material de partida (número del ejemplo de referencia o fórmula estructural)	Compuesto sintetizado	Ejemplo de referencia	Material de partida (número del ejemplo de referencia o fórmula estructural)	Compuesto sintetizado
F2	Ejemplo de referencia D6		F7	Ejemplo de referencia D4	
F3	Ejemplo de referencia D3		F8	Ejemplo de referencia D5	
F4	Ejemplo de referencia D13		F9	Ejemplo de referencia D45	
F5	Ejemplo de referencia D10		F10	Ejemplo de referencia D61	
F6	Ejemplo de referencia D41				

Ejemplo 1

5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida

(Etapa 1)

A una disolución en 1,4-dioxano (5,0 ml) y agua (5,0 ml) de ácido (2S,3R)-2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (300 mg) obtenido en el ejemplo de referencia D1, se le añadió trietilamina (570 μ l) y luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de 4-bromo-2-cianobenceno-1-sulfonilo (362 mg) a la disolución de reacción y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 45 minutos. Se añadió la disolución de reacción a ácido clorhídrico (1 M, 15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó

el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/ácido acético al 2 %) para obtener ácido (2S,3R)-2-(4-bromo-2-cianofenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (465 mg).

5 (Etapa 2)

A una disolución en THF (5,0 ml) de ácido (2S,3R)-2-(4-bromo-2-cianofenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (465 mg) obtenido en la etapa 1 anterior, se le añadió CDI (210 mg) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se enfrió la disolución de reacción hasta 0 °C, se añadió hidrazina monohidratada (200 µl) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió la disolución de reacción a agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida.

Se añadió CDI (211 mg) a una disolución en 1,4-dioxano (4,0 ml) del residuo obtenido y se agitó la disolución de reacción a 45 °C durante 1 hora. Se añadió la disolución de reacción a agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 4-bromo-2-ciano-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida (386 mg).

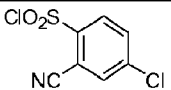
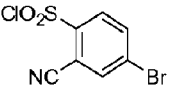
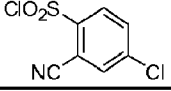
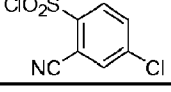
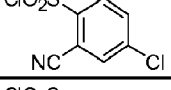
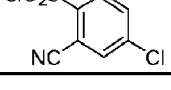
(Etapa 3)

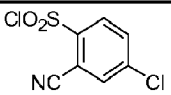
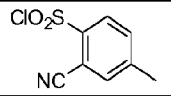
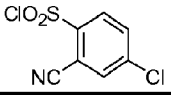
A una disolución en DMSO (5,0 ml) de 4-bromo-2-ciano-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida (386 mg) obtenida en la etapa 2 anterior, se le añadieron secuencialmente agua con peróxido de hidrógeno (1,0 ml) y carbonato de potasio (420 mg) en un baño de hielo y se agitó la disolución de reacción a 60 °C durante 2,5 horas. Se añadió lentamente la disolución de reacción a ácido clorhídrico (1 M, 15 ml) en un baño de hielo y luego se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

Ejemplos 2 a 128

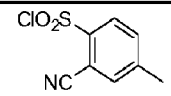
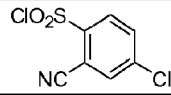
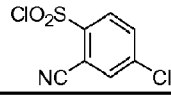
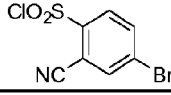
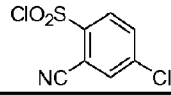
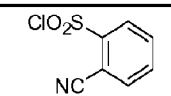
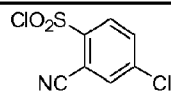
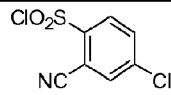
Se sintetizaron los compuestos de los ejemplos 2 a 43 según el método del ejemplo 1, etapas 1 a 3. Se sintetizaron los compuestos de los ejemplos 44 a 128 según el método del ejemplo 1, etapas 1 y 2. Las materias primas necesarias se enumeran en la siguiente tabla.

[Tabla 7-1]

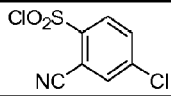
Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
2	Ejemplo de referencia D10	E22	6-cloro-3-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)picolinamida
3	Ejemplo de referencia D6		5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
4	Ejemplo de referencia D6		5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
5	Ejemplo de referencia D1		5-chloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
6	Ejemplo de referencia D3		5-chloro-2-(N-((1S,2R)-2-(2-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
7	Ejemplo de referencia D7		5-chloro-2-(N-((1S,2R)-2-(5-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
8	Ejemplo de referencia D20		5-chloro-2-(N-((1S,2R)-2-(8-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida

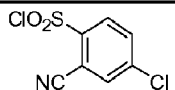
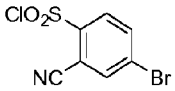
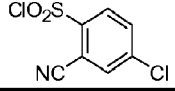
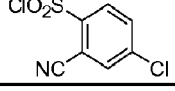
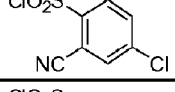
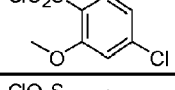
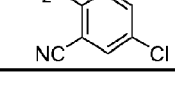
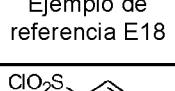
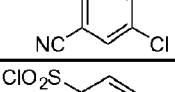
9	Ejemplo de referencia D8		5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(3-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
10	Ejemplo de referencia D1		2-(N-((1S,2R)-2-(3-6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-5-metilbenzamida
11	Ejemplo de referencia D45		5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etil-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida

[Tabla 7-2]

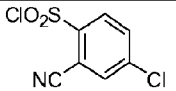
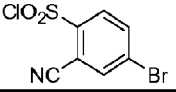
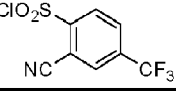
Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
12	Ejemplo de referencia D3		2-(N-((1S,2R)-2-(2-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-5-metilbenzamida
13	Ejemplo de referencia D46		5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-difluoro-5,6-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
14	Ejemplo de referencia D4		5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
15	Ejemplo de referencia D3		5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(2-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
16	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E20	5-ciclopropil-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
17	Ejemplo de referencia D15		5-cloro-2-(N-((1S)-2-(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
18	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E21	5-etil-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
19	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E22	6-cloro-3-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)picolinamida
20	Ejemplo de referencia D1		2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
21	Ejemplo de referencia D16		5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(2-fluoro-5-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
22	Ejemplo de referencia D17		5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida

[Tabla 7-3]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
23	Ejemplo de referencia D18		5-cloro-2-(N-((1S,2S)-2-(2-fluoro-6-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida

24	Ejemplo de referencia D37		5-cloro-2-(N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(o-tolil)propil)sulfamoil)benzamida
25	Ejemplo de referencia D4		5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
26	Ejemplo de referencia D47		5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(3-ciclopropil-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
27	Ejemplo de referencia D48		5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
28	Ejemplo de referencia D19		5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
29	Ejemplo de referencia D49		3-((1S,2R)-1-(4-cloro-2-metoxifenilsulfonamido)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il)-4-fluoro-2-metilbenzamida
30	Ejemplo de referencia D5		2-(N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-5-clorobenamida
31	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E18	3-cloro-6-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)picolinamida
32	Ejemplo de referencia D2		5-cloro-2-(N-((1S,2S)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
33	Ejemplo de referencia D57		5-cloro-2-(N-((1R,2S)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida

[Tabla 7-4]

34	Ejemplo de referencia D58		5-cloro-2-(N-((1R,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
35	Ejemplo de referencia D5		5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
36	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E67	2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-(morfolin-4-carbonil)benzamida
37	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E68	3-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-N1,N1-dimetiltereftalamida
38	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E16	ácido 4-carbamoyl-2-cloro-5-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzoico
39	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E69	2-cloro-5-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-N1,N1-dimetiltereftalamida
40	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E32	2-cloro-5-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)isonicotinamida
41	Ejemplo de referencia D1		2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)benzamida

42	Ejemplo de referencia D5		2-(N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-5-(trifluorometil)benzamida
43	Ejemplo de referencia D44		5-cloro-2-((1S,2R)-3,3,3-trideuterio-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
44	Ejemplo de referencia D11		4-bromo-N-((1S,2R)-2-(naftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida

[Tabla 7-5]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
45	Ejemplo de referencia D27		N-((1S,2R)-2-(benzo[b]tiofen-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-bromobencenosulfonamida
46	Ejemplo de referencia D11		2,4-dicloro-N-((1S,2R)-2-(naftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
47	Ejemplo de referencia D21		2-cloro-4-ciclopropil-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)propil)bencenosulfonamida
48	Ejemplo de referencia D51		5-bromo-N-((1S)-2-(3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)piridin-2-sulfonamida
49	Ejemplo de referencia D22		N-((1S,2R)-2-(9H-fluoren-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-bromopiridin-2-sulfonamida
50	Ejemplo de referencia D23		N-((1S,2R)-2-(9H-fluoren-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-bromopiridin-2-sulfonamida
51	Ejemplo de referencia D11		N-((1S,2R)-2-(naftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-nitrobencenosulfonamida
52	Ejemplo de referencia D21		5-cloro-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)propil)piridin-2-sulfonamida
53	Ejemplo de referencia D21		4-bromo-3-metoxi-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)propil)bencenosulfonamida
54	Ejemplo de referencia D21		4-cloro-2-nitro-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)propil)bencenosulfonamida
55	Ejemplo de referencia D21		2,4-dimetoxi-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)propil)bencenosulfonamida

[Tabla 7-6]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
56	Ejemplo de referencia D24		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-naftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida

57	Ejemplo de referencia D21		2-metoxi-4-nitro-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)propil)bencenosulfonamida
58	Ejemplo de referencia D21		4-metoxi-5-(N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)propil)sulfamoil)tiofen-3-carboxilato de metilo
59	Ejemplo de referencia D10		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-sulfonamida
60	Ejemplo de referencia D10		4-bromo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-fluorobencenosulfonamida
61	Ejemplo de referencia D10		3-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-fluorobencenosulfonamida
62	Ejemplo de referencia D33		N-((1S,2R)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-cloro-2-metoxibencenosulfonamida
63	Ejemplo de referencia D40		N-((1S,2R)-2-(benzo[d]tiazol-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-cloro-2-metoxibencenosulfonamida
64	Ejemplo de referencia D30		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
65	Ejemplo de referencia D31		4-cloro-2-metoxi-N-((1S,2R)-2-(2-metilnaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
66	Ejemplo de referencia D29		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida

[Tabla 7-7]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
67	Ejemplo de referencia D53		4-cloro-2-metoxi-N-((1S,2R)-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
68	Ejemplo de referencia D10		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)naftalen-1-sulfonamida
69	Ejemplo de referencia D52		4-cloro-2-metoxi-N-((1S,2S)-2-(3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
70	Ejemplo de referencia D28		4-cloro-2-metoxi-N-((1S,2R)-2-(2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
71	Ejemplo de referencia D13		4-cloro-2-metoxi-N-((1S,2R)-2-(8-metilnaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida

72	Ejemplo de referencia D35		4-cloro-2-metoxi-N-((1S,2R)-2-(3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
73	Ejemplo de referencia D36		4-cloro-2-metoxi-N-((1S,2S)-2-(3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
74	Ejemplo de referencia D34		4-cloro-N-((1S)-2-(2,3-difluorofenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
75	Ejemplo de referencia D32		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
76	Ejemplo de referencia D3		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(2-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
77	Ejemplo de referencia D9		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(4-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida

[Tabla 7-8]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
78	Ejemplo de referencia D55		(S)-4-cloro-2-metoxi-N-((1S,2R)-2-(8-metilnaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)bencenosulfonamida
79	Ejemplo de referencia D38		4-cloro-N-((1S)-2-(2,6-difluoro-3-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
80	Ejemplo de referencia D39		4-cloro-N-((1S)-2-(2-fluoro-3-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
81	Ejemplo de referencia D13	Ejemplo de referencia E57	5-cloro-4,4-difluoro-N-((1S,2R)-2-(8-metilnaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)croman-8-sulfonamida
82	Ejemplo de referencia D25		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(5-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
83	Ejemplo de referencia D1		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
84	Ejemplo de referencia D1		4-cloro-2-ciano-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
85	Ejemplo de referencia D14		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(2-isopropil-3-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
86	Ejemplo de referencia D12		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-etil-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
87	Ejemplo de referencia D42		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(2-etil-3-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida

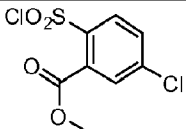
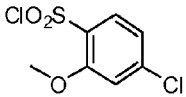
88	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E7	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-oxocroman-8-sulfonamida
----	--------------------------	--------------------------	--

[Tabla 7-9]

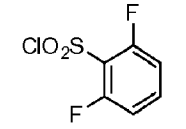
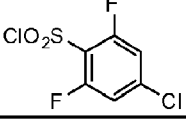
Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
89	Ejemplo de referencia D50		N-((1S)-2-(2-bromo-5,6-difluoro-3-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-cloro-2-metoxibencenosulfonamida
90	Ejemplo de referencia D46		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-difluoro-5,6-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
91	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E50	4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-(isoxazol-5-il)bencenosulfonamida
92	Ejemplo de referencia D1		4-bromo-2-ciano-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
93	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E64	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida
94	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E61	5-cloro-4-etil-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida
95	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E2	acetato de 5-cloro-8-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-metilcroman-4-ilo
96	Ejemplo de referencia D45		5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etil-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
97	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E23	N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2,2-dimetil-4-oxocroman-8-sulfonamida
98	Ejemplo de referencia D1		2-ciano-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida

[Tabla 7-10]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
99	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E62	4-(ciclopropanocarbonil)-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida
100	Ejemplo de referencia D4	Ejemplo de referencia E2	acetato de 5-cloro-8-(N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-metilcroman-4-ilo
101	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E63	5-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida

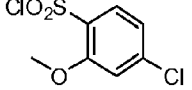
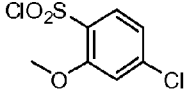
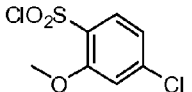
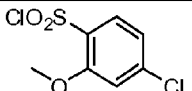
102	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E66	5-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida
103	Ejemplo de referencia D1		5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzoato de metilo
104	Ejemplo de referencia D49		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-ciano-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
105	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E18	5-cloro-6-ciano-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)piridin-2-sulfonamida
106	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E6	acetato de 8-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-(tifluorometil)croman-4-ilo
107	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E25	4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-sulfonamida
108	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E46	acetato de 2-(6-cloro-3-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-2-metoxifenil)propan-2-ilo

[Tabla 7-11]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
109	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E10	3-cloro-6-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)picolinato de metilo
110	Ejemplo de referencia D1		2,6-difluoro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
111	Ejemplo de referencia D1		4-cloro-2,6-difluoro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
112	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E27	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-metoxipiridin-2-sulfonamida
113	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E37	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-6-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-sulfonamida
114	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E35	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-6-(pirrolidin-1-carbonil)piridin-2-sulfonamida
115	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E43	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-6-(6-azaespiro[3.4]octano-6-carbonil)piridin-2-sulfonamida
116	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E39	6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)piridin-2-sulfonamida

117	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E40	6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)piridin-2-sulfonamida
118	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E11	5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)nicotinato de metilo

[Tabla 7-12]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
119	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E73	5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)nicotinato de metilo
120	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E45	acetato de 1-(5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-3-metoxipiridin-4-il)etilo
121	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E28	5-cloro-4-fluoro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzoato de metilo
122	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E14	5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-metoxibenzoato de metilo
123	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E5	acetato de 5-cloro-8-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-(trifluorometil)croman-4-ilo
124	Ejemplo de referencia D5	Ejemplo de referencia E7	N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-cloro-4-oxocroman-8-sulfonamida
125	Ejemplo de referencia D59		(S)-4-cloro-N-(2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-2-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
126	Ejemplo de referencia D54		(S)-4-cloro-N-(2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-metoxibencenosulfonamida
127	Ejemplo de referencia D60		(S)-4-cloro-N-((1-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)ciclopropil)(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-metoxibencenosulfonamida
128	Ejemplo de referencia D43		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)butil)-2-metoxibencenosulfonamida

5 Ejemplo 129

Acetato de 5-cloro-8-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-metil-d3-croman-4-ilo

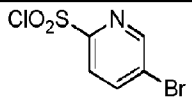
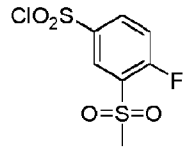
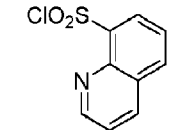
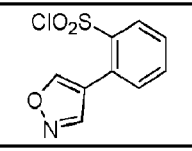
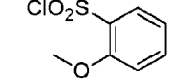
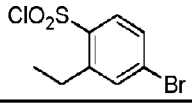
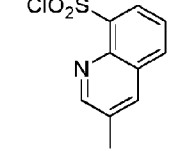
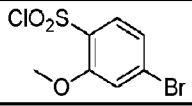
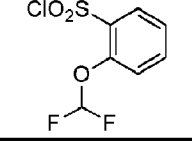
- 10 A una disolución en piridina (1,5 ml) de monoclóhidrato de 5-((1S,2R)-1-amino-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)propil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (45 mg) obtenida a partir del ejemplo de referencia F1, se le añadió acetato de 5-cloro-8-(clorosulfonil)-4-metil-d3-croman-4-ilo (80 mg) obtenido en el ejemplo de referencia E1 y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (59 mg) como una mezcla 1:1 de diastereómeros.
- 15

Ejemplos 130 a 185

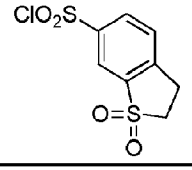
Según el método del ejemplo 129, se sintetizaron los siguientes compuestos de los ejemplos 130 a 185. Las materias primas necesarias se enumeran en la siguiente tabla.

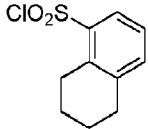
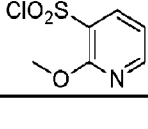
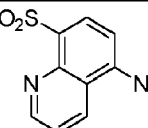
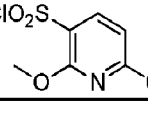
[Tabla 8-1]

5

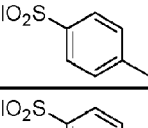
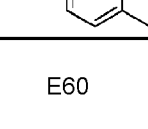
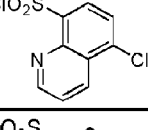
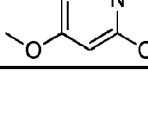
Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
130	Ejemplo de referencia F6		5-bromo-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(quinolin-8-il)propil)piridin-2-sulfonamida
131	Ejemplo de referencia F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-fluoro-3-(metilsulfonyl)benzenosulfonamida
132	Ejemplo de referencia F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)quinolin-8-sulfonamida
133	Ejemplo de referencia F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-(isoxazol-4-il)benzenosulfonamida
134	Ejemplo de referencia F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibenzenosulfonamida
135	Ejemplo de referencia F5		4-bromo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-etilbenzenosulfonamida
136	Ejemplo de referencia F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-metilquinolin-8-sulfonamida
137	Ejemplo de referencia F5		4-bromo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibenzenosulfonamida
138	Ejemplo de referencia F5		2-(difluorometoxi)-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)benzenosulfonamida

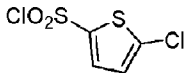
[Tabla 8-2]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
139	Ejemplo de referencia F5		1,1-dióxido de N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-6-sulfonamida

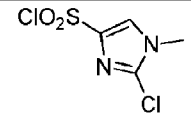
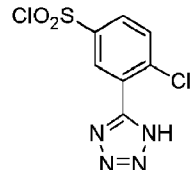
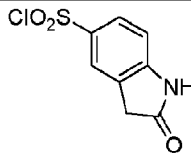
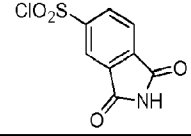
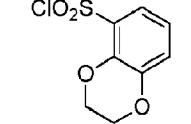
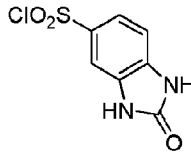
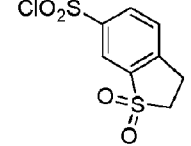
140	Ejemplo de referencia F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-sulfonamida
141	Ejemplo de referencia F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida
142	Ejemplo de referencia F5	E34	acetato de 1-(3-cloro-6-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)piridin-2-il)etilo
143	Ejemplo de referencia F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-nitroquinolin-8-sulfonamida
144	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E44	acetato de 1-(6-cloro-3-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-2-metoxifenil)etilo
145	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E47	4-cloro-2-(2,2-difluoroetoxi)-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
146	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E48	4-cloro-2-(difluorometoxi)-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
147	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E19	2-acetil-4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
148	Ejemplo de referencia F1		6-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida

[Tabla 8-3]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
149	Ejemplo de referencia F1	E54	4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencenosulfonamida
150	Ejemplo de referencia F2		N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-metilbencenosulfonamida
151	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-metilbencenosulfonamida
152	Ejemplo de referencia F1	E60	N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-1H-indol-4-sulfonamida
153	Ejemplo de referencia F1		5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)quinolin-8-sulfonamida
154	Ejemplo de referencia F1		6-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-metoxipiridin-3-sulfonamida

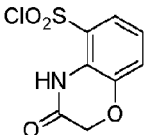
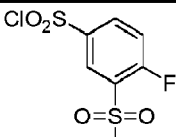
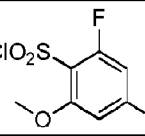
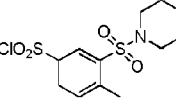
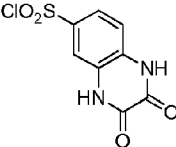
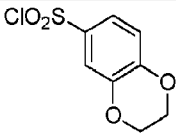
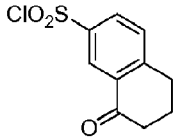
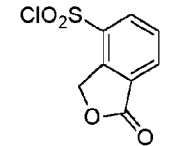
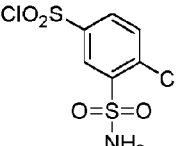
155	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E38	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano-6-carbonil)piridin-2-sulfonamida
156	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E42	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-6-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carbonil)piridin-2-sulfonamida
157	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E71	N-(5-cloro-8-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoyl)croman-4-il)acetamida
158	Ejemplo de referencia F1		5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)tiofen-2-sulfonamida

[Tabla 8-4]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
159	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E8	5-fluoro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-oxocroman-8-sulfonamida
160	Ejemplo de referencia F1		2-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
161	Ejemplo de referencia F1		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida
162	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-oxoindoline-5-sulfonamida
163	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-1,3-dioxoisindoline-5-sulfonamida
164	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-sulfonamida
165	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-sulfonamida
166	Ejemplo de referencia F1		1,1-dióxido de N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-6-sulfonamida

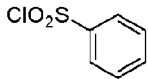
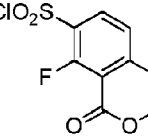
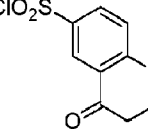
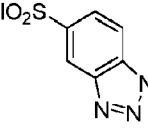
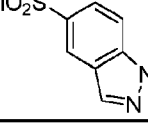
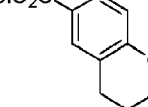
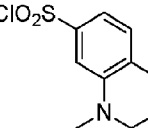
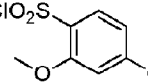
167	Ejemplo de referencia F8	Ejemplo de referencia E2	acetato de 8-(N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-5-cloro-4-metilcroman-4-ilo
-----	--------------------------	--------------------------	--

[Tabla 8-5]

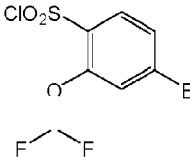
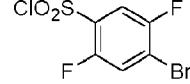
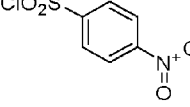
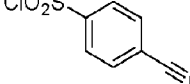
Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
168	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-5-sulfonamida
169	Ejemplo de referencia F1		4-fluoro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(metilsulfonyl)benzenosulfonamida
170	Ejemplo de referencia F1		2,4-difluoro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-6-metoxibenzenosulfonamida
171	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-metil-3-(piperidin-1-ilsulfonyl)benzenosulfonamida
172	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-6-sulfonamida
173	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamida
174	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonamida
175	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-4-sulfonamida
176	Ejemplo de referencia F1		4-cloro-N1-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)benzene-1,3-disulfonamida

[Tabla 8-6]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
---------	---------------------	----------------------	----------------------------------

177	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
178	Ejemplo de referencia F1		2,6-difluoro-3-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzoato de metilo
179	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-oxocroman-6-sulfonamida
180	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E53	5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-nitrobenzoato de metilo
181	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-sulfonamida
182	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-1H-indazol-5-sulfonamida
183	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)croman-6-sulfonamida
184	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-sulfonamida
185	Ejemplo de referencia F10		(S)-4-cloro-N-(2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)alil)-2-metoxibencenosulfonamida

[Tabla 8-7]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
338	Ejemplo de referencia F1		4-bromo-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida
339	Ejemplo de referencia F1		4-bromo-2,5-difluoro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
340	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-nitrobencenosulfonamida
341	Ejemplo de referencia F1		4-ciano-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida

342	Ejemplo de referencia F1		4-ciano-N-((1S,2R)-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
343	Ejemplo de referencia F1		4-bromo-3-ciano-N-((1S,2R)-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida

Ejemplo 186

2,4-difluoro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida

(Etapa 1)

Se añadió 3-(clorosulfonyl)-2,6-difluorobenzoato de metilo (33 mg) a una disolución en piridina (1,0 ml) de monoclóhidrato de 5-((1S,2R)-1-amino-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)propil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (20 mg) obtenida a partir del ejemplo de referencia F1 y se agitó la disolución de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener 2,6-difluoro-3-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoyl)benzoato de metilo (12,5 mg).

(Etapa 2)

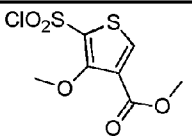
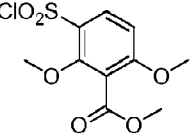
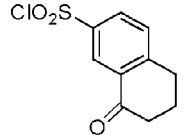
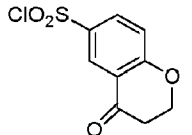
A una disolución en THF (2,0 ml) de 2,6-difluoro-3-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoyl)benzoato de metilo (12,5 mg) obtenido a partir de la etapa 1 anterior, se añadió gota a gota una disolución en dietil éter (3,0 M, 84 µl) de bromuro de metilmagnesio a 0 °C y se agitó la disolución de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una disolución acuosa de cloruro de amonio saturado (10 ml) en un baño de hielo, se añadió acetato de etilo (10 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con ácido clorhídrico (1 M, 10 ml), agua (10 ml) y solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título.

Ejemplos 187 a 195

Según el método del ejemplo 186, se sintetizaron los siguientes compuestos de los ejemplos 187 a 195. Las materias primas necesarias se enumeran en la siguiente tabla.

[Tabla 9]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
187	Ejemplo de referencia F5		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida
188	Ejemplo de referencia F5		4-bromo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida
189	Ejemplo de referencia F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2,4-difluoro-3-(2-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida

190	Ejemplo de referencia F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-metoxitiofen-2-sulfonamida
191	Ejemplo de referencia F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,4-dimetoxibencenosulfonamida
192	Ejemplo de referencia F5	Ejemplo de referencia E10	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-sulfonamida
193	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E10	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-sulfonamida
194	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-8-hidroxi-8-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonamida
195	Ejemplo de referencia F1		N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-4-metilcroman-6-sulfonamida

Ejemplo 196

5-fluoro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

(Etapa 1)

A partir de monoclóhidrato de 5-((1S,2R)-1-amino-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)propil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (60 mg) obtenida a partir del ejemplo de referencia F1 y 2-fluoro-5-(clorosulfonyl)-4-cianobenzoato de metilo (94 mg) obtenido en el ejemplo de referencia E15, según el método del ejemplo 129, se obtuvo 4-(ciano-2-fluoro-5-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzoato de metilo (49 mg).

(Etapa 2)

A partir de 4-ciano-2-fluoro-5-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzoato de metilo (49 mg) obtenido a partir de la etapa 1 anterior, según el método del ejemplo 186, etapa 2, se obtuvo 2-ciano-4-fluoro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida (27,5 mg).

(Etapa 3)

A partir de 2-ciano-4-fluoro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida (27,5 mg) obtenida a partir de la etapa 2 anterior, según el método del ejemplo 1, etapa 3, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplos 197 a 199

Según el método del ejemplo 129, del ejemplo 186, etapa 2, y del ejemplo 1, etapa 3, se sintetizaron los siguientes compuestos de los ejemplos 197 a 199. Las materias primas necesarias se enumeran en la siguiente tabla. Sin embargo, para el ejemplo 199, la síntesis se llevó a cabo usando bromuro de 1-propinilmagnesio en lugar de bromuro de metilmagnesio.

[Tabla 10]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
197	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E13	2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-(2-hidroxipropan-2-il)benzamida
198	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E16	5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-(2-hidroxipropan-2-il)benzamida
199	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E13	2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-(hidroxihepta-2,5-diin-4-il)benzamida

Ejemplo 200

5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-4-metil-d3-croman-8-sulfonamida, isómero A e isómero B

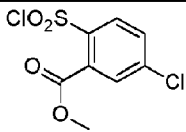
Se disolvió la mezcla 1:1 de diastereómeros de acetato de 5-cloro-8-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-metil-d3-croman-4-ilo (59 mg) obtenida a partir del ejemplo 129 en metanol (2,0 ml) y agua (1,0 ml), se añadió hidróxido de litio (5 mg) y se agitó la disolución de reacción a 55 °C durante 1 hora. Después de concentrar la disolución de reacción, se añadieron ácido clorhídrico (1 M, 10 ml) y acetato de etilo (10 ml) al residuo y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución salina saturada (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo) y se concentraron las fracciones para dar cada uno de dos productos diastereoméricos. La sustancia eluida en primer lugar se designó como compuesto A y la sustancia eluida después se designó como compuesto B.

Ejemplos 201 a 229

Según el método del ejemplo 200, se sintetizaron los siguientes compuestos de los ejemplos 201 a 229. En el caso de separar los diastereómeros, el compuesto eluido previamente se designó como A y el compuesto eluido después como B. La razón de diastereómeros es una mezcla 1:1 a menos que se especifique lo contrario. Las materias primas necesarias se enumeran en la siguiente tabla.

[Tabla 11-1]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
201	Ejemplo de referencia F5	Ejemplo de referencia E33	2,4-dicloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(1-hidroxietil)bencenosulfonamida (mezcla de diastereómeros)
202	Ejemplo de referencia F5	Ejemplo de referencia E34	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-6-(1-hidroxietil)piridin-2-sulfonamida (mezcla de diastereómeros)
203	Ejemplo de referencia F2	Ejemplo de referencia E44	4-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(1-hidroxietil)-2-metoxibencenosulfonamida (mezcla de diastereómeros)
204	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E44	4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(1-hidroxietil)-2-metoxibencenosulfonamida (mezcla de diastereómeros)
205	Ejemplo de referencia F3	Ejemplo de referencia E44	4-cloro-N-((1S,2R)-2-(2-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(1-hidroxietil)-2-metoxibencenosulfonamida (mezcla de diastereómeros)

206A	Ejemplo de referencia F9	Ejemplo de referencia E44	4-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-etil-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(1-hidroxietil)-2-metoxibencenosulfonamida
207A 207B	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E2	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-4-metilcroman-8-sulfonamida
208A 208B	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E44	4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(1-hidroxietil)-2-metoxibencenosulfonamida
209A 209B	Ejemplo de referencia F7	Ejemplo de referencia E2	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-4-metilcroman-8-sulfonamida
210	Ejemplo de referencia F1		ácido 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzoico

[Tabla 11-2]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
211A	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E6	N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-4-(t fluorometil)croman-8-sulfonamida
212	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E46	4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metoxibencenosulfonamida
213	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E11	ácido 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)nicotínico
214	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E73	ácido 5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)nicotínico
215	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E10	ácido 3-cloro-6-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)picolínico
216	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E45	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-(1-hidroxietil)-3-metoxipiridin-2-sulfonamida (mezcla de diastereómeros)
217	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E28	ácido 5-cloro-4-fluoro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzoico
218	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E12	ácido 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-metilbenzoico
219	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E29	ácido 5-cloro-3-fluoro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzoico
220A 220B	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E5	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-4-(t fluorometil)croman-8-sulfonamida
221	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E72	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-sulfonamida (mezcla de diastereómeros)

[Tabla 11-3]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
222A 222B	Ejemplo de referencia F8	Ejemplo de referencia E2	N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-cloro-4-hidroxi-4-metilcroman-8-sulfonamida
223	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E17	ácido 7-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoyl)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-carboxílico
224A 224B	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E3	5-fluoro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-4-metilcroman-8-sulfonamida
225A	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E4	N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-4-metil-5-(tfluorometil)croman-8-sulfonamida
226A 226B	Ejemplo de referencia F8	Ejemplo de referencia E1	N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-cloro-4-hidroxi-4-metil-d3-croman-8-sulfonamida

[Tabla 11-4]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
227A 227B	Ejemplo de referencia F8	Ejemplo de referencia E3	N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-fluoro-4-hidroxi-4-metil-d3-croman-8-sulfonamida
228A 228B	Ejemplo de referencia F7	Ejemplo de referencia E1	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-4-metil-d3-croman-8-sulfonamida
229A 229B	Ejemplo de referencia F7	Ejemplo de referencia E3	N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-fluoro-4-hidroxi-4-metilcroman-8-sulfonamida

5

Ejemplo 230

5-fluoro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxycroman-8-sulfonamida, isómero A e isómero B

10

(Etapa 1)

Usando monoclóhidrato de 5-((1S,2R)-1-amino-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)propil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (40 mg) obtenido a partir del ejemplo de referencia F1 y cloruro de 5-fluoro-4-oxocroman-8-sulfonilo (60 mg) obtenido a partir del ejemplo de referencia E8, se obtuvo 5-fluoro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-oxocroman-8-sulfonamida (44 mg) según el método del ejemplo 129.

15

(Etapa 2)

Se añadió borohidruro de sodio (13,5 mg) a una disolución en etanol (2,0 ml) de 5-fluoro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-oxocroman-8-sulfonamida (44 mg) obtenida a partir de la etapa 1 anterior y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de concentrar la disolución de reacción a presión reducida, se añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) al residuo, se realizó la separación y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo) y se concentraron las fracciones para obtener cada uno de dos productos diastereoméricos. La sustancia eluida en primer lugar se designó como compuesto A y la sustancia eluida después se designó como compuesto B.

25

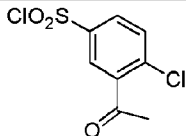
30 Ejemplos 231 a 244

Según el método del ejemplo 129 y del ejemplo 230, etapa 2, se sintetizaron los compuestos de los ejemplos 231 a 244 mostrados a continuación. En el caso de separar los diastereómeros, el compuesto eluido en primer lugar

se designó como A y el compuesto eluido después como B. La razón de diastereómeros es una mezcla 1:1 a menos que se especifique lo contrario. Las materias primas necesarias se enumeran en la siguiente tabla.

[Tabla 12-1]

5

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
231	Ejemplo de referencia F5		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(1-hidroxi-etil)bencenosulfonamida (mezcla de diastereómeros)
232	Ejemplo de referencia F4	Ejemplo de referencia E7	5-cloro-4-hidroxi-N-((1S,2R)-2-(8-metilnaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)croman-8-sulfonamida (mezcla de diastereómeros)
233	Ejemplo de referencia F3	Ejemplo de referencia E7	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(2-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxicroman-8-sulfonamida (mezcla de diastereómeros)
234A	Ejemplo de referencia F3	Ejemplo de referencia E7	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(2-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxicroman-8-sulfonamida
235A 235B	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E7	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxicroman-8-sulfonamida
236	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E19	4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-(1-hidroxi-etil)bencenosulfonamida (mezcla de diastereómeros)
237A	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E23	N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-2,2-dimetilcroman-8-sulfonamida
238A	Ejemplo de referencia F7	Ejemplo de referencia E7	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxicroman-8-sulfonamida
239A	Ejemplo de referencia F9	Ejemplo de referencia E7	5-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-etil-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxicroman-8-sulfonamida

[Tabla 12-2]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
240	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E25	4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-sulfonamida (mezcla de diastereómeros)
241	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E8	5-fluoro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxicroman-8-sulfonamida (mezcla de diastereómeros)
242	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E30	5,7-difluoro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxicroman-8-sulfonamida (mezcla de diastereómeros)
243A 243B	Ejemplo de referencia F8	Ejemplo de referencia E7	N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-cloro-4-hidroxicroman-8-sulfonamida

244A 244B	Ejemplo de referencia F1	Ejemplo de referencia E9	N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-5-(t fluorometil)croman-8-sulfonamida
--------------	-----------------------------	-----------------------------	--

Ejemplo 245

5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)nicotinamida

(Etapas 1)

Usando ácido (2S,3R)-2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (100 mg) obtenido a partir del ejemplo de referencia D1 y 5-cloro-2-(clorosulfonil)nicotinato de metilo (140 mg) obtenido a partir del ejemplo de referencia E11, según el método del ejemplo 1, etapas 1-2, se obtuvo 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)nicotinato de metilo (174 mg).

(Etapas 2)

Se disolvió 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)nicotinato de metilo (174 mg) obtenido a partir de la etapa 1 anterior en THF (2,5 ml) y agua (2,5 ml), se añadió hidróxido de litio (30 mg) y se agitó la disolución de reacción a 50 °C durante 16 horas. Se añadió la disolución de reacción a ácido clorhídrico (1 M, 15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/ácido acético al 2 %) para obtener ácido 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)nicotínico (145 mg).

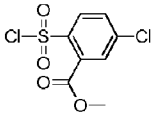
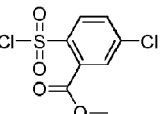
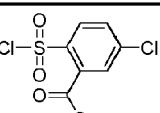
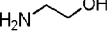
(Etapas 3)

A una disolución en tolueno (1,2 ml) de ácido 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)nicotínico (10 mg) obtenido a partir de la etapa 2 anterior, se le añadieron secuencialmente DMF (30 µl) y cloruro de tionilo (60 µl) y se agitó la disolución de reacción a 95 °C durante 40 minutos. Se dejó enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Se añadió lentamente gota a gota la disolución en THF (2,0 ml) del residuo a una disolución de amoníaco acuoso al 28 % (1,0 ml) a -10 °C y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió la disolución de reacción a ácido clorhídrico (1 M, 10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

Ejemplos 246 a 264

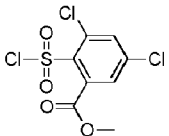
Se sintetizaron los compuestos de los ejemplos 246 a 264 mostrados a continuación según los procedimientos del ejemplo 1, etapas 1 y 2, y del ejemplo 245, etapas 2 y 3. Las materias primas necesarias se enumeran en la siguiente tabla.

[Tabla 13-1]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Amina	Nombre del compuesto sintetizado
246	Ejemplo de referencia D1			5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-N,N-dimetilbenzamida
247	Ejemplo de referencia D1			2-(azetidin-1-carbonil)-4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
248	Ejemplo de referencia D1			5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-N-(2-hidroxietil)benzamida

249	Ejemplo de referencia D4	Ejemplo de referencia E11	NH ₃	5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)nicotinamida
250	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E73	NH ₃	5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)nicotinamida
251	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E73	MeNH ₂	5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-N-metilnicotinamida
252	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E10	MeNH ₂	3-cloro-6-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-N-metilpicolinamida
253	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E10		3-cloro-6-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-N,N-dimetilpicolinamida

[Tabla 13-2]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Amina	Nombre del compuesto sintetizado
254	Ejemplo de referencia D4	Ejemplo de referencia E73	NH ₃	5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)nicotinamida
255	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E28	NH ₃	5-cloro-4-fluoro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
256	Ejemplo de referencia D1		NH ₃	3,5-dicloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
257	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E12	NH ₃	5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-metilbenzamida
258	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E29	NH ₃	5-cloro-3-fluoro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
259	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E14	NH ₃	5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-metoxibenzamida
260	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E31	NH ₃	2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4,5-dimetoxibenzamida
261	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E17	NH ₃	7-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-carboxamida

[Tabla 13-3]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Amina	Nombre del compuesto sintetizado
---------	---------------------	----------------------	-------	----------------------------------

262	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E53	NH ₃	5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-nitrobenzamida
263	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E47	NH ₃	4-(2,2-difluoroetoxi)-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
264	Ejemplo de referencia D5	Ejemplo de referencia E11	NH ₃	2-(N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-5-cloronicotinamida

Ejemplo 265

4-amino-N-((1S,2R)-2-(2-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida

(Etapa 1)

Usando ácido (2S,3R)-2-amino-3-(2-fluoronaftalen-1-il)butanoico (45 mg) obtenido en el ejemplo de referencia D3 y cloruro de 2-metoxi-4-nitrobenzo-1-sulfonilo (60 mg), según el método del ejemplo 1, etapas 1 y 2, se obtuvo N-((1S,2R)-2-(2-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxi-4-nitrobenzenosulfonamida (32 mg).

(Etapa 2)

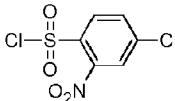
Se disolvió N-((1S,2R)-2-(2-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxi-4-nitrobenzenosulfonamida (32 mg) obtenida a partir de la etapa 1 anterior en etanol (2,0 ml) y agua (1,0 ml), se añadieron secuencialmente hierro (30 mg) y cloruro de amonio (20mg) y se agitó la disolución de reacción a 80 °C durante 1 hora. Se filtró la disolución de reacción a través de CELITE y se lavó el residuo con acetato de etilo (10 ml). Se concentraron los filtrados combinados y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

Ejemplos 266 a 272

Se sintetizaron los compuestos de los ejemplos 266 a 272 mostrados a continuación según el método del ejemplo 1, etapas 1 y 2, y del ejemplo 265, etapa 2. Las materias primas necesarias se enumeran en la siguiente tabla.

[Tabla 14]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
266	Ejemplo de referencia D21		4-amino-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)propil)bencenosulfonamida
267	Ejemplo de referencia D10		4-amino-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metilbencenosulfonamida
268	Ejemplo de referencia D10		5-amino-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)quinolin-8-sulfonamida
269	Ejemplo de referencia D13		4-amino-2-metoxi-N-((1S,2R)-2-(8-metilnaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
270	Ejemplo de referencia D10		4-amino-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida

271	Ejemplo de referencia D1		2-amino-4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
272	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E53	4-amino-5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzoato de metilo

Ejemplo 273

5 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida

(Etapa 1)

10 Usando ácido (2S,3R)-2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (50 mg) obtenido en el ejemplo de referencia D1 y cloruro de 4-(2-(benciloxi)etil)-5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonilo (142 mg) obtenido en el ejemplo de referencia E65, según el método del ejemplo 1, etapas 1 y 2, se obtuvo 4-(2-(benciloxi)etil)-5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida (22 mg).

15 (Etapa 2)

20 A una disolución en THF (1,5 ml) de 4-(2-(benciloxi)etil)-5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida (20 mg) obtenida a partir de la etapa 1 anterior, se le añadió hidróxido de paladio al 20 % en peso (30 mg) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la disolución de reacción a través de CELITE y se lavó el residuo con hexano/acetato de etilo = 1/1 (10 ml) y se concentró el filtrado combinado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título.

25 Ejemplo 274

N-(5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)fenil)acetamida

30 A una disolución en diclorometano (1,0 ml) de 2-amino-4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida (5,0 mg) obtenida a partir del ejemplo 271, se le añadieron secuencialmente piridina (5,0 µl) y anhídrido acético (4,0 µl) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió la disolución de reacción a ácido clorhídrico (1 M, 5,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 275

40 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida

(Etapa 1)

45 A partir de monoclóhidrato de 5-((1S,2R)-1-amino-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)propil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (14,3 mg) obtenido en el ejemplo de referencia F1 y 5-cloro-8-(clorosulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de terc-butilo (25,3 mg) obtenido en el ejemplo de referencia E58, según el método del ejemplo 129, se obtuvo 5-cloro-8-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de terc-butilo (30,4 mg).

50 (Etapa 2)

55 A 5-cloro-8-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de terc-butilo (30,4 mg) obtenido a partir de la etapa 1 anterior, se le añadió ácido clorhídrico-1,4-dioxano (4 M, 5,0 ml) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.

Ejemplos 276 a 283

Se sintetizaron los compuestos de los ejemplos 276 a 283 mostrados a continuación según el método del ejemplo 129 y del ejemplo 275, etapa 2. Las materias primas necesarias se enumeran en la siguiente tabla.

[Tabla 15]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
276	Ejemplo de referencia D10	Ejemplo de referencia ES6	6-amino-3-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-2-metoxibenzoato de metilo
277	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E52	5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-N-metilbenzamida
278	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E70	4-amino-5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)croman-8-sulfonamida
279	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E55	2-(1-aminociclopropil)-4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida
280	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E59	N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida
281	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E24	N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-sulfonamida
282	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E51	N-(benciloxi)-5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida
283	Ejemplo de referencia D1	Ejemplo de referencia E41	6-(3-aminopirrolidin-1-carbonil)-5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)piridin-2-sulfonamida

Ejemplo 284

4-acetil-5-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida

A una disolución en diclorometano (1,0 ml) de 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida (31,5 mg) obtenida en el ejemplo 275, se le añadieron secuencialmente trietilamina (40 µl) y anhídrido acético (20 µl) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 285

2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-N-hidroxibenzamida

(Etapa 1)

Usando ácido (2S,3R)-2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (125 mg) obtenido en el ejemplo de referencia D1 y benciloxi-(5-cloro-2-(clorosulfonil)benzoil)carbamato de terc-butilo (280 mg) obtenido en el ejemplo de referencia E51 como material de partida, según el método del ejemplo 1, etapa 1, se sintetizó ácido (2S,3R)-2-(2-((benciloxi)(terc-butoxicarbonil)carbamoil)-4-clorofenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (250 mg).

(Etapa 2)

Se disolvió ácido (2S,3R)-2-(2-((benciloxi)(terc-butoxicarbonil)carbamoil)-4-clorofenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-

dimetilfenil)butanoico (250 mg) obtenido en la etapa 1 anterior en ácido clorhídrico-1,4-dioxano (4 M, 4 ml) y se agitó la disolución de reacción a 45 °C durante 2,5 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/ácido acético al 2 %) para dar ácido (2S,3R)-2-(2-((benciloxi)carbamoil)-4-clorofenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (215 mg).

(Etapa 3)

A partir de ácido (2S,3R)-2-(2-((benciloxi)carbamoil)-4-clorofenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (215 mg) obtenido a partir de la etapa 2 anterior, según el método del ejemplo 1, etapa 2, se proporcionó N-(benciloxi)-5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida (75 mg).

(Etapa 4)

A una disolución en metanol (4,0 ml) de N-(benciloxi)-5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida (75 mg) obtenida a partir de la etapa 3 anterior, se le añadió paladio al 10 %-carbono (55 mg) y se agitó la disolución de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 horas. Se eliminó la materia insoluble mediante filtración a través de CELITE y se lavó el residuo con metanol (10 ml). Se concentró el filtrado combinado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 286

5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-N-hidroxibenzamida

A una disolución en diclorometano (3,0 ml) de N-(benciloxi)-5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida (66 mg) obtenida a partir del ejemplo 285, etapa 3, se le añadió tribromuro de boro (1,0 M, 170 µl) a -60 °C y se agitó la disolución de reacción a 0 °C durante 1 hora. Se añadió metanol (1,0 ml) a la disolución de reacción y se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/ácido acético al 2 %) para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 287

5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzotioamida

A una disolución en tolueno (500 µl) de 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(2-oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-5-il)propil)sulfamoil)benzamida (15 mg) obtenida en el ejemplo 5, se le añadió reactivo de Lawesson (20 mg) a temperatura ambiente y se agitó la disolución de reacción a 100 °C durante 12 horas. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente y concentrar a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 288

5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida

A una disolución en metanol (1,0 ml) de 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida (48 mg) obtenida en el ejemplo 275, se le añadieron sucesivamente ácido acético (20 µl) y disolución acuosa de formaldehído al 37 % (30 µl) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (12 mg) a la disolución de reacción y se agitó adicionalmente la mezcla durante 20 minutos. Se añadió agua (15 ml) a la disolución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo/hexano = 1/1 (15 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 289

5-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida

(Etapa 1)

A partir de monoclóridato de 5-((1S,2R)-1-amino-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)propil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (10,3 mg) obtenido en el ejemplo de referencia F7 y 5-cloro-8-(clorosulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de terc-butilo (25,3 mg) obtenido a partir del ejemplo de referencia E58, según el método del ejemplo 129, se obtuvo 5-cloro-8-(N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de terc-butilo (25,4 mg).

(Etapa 2)

A 5-cloro-8-(N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de terc-butilo (25,4 mg) obtenido a partir de la etapa 1 anterior, se le añadió ácido clorhídrico-1,4-dioxano (4 M, 5,0 ml) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo) para obtener 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida (15,2 mg).

(Etapa 3)

A partir de 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamida (15,2 mg) obtenida a partir de la etapa 2 anterior, según el método del ejemplo 288, se sintetizó el compuesto del título.

Ejemplo 290

4-cloro-N-((1S)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-2-hidroxi-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-metoxibencenosulfonamida

(Etapa 1)

Usando ácido (2S)-2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-3-hidroxipropiónico (139 mg) obtenido a partir del ejemplo de referencia D56 y cloruro de 4-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (175 mg), según el método del ejemplo 1, etapa 1, se sintetizó ácido (2S)-2-(4-cloro-2-metoxifenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-3-hidroxipropiónico (163 mg).

(Etapa 2)

A una disolución en DMF (10 ml) de ácido (2S)-2-(4-cloro-2-metoxifenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-3-hidroxipropiónico (163 mg) obtenido a partir de la etapa 1 anterior, se le añadieron secuencialmente imidazol (753 mg) y terc-butildimetilclorosilano (563 mg) y se agitó la disolución de reacción a 60 °C durante 12 horas. Se añadió la disolución de reacción a agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo/hexano = 1/1 (30 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (10 ml) y THF (2,0 ml), se añadieron carbonato de potasio (1,0 g) y agua (2,0 ml) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió la disolución de reacción a ácido clorhídrico (1 M, 20 ml) y se extrajo con acetato de etilo/hexano = 1/1 (30 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener ácido (2S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-cloro-2-metoxifenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)propiónico (175 mg).

(Etapa 3)

A partir de ácido (2S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-cloro-2-metoxifenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)propiónico (175 mg) obtenido a partir de la etapa 2 anterior, según el método del ejemplo 1, etapa 2, se obtuvo N-((1S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-4-cloro-2-metoxibencenosulfonamida (126 mg).

(Etapa 4)

A una disolución en THF (6,0 ml) de N-((1S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-4-cloro-2-metoxibencenosulfonamida (126 mg) obtenida en la etapa 3 anterior, se le añadieron secuencialmente ácido acético (600 µl) y fluoruro de tetra-n-butilamonio (6,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió la disolución de reacción a agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo/hexano = 1/1 (30 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título como una mezcla

diastereomérica.

Ejemplo 291

5 4-cloro-N-((1R)-2-fluoro-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-metoxibencenosulfonamida

A una disolución en diclorometano (200 µl) de 4-cloro-N-((1S)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-2-hidroxi-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-metoxibencenosulfonamida (5,6 mg) obtenida a partir del ejemplo 290, se le
10 añadió DAST (10 µl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (5,0 ml) a la disolución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo/hexano = 1/1 (10 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (5,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título como una mezcla diastereomérica.

15 Ejemplo 292

20 5-cloro-4-fluoro-N-((1S,2R)-2-(2-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)croman-8-sulfonamida

A partir de 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(2-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxicroman-8-sulfonamida (13 mg) obtenida en el ejemplo 233, según el método del ejemplo 291, se obtuvo el compuesto del título como una mezcla 1:1 diastereomérica.

25 Ejemplo 293

5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-6-(2,2,2-trifluoroacetil)piridin-2-sulfonamida

30 A partir de 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-sulfonamida (15,6 mg) obtenida en el ejemplo 221, según el método del ejemplo de referencia E46, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 294

35 3-acetil-4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida

40 A partir de 4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(1-hidroxietil)-2-metoxibencenosulfonamida obtenida en el ejemplo 204, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo de referencia E46, etapa 1.

Ejemplo 295

45 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2H-cromen-8-sulfonamida

(Etapa 1)

50 A partir de ácido (2S,3R)-2-amino-3-(2,3-dimetilfenil)butanoico (58 mg) obtenido en el ejemplo de referencia D6 y cloruro de 5-cloro-4-oxocroman-8-sulfonilo (88 mg) obtenido en el ejemplo de referencia E7, según los procedimientos de las etapas 1 y 2 de ejemplo, se obtuvo 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-oxocroman-8-sulfonamida (63,4 mg).

(Etapa 2)

55 A partir de 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-oxocroman-8-sulfonamida (63,4 mg) obtenida a partir de la etapa 1 anterior, según el método del ejemplo 230, etapa 2, se obtuvo 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxicroman-8-sulfonamida (48 mg) como una mezcla diastereomérica.

(Etapa 3)

60 A una disolución en tolueno (2,0 ml) de 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxicroman-8-sulfonamida (10 mg) obtenida a partir de la etapa 2 anterior, se le añadió
65 ácido p-toluenosulfónico monohidratado (2,0 mg) y se agitó la disolución de reacción a 110 °C durante 30 minutos. Se añadió la disolución de reacción a agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la

fase orgánica con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

5 Ejemplo 296

4-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-(hidroximetil)bencenosulfonamida

10 (Etapa 1)

Usando ácido (2S,3R)-2-amino-3-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)butanoico (50 mg) obtenido a partir del ejemplo de referencia D10 y 5-cloro-2-(clorosulfonyl)benzoato de metilo (71 mg), según el método del ejemplo 1, etapas 1 y 2, se obtuvo 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoyl)benzoato de metilo (43 mg).

(Etapa 2)

A una disolución en THF (2,0 ml) de 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoyl)benzoato de metilo (15 mg) obtenido en la etapa 1 anterior, se le añadió una disolución en THF de borohidruro de litio (2 M, 100 µl) y se agitó la disolución de reacción a 60 °C durante 1 hora. Se añadió la disolución de reacción a agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 297

4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxi-3-(1-(metoximetoxi)etil)bencenosulfonamida

A una disolución en tolueno (1,5 ml) de 4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(1-hidroxietil)-2-metoxibencenosulfonamida (10 mg) obtenida a partir del ejemplo 204, se le añadieron secuencialmente N,N-diisopropiletilamina (25 µl) y clorometil metil éter (10 µl) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 298

4-cloro-N-((1S,2R)-2-(4-fluoro-4'-metoxi-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida

(Etapa 1)

Usando ácido (2S,3R)-2-amino-3-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)butanoico (200 mg) obtenido en el ejemplo de referencia D5 y cloruro de 4-cloro-2-metoxibencenosulfonyl (280 mg), según el método del ejemplo 1, etapas 1 y 2, se sintetizó N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-cloro-2-metoxibencenosulfonamida (262 mg).

(Etapa 2)

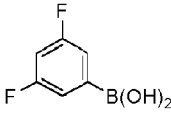
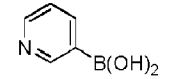
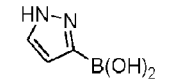
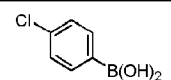
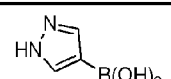
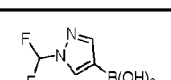
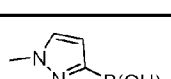
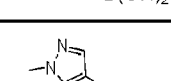
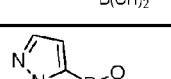
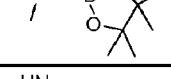
A una disolución en 1,4-dioxano (1,0 ml) de N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-cloro-2-metoxibencenosulfonamida (11 mg), se le añadieron secuencialmente ácido 4-metoxifenilborónico (5,0 mg), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (4,0 mg) y una disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 100 µl) a temperatura ambiente y se agitó la disolución de reacción a 100 °C durante 1 hora. Se dejó enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se eliminó la materia insoluble mediante filtración a través de CELITE y se lavó el residuo con hexano/acetato de etilo = 1/1 (10 ml). Se concentró el filtrado combinado a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo) para dar el compuesto del título.

Ejemplos 299 a 324

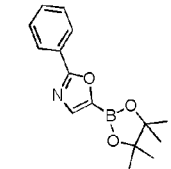
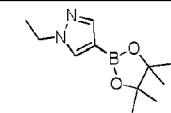
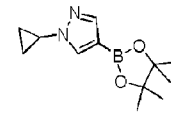
Usando N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-cloro-2-metoxibencenosulfonamida obtenida a partir del ejemplo 298, etapa 1, según el método del ejemplo 298, etapa 2, se sintetizaron los compuestos de los ejemplos 299 a 324 mostrados a continuación. Los ácidos borónicos o los

ésteres de ácido borónico usados se enumeran en la siguiente tabla.

[Tabla 16-1]

Ejemplo	Reactivo	ArSO ₂ Cl
299		4-cloro-2-metoxi-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(3',4,5'-trifluoro-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)propil)bencenosulfonamida
300		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(piridin-3-il)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
301		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
302		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(4'-cloro-4-fluoro-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
303		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
304		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
305		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
306		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
307		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
308		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida

[Tabla 16-2]

Ejemplo	Reactivo	ArSO ₂ Cl
309		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(2-feniloxazol-5-il)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
310		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
311		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida

312		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
313		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-(6-cloropiridin-3-il)-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
314		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
315		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
316		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(3-(tifluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
317		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
318		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
319		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida

[Tabla 16-3]

Ejemplo	Reactivo	ArSO ₂ Cl
320		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
321		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
322		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
323		4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-3-il)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida
324		5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida

5 Ejemplo 325

4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(1-metil-1H-

pirazol-4-il)bencenosulfonamida

(Etapa 1)

- 5 A partir de ácido (2S,3R)-2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (200 mg) obtenido a partir del ejemplo de referencia D1 y cloruro de 3-bromo-4-clorobencenosulfonilo (306 mg), según el método del ejemplo 1, etapas 1 y 2, se sintetizó 3-bromo-4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida (274 mg).

10 (Etapa 2)

- A una disolución en 1,4-dioxano (0,7 ml) de 3-bromo-4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida (5,6 mg) obtenida a partir de la etapa 1 anterior, se le añadieron secuencialmente ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (6,2 mg), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (5,0 mg) y una disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 100 µl) a temperatura ambiente y se agitó la disolución de reacción durante 4 horas a 100 °C. Se dejó enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se eliminó la materia insoluble mediante filtración a través de CELITE y se lavó el residuo con hexano/acetato de etilo = 1/1 (10 ml). Se concentró el filtrado combinado a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 326

- 25 6-cloro-2'-fluoro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida

- Usando 3-bromo-4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida obtenida a partir del ejemplo 325, etapa 1, y ácido (2-fluorofenil)borónico, se sintetizó el compuesto del título según el método del ejemplo 325, etapa 2.

30 Ejemplo 327

- 35 4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2-metil-3-(feniletinil)fenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida

- A una disolución en DMF (1,0 ml) de N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-cloro-2-metoxibencenosulfonamida (10,9 mg) obtenida a partir del ejemplo 298, etapa 1, se le añadieron secuencialmente diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,5 mg), yoduro de cobre (I) (1,5 mg), trietilamina (30 µl) y etinilbenceno (20 µl) a temperatura ambiente, se añadió la disolución de reacción a 100 °C y se agitó la mezcla durante 4 horas. Se dejó enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se eliminó la materia insoluble mediante filtración a través de CELITE y se lavó el residuo con hexano/acetato de etilo = 1/1 (10 ml). Se concentró el filtrado combinado a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo) para dar el compuesto del título.

45 Ejemplo 328

- 4-amino-5-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-metilcroman-8-sulfonamida

- 50 A una disolución en benceno (1,5 ml) de 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-4-metilcroman-8-sulfonamida (17 mg) obtenida a partir del ejemplo 209A, se le añadieron secuencialmente trimetilsililazida (50 µl) y complejo de trifluoruro de boro-dimetil éter (100 µl) y se agitó la disolución de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. A la disolución de reacción, se le añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo/hexano = 1/1 (10 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (10 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en THF (1,5 ml) y agua (50 µl). Se añadió trifenilfosfina (15 mg) al residuo y se agitó la disolución de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se eliminó la materia insoluble mediante filtración a través de CELITE y se lavó el residuo con acetato de etilo/hexano = 1/1 (10 ml). Se concentró el filtrado combinado a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo) para dar el compuesto del título como una mezcla 1:1 diastereomérica.

Ejemplo 329

- 65 4-amino-N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-cloro-4-metil-croman-8-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título usando N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-cloro-4-hidroxi-4-metilcroman-8-sulfonamida obtenida en el ejemplo 222A según el método del ejemplo 328.

Ejemplo 330

4-amino-5-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-metilcroman-8-sulfonamida, isómero A e isómero B

A una disolución en 1,4-dioxano (1,0 ml) de una mezcla diastereomérica de 4-amino-5-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-metilcroman-8-sulfonamida (6,4 mg) obtenida en el ejemplo 328, se le añadieron trietilamina (100 µl) y dicarbonato de di-terc-butilo (54 mg) a temperatura ambiente y se agitó la disolución de reacción durante 4 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo) y se concentraron las fracciones para dar cada uno de dos productos diastereoméricos. La sustancia eluida en primer lugar se designó como compuesto A y la sustancia eluida después se designó como compuesto B. Se disolvió cada uno de los compuestos A y B obtenidos en ácido clorhídrico-dioxano (4 M, 2,0 ml) y se agitó la disolución de reacción a 70 °C durante 4 horas. Se dejó enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La sustancia obtenida a partir del compuesto A se designó como compuesto 330A y la sustancia obtenida a partir del compuesto B como compuesto 330B.

Ejemplo 331

2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida

(Etapa 1)

Usando ácido (2S,3R)-2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (80 mg) obtenido en el ejemplo de referencia D1 y 3-(clorosulfonil)-4-cianobenzoato de etilo (146 mg) obtenido en el ejemplo de referencia E13, según el método del ejemplo 1, etapas 1 y 2, se obtuvo 4-ciano-3-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzoato de etilo (40 mg).

(Etapa 2)

A una disolución en DMSO (1 ml) de 4-ciano-3-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzoato de etilo (40 mg) obtenido a partir de la etapa 1 anterior, se le añadieron agua con peróxido de hidrógeno al 30 % (0,5 ml) y carbonato de potasio (20 mg) y se agitó la disolución de reacción a 70 °C durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la disolución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo) para dar ácido 4-carbamoil-3-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzoico (8,9 mg).

(Etapa 3)

A una disolución en diclorometano (1,5 ml) de ácido 4-carbamoil-3-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzoico (16 mg) obtenido a partir de la etapa 2 anterior, se le añadió (isocianoimino)trifenilfosforano (36 mg) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 72 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (1,1 mg).

Ejemplo 332

5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida

(Etapa 1)

Se disolvió ácido (2S,3R)-2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (300 mg) obtenido a partir del ejemplo de referencia D1 en agua (5,0 ml) y 1,4-dioxano (5,0 ml), se añadió trietilamina (570 µl) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de 4-bromo-2-cianobenceno-1-sulfonilo (362 mg) a la disolución de reacción y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 45 minutos. Se añadió la disolución de reacción a ácido clorhídrico (1 M, 15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/ácido acético al 2 %) para dar ácido (2S,3R)-2-(4-bromo-2-cianofenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (465 mg).

(Etapa 2)

5

A una disolución en THF (1,5 ml) de ácido (2S,3R)-2-(4-bromo-2-cianofenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (22 mg) obtenido a partir de la etapa 1 anterior, se le añadió CDI (13 mg), se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió hidrazina monohidratada (12 µl) y se agitó la mezcla durante 20 minutos. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se disolvió el residuo obtenido en etanol (1,2 ml), se le añadieron secuencialmente disulfuro de carbono (10 µl) e hidróxido de potasio (10 mg) y se agitó la disolución de reacción a 90 °C durante 12 horas. Se añadió la disolución de reacción a ácido clorhídrico (1 M, 10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

10

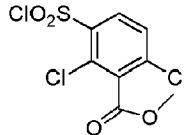
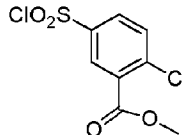
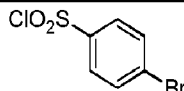
15

Ejemplos 333 a 335

Según el método del ejemplo 332, etapas 1 y 2, se sintetizaron los compuestos de los ejemplos 333 a 335 mostrados a continuación. Las materias primas se enumeran en la siguiente tabla.

20

[Tabla 17]

Ejemplo	Material de partida	ArSO ₂ Cl	Nombre del compuesto sintetizado
333	Ejemplo de referencia D10		2,6-dicloro-3-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzoato de metilo
334	Ejemplo de referencia D10		2-cloro-5-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzoato de metilo
335	Ejemplo de referencia D26		4-bromo-N-((1S,2R)-2-(5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida

25

Ejemplo 336

4-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-3-(2-hidroxipropan-2-il)bencenosulfonamida

30

(Etapa 1)

Usando ácido (2S,3R)-2-amino-3-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)butanoico (20 mg) y cloruro de 3-acetil-4-clorobenceno-1-sulfonilo (20 mg) obtenido en el ejemplo de referencia D10, según el método del ejemplo 332, etapas 1 y 2, se obtuvo 3-acetil-4-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida (12 mg).

35

(Etapa 2)

A partir de 3-acetil-4-cloro-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida (12 mg) obtenida a partir de la etapa 1 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo 186, etapa 2.

40

Ejemplo 337

5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-N-metilsulfamoil)benzamida

45

(Etapa 1)

Usando ácido (2S,3R)-2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (530 mg) obtenido a partir del ejemplo de referencia D1 y cloruro de 4-cloro-2-cianobenceno-1-sulfonilo (660 mg), según el método del ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo ácido (2S,3R)-2-(4-cloro-2-cianofenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (777 mg).

5 (Etapa 2)

A una disolución en THF (500 µl) de ácido (2S,3R)-2-(4-cloro-2-cianofenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (11 mg) obtenido a partir de la etapa 1 anterior, se le añadió CDI (15 mg) y se agitó la disolución de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió metanol (1,0 ml) a la disolución de reacción y se agitó adicionalmente la mezcla durante 16 horas. Se añadió la disolución de reacción a agua (10 ml) y se extrajo con dietil éter (15 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar (2S,3R)-2-(4-cloro-2-cianofenil)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoato de metilo (12 mg).

15 (Etapa 3)

A (2S,3R)-2-(4-cloro-2-cianofenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoato de metilo (100 mg) obtenido a partir de la etapa 2 anterior, se le añadieron secuencialmente metanol (2 ml), diclorometano (2 ml) y una disolución en hexano de trimetilsilildiazometano (0,6 M, 800 µl) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Mediante la concentración de la disolución de reacción a presión reducida, se obtuvo (2S,3R)-2-(4-cloro-2-ciano-N-metilfenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoato de metilo (101 mg).

(Etapa 4)

25 A partir de (2S,3R)-2-(4-cloro-2-ciano-N-metilfenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoato de metilo (101 mg) obtenido a partir de la etapa 3 anterior, según el método del ejemplo 245, etapa 2, se obtuvo ácido (2S,3R)-2-(4-cloro-2-ciano-N-metilfenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (8,5 mg).

(Etapa 5)

30 A ácido (2S,3R)-2-(4-cloro-2-ciano-N-metilfenilsulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (8,5 mg) obtenido a partir de la etapa 4 anterior, según el método del ejemplo 1, etapa 2, se obtuvo 4-cloro-2-ciano-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-N-metilbencenosulfonamida (6,0 mg).

35 (Etapa 6)

40 A partir de 4-cloro-2-ciano-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-N-metilbencenosulfonamida (6,0 mg) obtenida a partir de la etapa 5 anterior, según el método del ejemplo 1, etapa 3, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 344

45 6-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida

Usando ácido (4-metoxifenil)borónico y 3-bromo-4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida obtenida a partir del ejemplo 325, etapa 1, se sintetizó el compuesto del título según el método del ejemplo 325, etapa 2.

Ejemplo 345

55 3-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida

(Etapa 1)

60 A partir de ácido (2S,3R)-2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico obtenido a partir del ejemplo de referencia D1 y cloruro de 5-bromo-2-cianobencenosulfonilo, según el método del ejemplo 1, etapas 1 y 2, se sintetizó 5-bromo-2-ciano-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida.

(Etapa 2)

65 Usando 5-bromo-2-ciano-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida obtenida a partir de la etapa 1 anterior y ácido 2-metoxifenilborónico, según el

método del ejemplo 325, etapa 2, y de la etapa 3 de ejemplo, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 346

5 4-(N-((1S,2R)-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-3-metoxibenzamida

10 A partir de 4-ciano-N-((1S,2R)-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida obtenida en el ejemplo 342, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo 1, etapa 3.

Ejemplo 347

15 4-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida

A partir de 4-ciano-N-((1S,2R)-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida obtenida en el ejemplo 341, según el método del ejemplo 1, etapa 3, se obtuvo el compuesto del título.

20 Ejemplo 348

4-bromo-N-((1S,2R)-2-(naftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil)bencenosulfonamida

(Etapa 1)

25 Usando ácido (2S,3R)-2-amino-3-(naftalen-1-il)butanoico obtenido en el ejemplo de referencia D11 y cloruro de 4-bromobencenosulfonilo, según el método del ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo ácido (2S,3R)-2-((4-bromofenil)sulfonamido)-3-(naftalen-1-il)butanoico.

30 (Etapa 2)

A una disolución en DMF (2,5 ml) de ácido (2S,3R)-2-((4-bromofenil)sulfonamido)-3-(naftalen-1-il)butanoico (283 mg) obtenido a partir de la etapa 1 anterior, se le añadieron cloruro de amonio (41 mg), HOBt (103 mg), trietilamina (0,264 ml) y WSC (146 mg) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió la disolución de reacción a agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener (2S,3R)-2-((4-bromofenil)sulfonamido)-3-(naftalen-1-il)butanamida como un producto en bruto.

(Etapa 3)

40 A una disolución en DMF (2 ml) de (2S,3R)-2-((4-bromofenil)sulfonamido)-3-(naftalen-1-il)butanamida obtenida a partir de la etapa 2 anterior, se le añadió cloruro cianúrico (59 mg) a 0 °C y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió la disolución de reacción a agua y se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo/tolueno. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar 4-bromo-N-((1S,2R)-1-ciano-2-(naftalen-1-il)propil)bencenosulfonamida (137 mg).

(Etapa 4)

50 A una disolución en etanol (2 ml) de 4-bromo-N-((1S,2R)-1-ciano-2-(naftalen-1-il)propil)bencenosulfonamida (137 mg) obtenida a partir de la etapa 3 anterior, se le añadieron agua (0,66 ml) y una disolución acuosa de hidroxilamina al 50 % (0,060 ml) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar (2S,3R)-2-((4-bromofenil)sulfonamido)-N-hidroxi-(3-naftalen-1-il)butanamida (130 mg) como un producto en bruto.

(Etapa 5)

60 A una disolución en DMF (1,0 ml) de (2S,3R)-2-((4-bromofenil)sulfonamido)-N-hidroxi-(3-naftalen-1-il)butanamida (20 mg) obtenida a partir de la etapa 4 anterior, se le añadieron piridina (0,004 ml) y cloroformiato de 2-etilhexilo (0,009 ml) y se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Además, se añadió xileno y se agitó la disolución de reacción durante la noche a 100 °C. Se añadió agua a la disolución de reacción y se extrajo la mezcla con un disolvente mixto de acetato de etilo/hexano. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo

obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (37 mg).

Ejemplo 349

4-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida

(Etapa 1)

Usando ácido (2S,3R)-2-amino-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico obtenido en el ejemplo de referencia D1 y cloruro de 4-cloro-2-metoxibencenosulfonilo, según el método del ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo ácido (2S,3R)-2-((4-cloro-2-metoxifenil)sulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico.

(Etapa 2)

A partir de ácido (2S,3R)-2-((4-cloro-2-metoxifenil)sulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico obtenido a partir de la etapa 1 anterior, se obtuvo el compuesto del título según el método del ejemplo 348, etapa 2 a etapa 5.

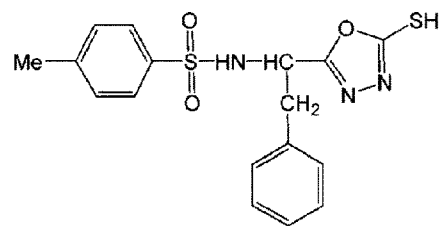
Ejemplo 350

Se disolvió ácido (2S,3R)-2-((4-cloro-2-metoxifenil)sulfonamido)-3-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)butanoico (142 mg) obtenido a partir del ejemplo 348, etapa 1, en DMF (3,3 ml) y se añadieron secuencialmente WSC (130 mg), HOBt (100 mg), N,N-diisopropiletilamina (200 µl) y tiosemicarbazida (70 mg) y se agitó la disolución de reacción a 80 °C durante 4 horas. Se añadió la disolución de reacción a una disolución de amonio cloruro acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo). Se disolvió el residuo obtenido en etanol (1,5 ml), se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuoso al 20 % (2,0 ml) y se agitó la disolución de reacción a 80 °C durante 12 horas. Se añadió la disolución de reacción a ácido clorhídrico (1 M, 5,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada (5,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

Ejemplo comparativo 1

Según el método descrito en el documento no de patente 11, se obtuvo un compuesto de la siguiente fórmula.

[Fórmula 49]

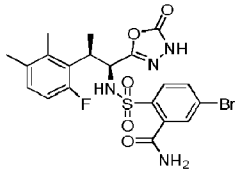
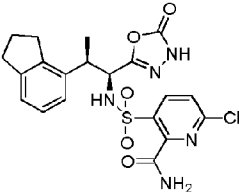
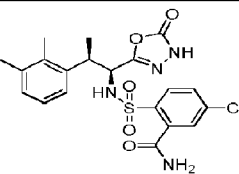
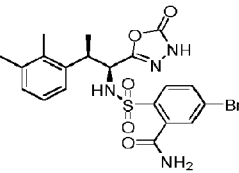
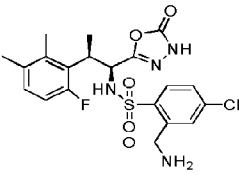


¹H-RMN (CD₃OD) δ: 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17-7,29 (m, 5H), 7,08-7,14 (m, 2H), 4,55-4,61 (m, 1H), 3,00-3,13 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

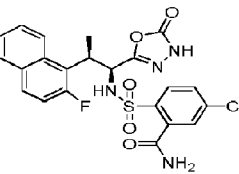
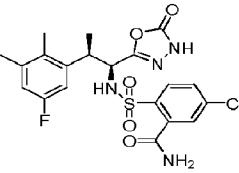
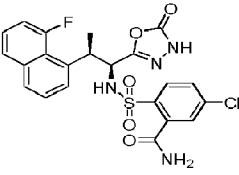
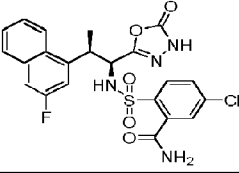
A continuación en el presente documento, se muestran las fórmulas estructurales y las propiedades físicas de los compuestos del ejemplo 1 a 350.

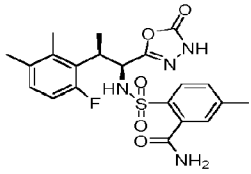
[Tabla 18-1]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
---------	---------------------	---------------------------

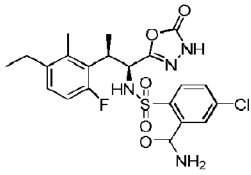
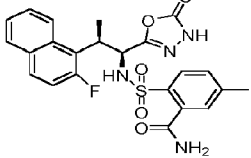
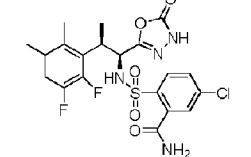
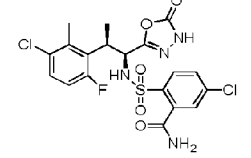
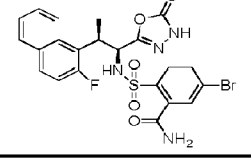
1		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,74-7,78 (m, 3H), 6,97 (dd, $J = 8,2, 5,7$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,78-4,81 (m, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,67 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 525,527
2		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,20 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,03-7,00 (1H, m), 6,98-6,96 (2H, m), 4,63-4,61 (1H, m), 3,40-3,36 (1H, m), 2,91-2,82 (4H, m), 2,03-1,99 (2H, m), 1,41 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,66 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 476,478
3		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 7,0, 2,2$ Hz, 1H), 6,90-6,99 (m, 2H), 4,53 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,63 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 463,465
4		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,74 (s, 1H), 7,67-7,69 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,91-6,99 (m, 2H), 4,54 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,51-3,65 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,65 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 507,509
5		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,2, 5,7$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,65 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 481,483

[Tabla 18-2]

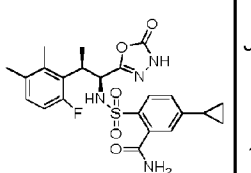
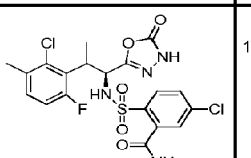
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
6		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,76-7,89 (m, 3H), 7,62 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,22 (dd, $J = 11,5, 9,0$ Hz, 1H), 4,90-4,98 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 1H), 1,60 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,66 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 503,505
7		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 10,4, 2,7$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,53-3,65 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,65 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 481,483
8		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,62-7,79 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 4,82-4,86 (m, 1H), 4,44-4,62 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,64 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 503,505
9		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,01-8,11 (m, 1H), 7,75-7,85 (m, 1H), 7,43-7,59 (m, 4H), 7,22-7,38 (m, 3H), 4,78 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,67 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 503,505

10		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,85 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,67 (1H, s), 7,36-7,33 (1H, m), 6,92-6,88 (2H, m), 6,69 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 6,00 (1H, s), 5,87 (1H, s), 4,89 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,45 (1H, s), 2,42 (3H, s), 2,17-2,15 (6H, m), 1,44 (3H, d, J = 6,6 Hz); CL/EM TR 1,59 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 461
----	---	--

[Tabla 18-3]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
11		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 11,7, 8,8 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H); CL/EM TR 1,73 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 495,497
12		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,10 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76-7,84 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 11,4, 9,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,07-4,21 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,61 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 483
13		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 11,0, 8,4 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,55-3,66 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,68 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 499,501
14		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,68 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 501,503
15		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69-7,92 (m, 5H), 7,54 (t a, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 11,4, 9,2 Hz, 1H), 4,89-5,01 (m, 1H), 4,10-4,24 (m, 1H), 1,60 (d a, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,68 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 547,549

[Tabla 18-4]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
16		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 12,1, 8,4 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,46-3,60 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,95-2,04 (m, 1H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 2H), 0,72-0,90 (m, 2H); CL/EM TR 1,67 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 487
17		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53-7,66 (m, 2H), 7,12-7,22 (m, 1H), 6,89-7,03 (m, 1H), 4,71-4,82 (m, 1H), 3,86-4,04 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,47 (d a, J = 6,2 Hz, 3H); CL/EM TR 1,66 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 501,503

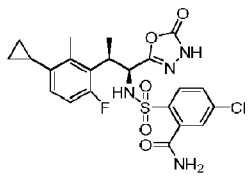
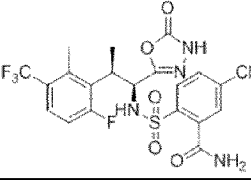
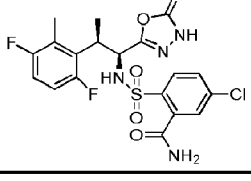
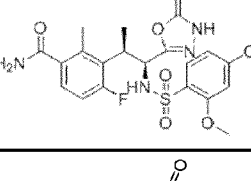
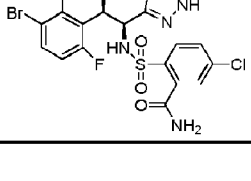
18		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,47-3,63 (m, 1H), 2,71 (q, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,21-1,28 (m, 3H); CL/EM TR 1,66 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 475
19		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 12,1, 8,4$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,55-3,68 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,65 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 482,484
20		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,53-7,70 (m, 3H), 6,97 (dd, $J = 8,2, 5,7$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,50-3,52 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,54 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 447

[Tabla 18-5]

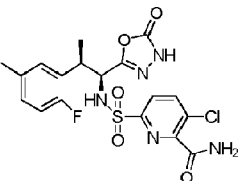
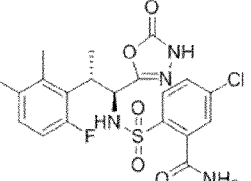
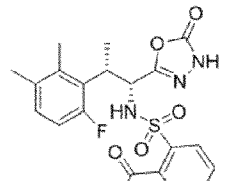
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
21		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 6,96-7,05 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,59 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,37-3,44 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,60 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 467,469
22		CL/EM TR 1,6 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 467,469
23		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,07 (td, $J = 7,9, 5,5$ Hz, 1H), 6,90-6,97 (m, 1H), 6,66-6,77 (m, 1H), 4,77 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,43-3,59 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,58 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 467,469
24		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,00-7,16 (m, 4H), 4,56 (dd, $J = 15,8, 7,7$ Hz, 1H), 3,37-3,62 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,56 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 449,451
25		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,74-7,79 (m, 3H), 7,25 (dd, $J = 8,9, 5,0$ Hz, 1H), 6,85-6,94 (m, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,70 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 545,547

[Tabla 18-6]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
---------	---------------------	---------------------------

26		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,5, 5,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 11,9, 8,5 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,50-3,65 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,80-0,98 (m, 2H), 0,37-0,55 (m, 2H); CL/EM TR 1,76 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 507,509
27		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,26 (1H, s a), 7,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55-7,47 (3H, m), 6,90 (2H, t, J = 9,7 Hz), 6,19-6,14 (1H, m), 4,90 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,56 (1H, s a), 2,39 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,24 (1H, s); CL/EM TR 1,73 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 535,537
28		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,83-6,95 (m, 2H), 4,78 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,45-3,56 (m, 1H), 2,20 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,60 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 485,487
29		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,88 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,24-7,21 (1H, m), 7,03-7,01 (1H, m), 6,94-6,93 (1H, m), 6,84 (1H, dd, J = 11,4, 8,4 Hz), 6,02-5,95 (2H, m), 5,89 (1H, s), 4,80 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,93 (3H, s), 3,46 (1H, s), 2,35 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 59 Hz); CL/EM TR 1,38 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 497,499
30		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,57 7,61 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 6,80-6,86 (m, 1H), 4,79 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,70 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 545,547

[Tabla 18-7]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
31		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 6,65-6,80 (m, 1H), 4,83-4,91 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,3 Hz, 3H); CL/EM TR 1,52 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 482,484
32		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54-7,52 (2H, m), 6,95-6,92 (1H, m), 6,59-6,53 (1H, m), 4,79 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,56-3,54 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,19 (3H, s), 1,15 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,66 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 481,483
33		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53-7,70 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 12,1, 8,4 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,48-3,61 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,66 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 481,483

34		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,68 (dd, $J = 7,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 6,94 (dd, $J = 8,2, 6,0$ Hz, 1H), 6,52-6,66 (m, 1H), 4,80 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,51-3,68 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,16 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,66 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 481,483
35		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,77 (s, 3H), 7,41-7,51 (m, 1H), 6,72-6,91 (m, 1H), 4,79 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,52-3,73 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,73 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 589,591

[Tabla 18-8]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
36		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,73 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,64-7,56 (2H, m), 7,06-7,04 (1H, m), 6,91 (1H, dd, $J = 8,2, 5,7$ Hz), 6,70-6,65 (2H, m), 6,47 (1H, s), 4,87 (1H, t, $J = 10,6$ Hz), 3,78-3,76 (4H, m), 3,64-3,62 (2H, m), 3,48-3,46 (1H, m), 3,41-3,39 (2H, m), 2,16-2,14 (6H, m), 1,46 (3H, d, $J = 6,6$ Hz); CL/EM TR 1,50 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 560
37		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,86 (1H, s), 7,65-7,55 (2H, m), 7,06-7,03 (1H, m), 6,93-6,89 (1H, m), 6,71-6,66 (1H, m), 6,14 (1H, s), 6,03 (1H, s), 4,96 (1H, t, $J = 10,3$ Hz), 3,43-3,41 (1H, m), 3,11 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2,15 (6H, s), 1,51 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,51 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 518
38		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,18 (1H, s), 7,67 (1H, s), 6,96 (1H, dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz), 6,71 (1H, dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz), 4,81 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,56 (1H, s), 3,33 (1H, s), 2,20 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,45 (3H, d, $J = 6,6$ Hz); CL/EM TR 1,46 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 525,527
39		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,88 (1H, s), 7,72 (1H, s), 6,99-6,94 (1H, m), 6,70 (1H, dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz), 4,77 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,58 (1H, s), 3,13 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,44-1,42 (3H, m); CL/EM TR 1,58 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 552,554
40		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,2, 6,0$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 11,9, 8,6$ Hz, 1H), 4,83-4,86 (m, 1H), 3,51-3,73 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,45 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,61 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 482,484

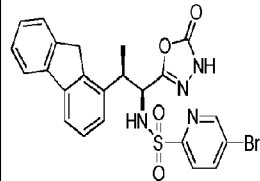
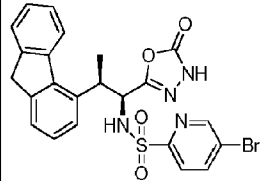
[Tabla 18-9]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
---------	---------------------	---------------------------

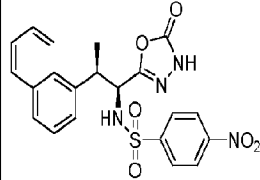
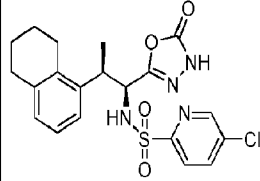
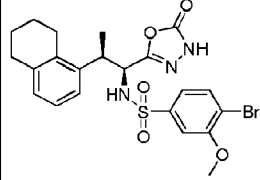
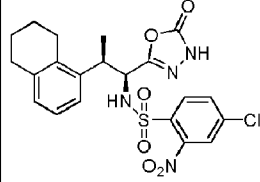
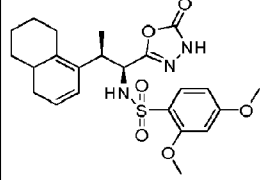
41		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,87-7,91 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 8,3, 5,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 11,7, 8,3 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,49-3,66 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,72 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 515
42		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88-7,94 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 11,4, 8,8 Hz, 1H), 4,79-4,85 (m, 1H), 3,56-3,71 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,78 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 579,581
43		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55-7,65 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); CL/EM TR 1,64 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 484,486
44		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78-7,86 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 4H), 7,37-7,47 (m, 3H), 7,09-7,25 (m, 1H), 4,57 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,05-4,23 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,82 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 486,488
45		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,76-7,85 (m, 1H), 7,65-7,74 (m, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 7,23 (m, 1H), 4,67 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,44-3,58 (m, 1H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,78 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 492,494

[Tabla 18-10]

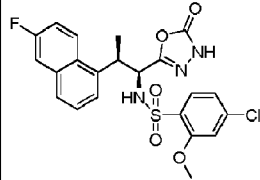
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
46		CL/EM TR 1,89 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 476,478
47		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 6,83 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,54-3,63 (m, 1H), 2,59-2,83 (m, 4H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,61-1,82 (m, 4H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,03-1,12 (m, 2H), 0,76-0,87 (m, 2H); CL/EM TR 1,97 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 486
48		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,58-8,67 (m, 1H), 8,08-8,34 (m, 1H), 7,78-7,96 (m, 1H), 6,89-7,18 (m, 3H), 4,72 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,41 (d, J = 11,0 Hz, D.5H), 3,36-3,50 (m, 2H), 2,93-3,10 (m, 1H), 2,70 (dt, J = 15,9, 8,2 Hz, 1H), 1,98-2,27 (m, 1H), 1,67-1,85 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 1,5H), 1,10 (d, J = 7,0 Hz, 1,5H); CL/EM TR 1,79 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 491,493

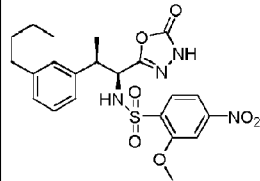
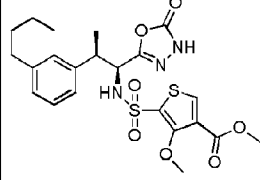
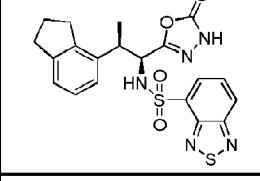
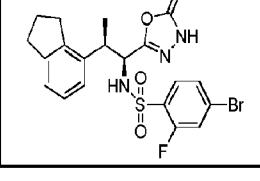
49		^1H -RMN (CD_3OD) δ : 8,53 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,26-7,41 (m, 4H), 7,16 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,49-3,61 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,83 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 525,527
50		^1H -RMN (CD_3OD) δ : 8,44 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,02-8,09 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,09-7,46 (m, 5H), 4,83-4,85 (m, 1H), 4,30-4,442 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 1,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,82 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 525,527

[Tabla 18-11]

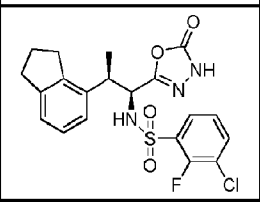
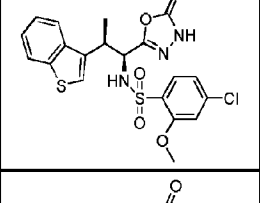
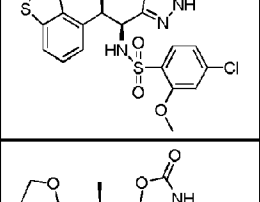
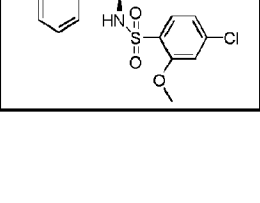
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
51		^1H -RMN (CD_3OD) δ : 8,07-8,19 (m, 2H), 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,47-7,54 (m, 1H), 7,34-7,45 (m, 3H), 4,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,06-4,21 (m, 1H), 1,54 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,73 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 453
52		^1H -RMN (CD_3OD) δ : 8,52 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 6,83-6,91 (m, 1H), 4,50 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 2,55-2,96 (m, 4H), 1,54-1,91 (m, 4H), 1,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,77 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 447,449
53		^1H -RMN (CD_3OD) δ : 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 6,91-6,97 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,58-3,69 (m, 4H), 2,63-2,85 (m, 4H), 1,64-1,88 (m, 4H), 1,32 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,92 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 520,522
54		CL/EM TR 1,94 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 491,493
55		^1H -RMN (CD_3OD) δ : 7,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,93-7,00 (m, 2H), 6,83 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,51-6,56 (m, 2H), 4,25 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,47-3,61 (m, 1H), 2,60-2,79 (m, 4H), 1,59-1,85 (m, 4H), 1,40 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,77 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 472

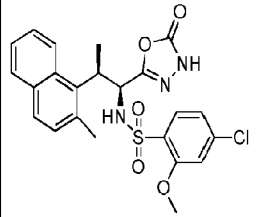
[Tabla 18-12]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
56		^1H -RMN (CD_3OD) δ : 8,13 (dd, $J = 9,5, 5,5$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,37-7,53 (m, 3H), 7,30 (td, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,11-4,21 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,60 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,80 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 490,492

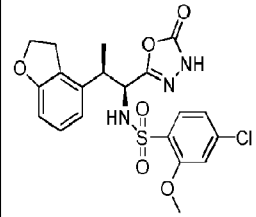
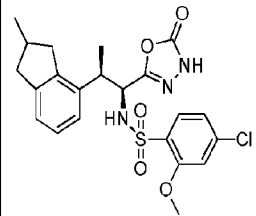
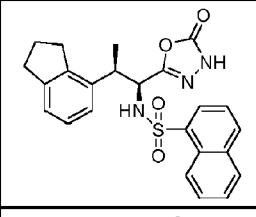
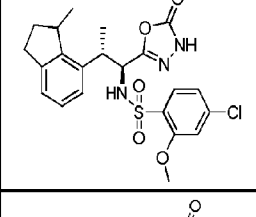
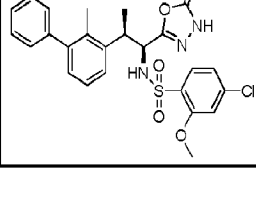
57		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83-7,91 (m, 2H), 6,91-7,02 (m, 2H), 6,78-6,86 (m, 1H), 4,36 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,53-3,63 (m, 1H), 2,59-2,87 (m, 4H), 1,62-1,87 (m, 4H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,83 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 487,489
58		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,28-8,34 (m, 1H), 6,92-7,00 (m, 2H), 6,80-6,89 (m, 1H), 4,43 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,47-3,60 (m, 1H), 2,60-2,85 (m, 4H), 1,60-1,87 (m, 4H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,80 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 506
59		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,12-8,30 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 6,72-7,02 (m, 3H), 4,52 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H), 2,68-2,92 (m, 4H), 1,88-2,01 (m, 2H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,69 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 456
60		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,60 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,46 (s a, 1H), 4,52 (t a, J = 7,9 Hz, 1H), 3,29-3,41 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 4H), 1,95-2,07 (m, 2H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,87 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 494,496

[Tabla 18-13]

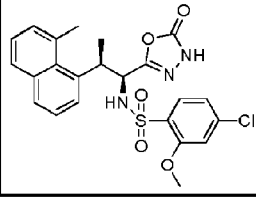
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
61		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,62-7,69 (m, 1H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,15 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,86-6,92 (m, 1H), 5,46 (s a, 1H), 4,54 (t a, J = 8,1 Hz, 1H), 3,30-3,46 (m, 1H), 2,72-2,91 (m, 4H), 1,96-2,09 (m, 2H), 1,37-1,42 (m, 1H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 2H); CL/EM TR 1,82 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 450,452
62		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,79-7,87 (m, 1H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,70-3,78 (m, 1H), 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,77 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 478,480
63		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 9,16 (1H, s), 7,91-7,88 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,39-7,31 (2H, m), 7,07-7,07 (1H, m), 6,99-6,97 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,49-3,48 (1H, m), 3,15-3,13 (1H, m), 1,66 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,62 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 479,481
64		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 6,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,61-6,73 (m, 1H), 4,55 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,44-4,51 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,09 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,68 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 464,466

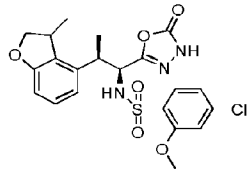
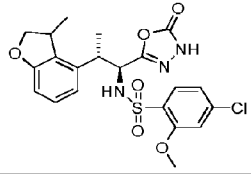
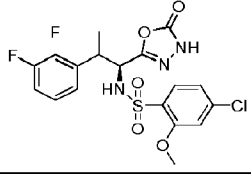
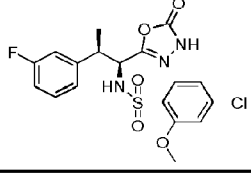
65		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,07-8,21 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 1H), 7,31-7,42 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,96-7,06 (m, 1H), 5,16 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,77 (d, J = 7,3 Hz, 2,3H), 1,66 (d, J = 7,3 Hz, 0,7H); CL/EM TR 1,82 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 486,488
----	---	--

[Tabla 18-14]

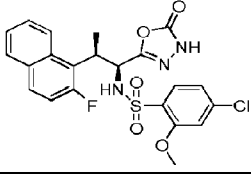
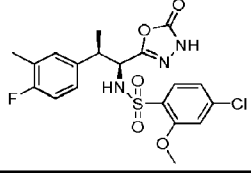
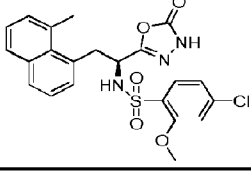
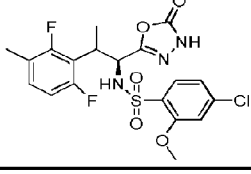
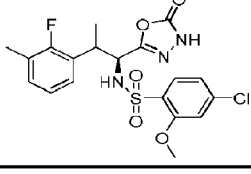
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
66		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,67-7,77 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 6,63 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,36-4,56 (m, 2H), 4,30 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,13 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,62 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 464,466
67		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,71 (dd, J = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 2H), 6,91-6,99 (m, 2H), 4,29 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,30-3,36 (m, 1H), 2,91-3,16 (m, 2H), 2,28-2,55 (m, 3H), 1,44 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 1,0 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H); CL/EM TR 1,89 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 476,478
68		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 6,92 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,68-2,83 (m, 4H), 1,83-1,89 (m, 2H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,82 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 448
69		CL/EM TR 1,86 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 476,478
70		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26-7,43 (m, 3H), 7,09-7,21 (m, 5H), 7,04 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,61-3,68 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,93 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 512,514

[Tabla 18-15]

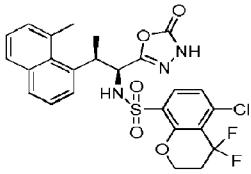
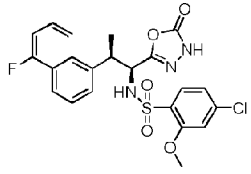
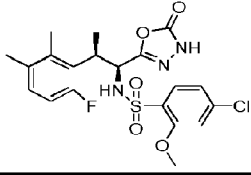
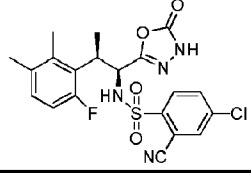
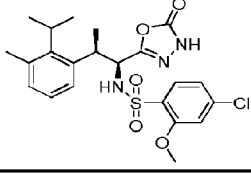
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
71		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,46 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,61-4,74 (m, 1H), 4,37 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,67 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,81 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 486,488

72		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H), 6,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,28-4,33 (m, 1H), 4,23 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,69 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 478,480
73		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,97-7,09 (m, 2H), 6,62-6,67 (m, 1H), 6,51-6,62 (m, 1H), 4,50-4,57 (m, 1H), 4,38-4,48 (m, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,33-3,46 (m, 2H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20-1,24 (m, 3H); CL/EM TR 1,66 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 478,480
74		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98-7,17 (m, 5H), 4,54 (d, J = 11,0 Hz, 0,34H), (d, J = 11,0 Hz, 0,68H), 3,95 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,48-3,59 (m, 1H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H); CL/EM TR 1,67 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 458,460
75		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08-7,014 (m, 2H), 6,95-7,06 (m, 1H), 6,95-7,06 (m, 1H), 6,84 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,52-3,63 (m, 1H), 2,17 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,70 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 454,456

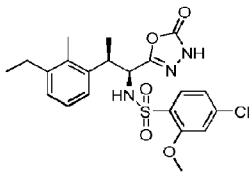
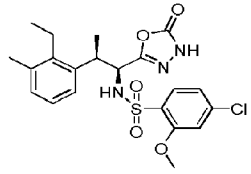
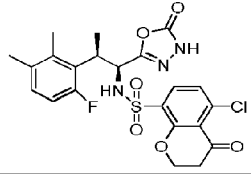
[Tabla 18-16]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
76		CL/EM TR 1,78 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 490,492
77		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,94-7,06 (m, 2H), 6,73-6,86 (m, 1H), 4,30 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,54-3,64 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,78 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 468,470
78		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,0, 6,4 Hz, 1H), 3,89-3,99 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62-3,69 (m, 1H), 2,89 (s, 3H); CL/EM TR 1,80 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 472,474
79		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 6,98-7,17 (m, 3H), 6,75 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 11,0 Hz, 0,5H), 4,57 (d, J = 11,4 Hz, 0,5H), 3,95 (s, 1,5H), 3,82 (s, 1,5H), 3,61-3,78 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 1,5H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 1,5H); CL/EM TR 1,76 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 472,474
80		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,61-7,80 (m, 1H), 6,76-7,19 (m, 5H), 4,55 (d, J = 11,0 Hz, 0,33H), 4,40 (d, J = 11,0 Hz, 0,67H), 3,94 (s, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,39-3,49 (m, 1H), 2,15-2,20 (m, 3H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 1H); CL/EM TR 1,73, 1,76 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 454,456

[Tabla 18-17]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
81		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43-7,50 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,64-4,76 (m, 1H), 4,36-4,49 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,47-2,58 (m, 2H), 1,68 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,88 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 548,550
82		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 11,63 (s a, 1H), 7,31 (d ad, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46-7,62 (m, J = 8,4 Hz, 4H), 7,30 (dd, J = 10,4, 7,9 Hz, 1H), 7,10-7,26 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 4,33-4,50 (m, 1H), 4,06-4,22 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,82 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 490,492
83		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,68 (d a, J = 11,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,61-3,68 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,77 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 468,470
84		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,52-3,63 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,77 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 463,465
85		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H), 6,89-7,07 (m, 4H), 4,40 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,71-3,83 (m, 1H), 3,45-3,58 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 7,3 Hz, 6H); CL/EM TR 1,88 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 478,480

[Tabla 18-18]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
86		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,92-7,05 (m, 4H), 4,35 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,52-3,62 (m, 1H), 2,55-2,78 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,3 Hz, 3H); CL/EM TR 1,82 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 464,466
87		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,98-7,06 (m, 3H), 6,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,58-3,63 (m, 1H), 2,51-2,66 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H); CL/EM TR 1,84 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 464,466
88		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87-7,06 (m, 1H), 6,67-6,77 (m, 1H), 4,70-4,78 (m, 3H), 3,63-3,71 (m, 1H), 2,84-2,95 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,71 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 508,510

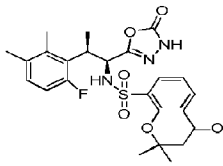
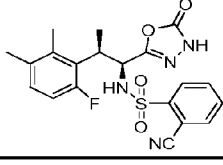
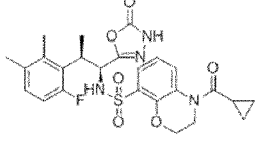
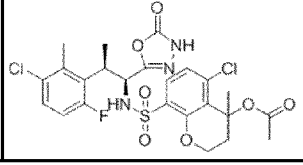
89		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10-7,27 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,64-4,75 (m, 1H), 4,06-4,22 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,84 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 550,552
90		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 9,8 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,63-3,72 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,80 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 486,488

[Tabla 18-19]

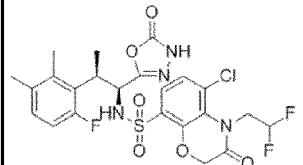
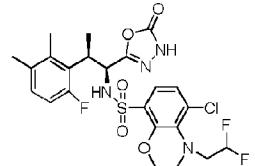
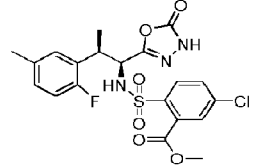
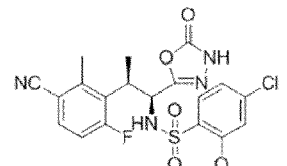
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
91		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,09-8,21 (m, 1H), 7,768-7,73 (m, 2H), 6,92-7,01 (m, 2H), 6,63-6,78 (m, 1H), 4,61-4,71 (m, 1H), 3,53-3,75 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,82 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 505,507
92		CL/EM TR 1,79 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 507,509
93		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 8,6, 5,9 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 12,1, 8,6 Hz), 4,664,80 (4H, m), 3,46 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz); CL/EM TR 1,71 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 523,525
94		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,77 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,3, 5,9 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 11,5, 8,3 Hz), 5,43 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,6 Hz), 4,34-4,29 (1H, m), 4,23-4,19 (1H, m), 3,41 (1H, s a), 3,10-3,07 (2H, m), 2,98-2,83 (2H, m), 2,18-2,17 (6H, m), 1,56-1,53 (3H, m), 1,27-1,23 (3H, m); CL/EM TR 1,85 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 523,525
95		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,88 (1H, s), 7,68-7,64 (1H, m), 6,98-6,92 (2H, m), 6,73-6,68 (1H, m), 5,48-5,43 (1H, m), 4,95-4,81 (1H, m), 4,55-4,49 (1H, m), 4,34-4,20 (1H, m), 3,45 (1H, s), 2,92-2,82 (1H, m), 2,20-2,18 (6H, m), 2,08 (2H, s), 2,02 (1H, s), 1,98-1,93 (1H, m), 1,86 (1H, s), 1,76 (2H, s), 1,57-1,51 (3H, m); CL/EM TR 1,82, 1,87 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 566,568

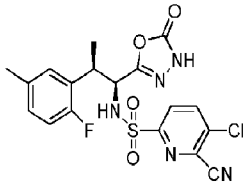
[Tabla 18-20]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
96		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,74-7,78 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,51-3,63 (m, 1H), 2,47-2,68 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H); CL/EM TR 1,75 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 539,541

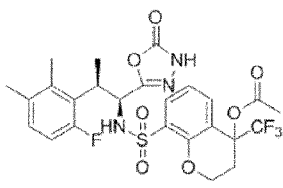
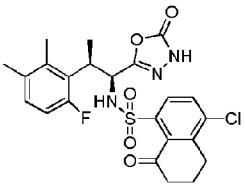
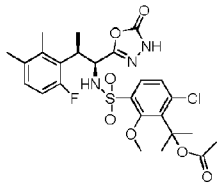
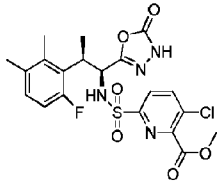
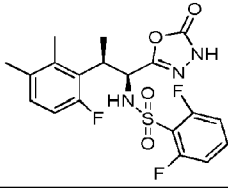
97		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,06-7,99 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,07 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 6,93 (1H, dd, $J = 8,5, 5,9$ Hz), 6,69 (1H, dd, $J = 11,5, 8,5$ Hz), 5,28 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 4,86 (1H, t, $J = 10,6$ Hz), 3,46 (1H, s a), 2,92 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,69 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,20 (3H, s), 2,18 (3H, s), 1,64 (3H, s), 1,58-1,56 (3H, m), 1,46 (3H, s); CL/EM TR 1,77 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 502
98		CL/EM TR 1,66 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 429
99		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,11 (1H, s a), 7,66-7,63 (2H, m), 6,98-6,90 (2H, m), 6,71-6,66 (1H, m), 5,44 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 4,82 (1H, t, $J = 10,5$ Hz), 4,56-4,52 (1H, m), 4,47-4,42 (1H, m), 4,01-3,95 (1H, m), 3,44-3,37 (1H, m), 2,17-2,16 (6H, m), 1,89 (1H, s a), 1,55 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,21-1,10 (2H, m), 0,92-0,89 (2H, m); CL/EM TR 1,69 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 529
100		CL/EM TR 1,83, 1,90 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 586,588

[Tabla 18-21]

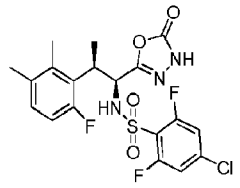
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
101		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,51 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,97 (1H, dd, $J = 8,2, 5,7$ Hz), 6,71 (1H, dd, $J = 11,9, 8,2$ Hz), 6,04 (1H, tt, $J = 55,5, 3,9$ Hz), 4,82-4,58 (7H, m), 3,67-3,62 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,47 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,76 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 573,575
102		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,67 (1H, s a), 7,46 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J = 8,4, 5,5$ Hz), 6,70 (1H, dd, $J = 11,4, 8,4$ Hz), 6,24 (1H, tt, $J = 56,3, 4,5$ Hz), 5,41 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 4,88 (1H, t, $J = 10,5$ Hz), 4,42-4,37 (1H, m), 4,29-4,25 (1H, m), 3,42 (1H, s a), 3,32-3,17 (4H, m), 2,19-2,17 (6H, m), 1,55-1,54 (3H, m); CL/EM TR 1,87 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 559,561
103		CL/EM TR 1,87 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 496,498
104		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,21 (1H, s a), 7,79 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 8,6, 5,3$ Hz), 7,04-7,01 (1H, m), 6,96-6,92 (2H, m), 5,60-5,56 (1H, m), 4,79 (1H, t, $J = 10,6$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,43 (1H, s a), 2,53 (3H, s), 1,55 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,64 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 479,481

105		CL/EM TR 1,71 min, m/z [M-H] ⁻ 464,466
-----	---	---

[Tabla 18-22]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
106		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 7,92-7,86 (1H, m), 7,56-7,46 (1H, m), 7,08-7,00 (1H, m), 6,97-6,92 (1H, m), 6,73-6,67 (1H, m), 5,52-5,45 (1H, m), 4,96-4,83 (1H, m), 4,61-4,37 (3H, m), 3,49 (1H, s), 2,90-2,82 (1H, m), 2,54-2,48 (1H, m), 2,19-2,16 (6H, m), 2,09-2,09 (3H, m), 1,57-1,50 (2H, m); CL/EM TR 1,81, 1,85 min, m/z [M-H] ⁻ 586
107		CL/EM TR 1,90 min, m/z [M-H] ⁻ 506,508
108		CL/EM TR 1,98 min, m/z [M-H] ⁻ 568,570
109		CL/EM TR 1,71 min, m/z [M-H] ⁻ 497,499
110		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 7,53-7,63 (m, 1H), 7,02-7,19 (m, 2H), 6,95-7,01 (m, 1H), 6,72 (dd, J = 11,9, 8,6 Hz, 1H), 4,82-4,98 (m, 1H), 3,65-3,74 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,69 min, m/z [M-H] ⁻ 440

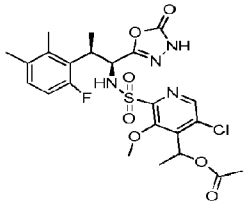
[Tabla 18-23]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
111		CL/EM TR 1,79 min, m/z [M-H] ⁻ 474,476

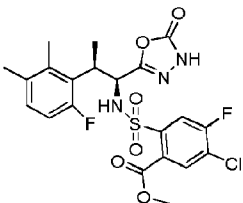
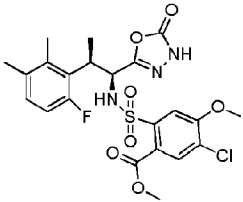
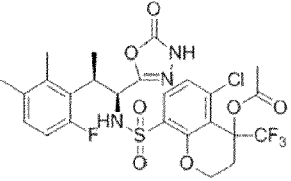
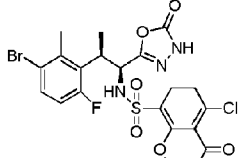
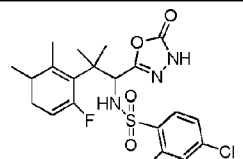
112		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,05 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,2, 5,7$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,66-3,76 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,62 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 469,471
113		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,6, 6,0$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 11,9, 8,6$ Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,75-3,83 (m, 4H), 3,63-3,72 (m, 2H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,22-3,27 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,57 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 552,554
114		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,58-3,66 (m, 3H), 3,21-3,29 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,94-2,01 (m, 4H), 1,46 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,65 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 536,538
115		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,93-8,02 (m, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,2, 6,0$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,94 (dd, $J = 11,2, 3,1$ Hz, 1H), 3,53-3,64 (m, 3H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,23-3,29 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,92-2,08 (m, 6H), 1,46 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,83 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 576,578

[Tabla 18-24]

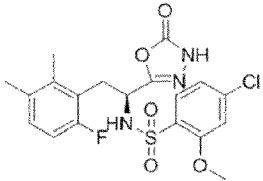
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
116		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,16 (dd, $J = 8,4, 5,1$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz, 1H), 6,96-7,02 (m, 1H), 6,73 (dd, $J = 11,5, 8,4$ Hz, 1H), 4,88-4,99 (m, 1H), 4,43-4,50 (m, 1H), 4,21-4,28 (m, 2H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,37-3,49 (m, 1H), 3,16 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,96 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,88-2,07 (m, 4H), 1,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,61 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 578,580
117		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,17 (dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,4, 5,7$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 11,5, 8,4$ Hz, 1H), 4,91-4,97 (m, 1H), 4,66-4,73 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,54-3,77 (m, 4H), 2,19-2,22 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,03-2,12 (m, 4H), 1,46 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,62 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 578,580
118		CL/EM TR 1,72 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 497,499
119		CL/EM TR 1,73 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 541,543

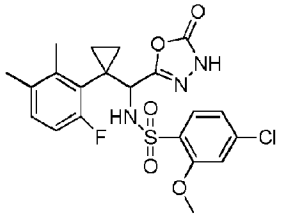
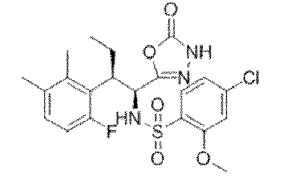
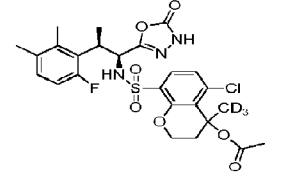
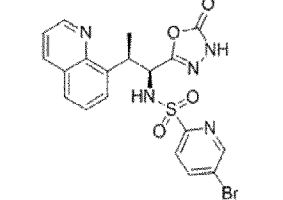
120		CL/EM TR 1,80 min, m/z [M-H] ⁻ 555,557
-----	---	---

[Tabla 18-25]

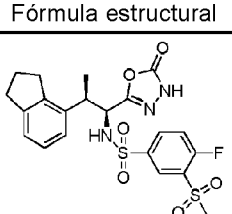
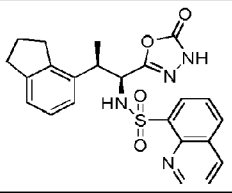
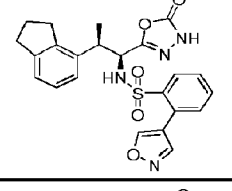
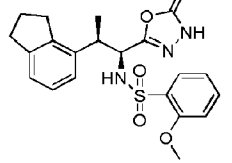
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
121		CL/EM TR 1,93 min, m/z [M-H] ⁻ 514,516
122		CL/EM TR 1,91 min, m/z [M-H] ⁻ 526,528
123		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8,56 (0,5H, s), 8,04 (0,5H, s), 7,83-7,78 (1H, m), 7,07-7,04 (1H, m), 6,96-6,93 (1H, m), 6,74-6,68 (1H, m), 5,43-5,40 (1H, m), 4,97-4,91 (0,5H, m), 4,84-4,79 (0,5H, m), 4,60-4,42 (2H, m), 3,51 (1H, s), 2,94 (1H, s), 2,53-2,44 (1H, m), 2,22-2,17 (9H, m), 1,57-1,50 (3H, m); CL/EM TR 1,89, 1,94 min, m/z [M-H] ⁻ 620,622
124		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 11,2, 9,0 Hz, 1H), 4,69-4,80 (m, 3H), 3,63-3,79 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,77 min, m/z [M-H] ⁻ 572,574
125		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8,47 (1H, s a), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,966,93 (2H, m), 6,82-6,82 (1H, m), 6,65 (1H, dd, J = 14,5, 8,2 Hz), 5,67 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5,01 (1H, dd, J = 9,6, 1,6 Hz), 3,88 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,66 (3H, d, J = 4,0 Hz), 1,58 (3H, d, J = 3,7 Hz); CL/EM TR 1,87 min, m/z [M-H] ⁻ 482,484

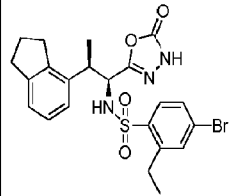
[Tabla 18-26]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
126		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,07 (1H, s), 6,9&6,94 (2H, m), 6,70-6,66 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 7,7 Hz), 3,94 (3H, s), 3,26-3,23 (1H, m), 3,16-3,11 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,14 (3H, s); CL/EM TR 1,76 min, m/z [M-H] ⁻ 454,456

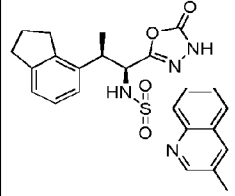
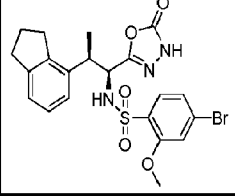
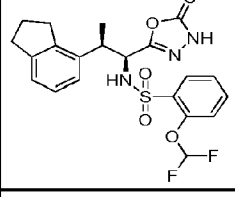
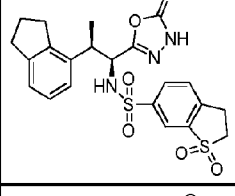
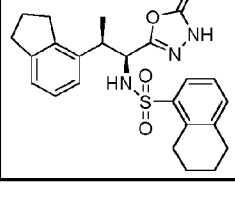
127		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,72 (1H, dd, $J = 14,3, 8,4$ Hz), 7,12-7,06 (1H, m), 7,05-6,99 (2H, m), 6,72-6,63 (1H, m), 4,34-4,16 (1H, m), 3,86-3,81 (3H, m), 2,37-2,30 (3H, m), 2,19 (3H, s), 1,57-1,54 (1H, m), 1,35-1,28 (1H, m), 0,93-0,87 (1H, m), 0,72-0,67 (1H, m); CL/EM TR 1,85 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 480,482
128		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,84 (1H, s a), 7,78 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 6,95-6,91 (2H, m), 6,68 (1H, dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz), 5,46 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 4,82 (1H, t, $J = 10,6$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,2&3,22 (1H, m), 2,27-2,25 (1H, m), 2,19-2,16 (6H, m), 1,96-1,87 (1H, m), 0,79 (3H, t, $J = 7,3$ Hz); CL/EM TR 1,85 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 482,484
129		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,58-7,73 (m, 1H), 6,91-7,11 (m, 2H), 6,62-6,81 (m, 1H), 4,71-4,82 (m, 1H), 4,49-4,61 (m, 2H), 3,57-3,79 (m, 1H), 2,70-2,95 (m, 1H), 2,28-2,38 (m, 0,5H), 2,20-2,25 (m, 3H), 2,16-2,24 (m, 3H), 2,08-2,14 (m, 0,5H), 1,98-2,02 (m, 3H), 1,42-1,56 (m, 3H); CL/EM TR 1,81, 1,87 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 569,571
130		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,87 (dd, $J = 4,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,12-8,36 (m, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,69-7,86 (m, 1H), 7,55-7,68 (m, 2H), 7,42-7,51 (m, 2H), 5,21 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,40-4,53 (m, 1H), 1,55 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,82 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 488,490

[Tabla 18-27]

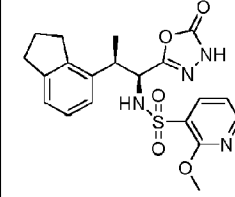
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
131		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,28 (dd, $J = 6,2, 2,6$ Hz, 1H), 8,08 (ddd, $J = 8,7, 4,5, 2,6$ Hz, 1H), 7,43-7,54 (m, 1H), 7,00-7,09 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,31-3,41 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,79-2,87 (m, 4H), 1,92-2,07 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,67 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 494
132		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 9,01 (dd, $J = 4,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,28-8,45 (m, 2H), 8,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 6,91-7,00 (m, 2H), 6,85-6,91 (m, 1H), 4,45 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,28-3,42 (m, 1H), 2,68-2,94 (m, 4H), 1,78-2,08 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,72 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 449
133		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,88 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,01-8,08 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 1H), 7,45-7,54 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H), 6,85-6,93 (m, 1H), 4,23 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,19-3,31 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 4H), 1,82-2,08 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,76 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 465
134		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,81 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,43-7,50 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 7,00 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 2H), 5,48 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,47 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,14-3,33 (m, 1H), 2,77-2,88 (m, 4H), 1,95-2,10 (m, 2H), 1,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,69 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 428

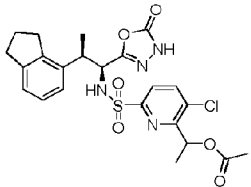
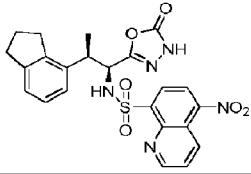
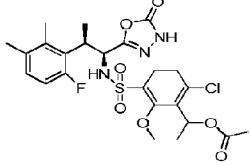
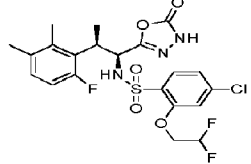
135		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 6,89-6,95 (m, 1H), 4,28 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,25-3,33 (m, 1H), 2,88-3,11 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 4H), 1,84-2,10 (m, 2H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H); CL/EM TR 2,02 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 506,508
-----	---	---

[Tabla 18-28]

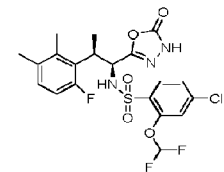
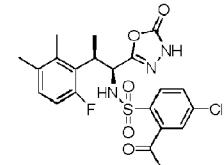
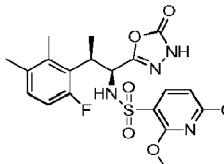
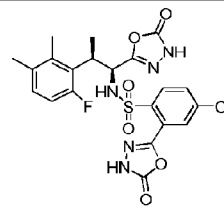
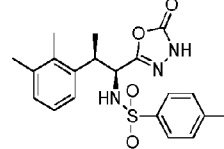
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
136		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82-7,03 (m, 3H), 4,40 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,32-3,40 (m, 1H), 2,70-2,89 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,79-2,13 (m, 2H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,79 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 463
137		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,97-7,07 (m, 2H), 6,90-6,96 (m, 1H), 4,30 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,32-3,38 (m, 1H), 2,78-2,89 (m, 4H), 1,90-2,11 (m, 2H), 1,44 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,82 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 506,508
138		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,89 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 6,99-7,05 (m, 2H), 6,92-6,96 (m, 1H), 4,41 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 2,78-2,91 (m, 4H), 1,91-2,04 (m, 2H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,78 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 464
139		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99-7,07 (m, 2H), 6,94-6,99 (m, 1H), 4,41 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,56-3,60 (m, 2H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,25-3,29 (m, 1H), 2,78-2,87 (m, 4H), 1,93-2,06 (m, 2H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,60 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 488
140		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,39-7,43 (m, 1H), 7,36-3,38 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00-7,06 (m, 2H), 6,93-6,98 (m, 1H), 4,30 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 2,74-2,87 (m, 8H), 1,91-2,10 (m, 2H), 1,77-1,82 (m, 4H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,91 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 452

5 [Tabla 18-29]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
141		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,53-8,55 (m, 1H), 8,23-8,31 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,50 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 4,32 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,45-3,52 (m, 1H), 2,76-2,93 (m, 4H), 1,93-2,12 (m, 2H), 1,44 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,65 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 429

142		CL/EM TR 1,80 min, m/z [M-H] ⁻ 519,521
143		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 8,86-9,01 (m, 1H), 8,29-8,55 (m, 1H), 7,95-8,24 (m, 1H), 7,37-7,52 (m, 1H), 6,63-7,24 (m, 4H), 4,26-4,46 (m, 1H), 3,14-3,39 (m, 1H), 2,71-2,88 (m, 4H), 1,81-2,10 (m, 2H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,80 min, m/z [M-H] ⁻ 494
144		CL/EM TR 1,92 min, m/z [M-H] ⁻ 554,556
145		CL/EM TR 1,86 min, m/z [M-H] ⁻ 518,520

[Tabla 18-30]

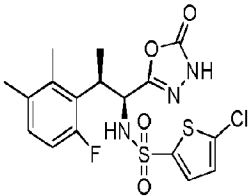
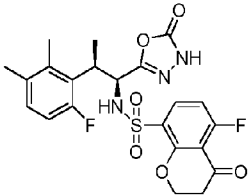
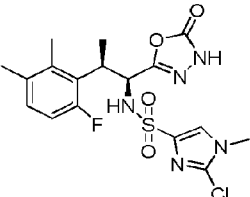
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
146		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 6,88-7,05 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 5,29-5,43 (m, 1H), 4,74 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,59-3,75 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,86 min, m/z [M-H] ⁻ 504,506
147		CL/EM TR 1,83 min, m/z [M-H] ⁻ 480,482
148		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,60-3,74 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,77 min, m/z [M-H] ⁻ 469,471
149		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 8,14-8,23 (m, 2H), 8,05-8,10 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 11,9, 8,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,65-3,77 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,66 min, m/z [M-H] ⁻ 522,524
150		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8,28-8,53 (m, 1H), 7,54 (d a, J = 8,1 Hz, 2H), 7,18 (d a, J = 8,1 Hz, 2H), 6,90-7,08 (m, 3H), 5,17 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,44-3,61 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,72 min, m/z [M-H] ⁻ 400

[Tabla 18-31]

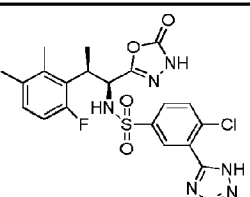
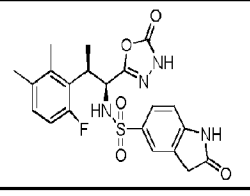
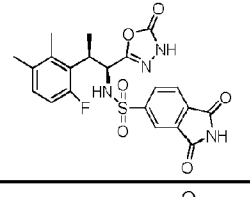
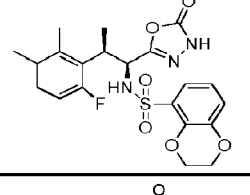
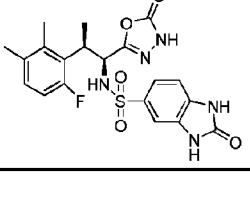
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
151		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 5,27 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 4H), 6,94 (dd, J = 8,1, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,4, 8,4 Hz, 1H), 5,27 (d a, J = 9,9 Hz, 1H), 4,79 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 3,31-3,48 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,42 (d a, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,72 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 418
152		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,75 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,38-7,37 (1H, m), 7,22 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,91-6,86 (2H, m), 6,66-6,61 (1H, m), 5,48 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,74 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,34 (1H, s a), 2,12 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,36 (3H, d, J = 6,6 Hz); CL/EM TR 1,60 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 443
153		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 9,09 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,55-6,68 (m, 1H), 4,80 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,62-3,70 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,80 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 489,491
154		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,63 (1H, s), 6,98-6,93 (1H, m), 6,92 (1H, s), 6,71 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 5,57 (1H, s a), 4,94-4,90 (1H, m), 4,03 (3H, s), 3,45 (1H, s), 2,18 (6H, s), 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,65 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 469,471
155		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,95-7,91 (2H, m), 6,96-6,92 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J = 11,5, 8,4 Hz), 4,98 (1H, t, J = 11,5 Hz), 4,76 (1H, d, J = 6,2 Hz), 4,62 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,58-4,55 (1H, m), 4,05-3,77 (1H, m), 3,70-3,66 (2H, m), 3,52-3,25 (4H, m), 2,31-2,21 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,14 (3H, d, J = 9,2 Hz), 1,53 (3H, d, J = 6,6 Hz); CL/EM TR 1,54 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 578,580

[Tabla 18-32]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
156		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,95-7,92 (2H, m), 6,94 (1H, dd, J = 8,3, 5,9 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 11,4, 8,3 Hz), 4,95 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,51-4,45 (4H, m), 3,82-3,80 (1H, m), 3,58-3,51 (1H, m), 3,44 (1H, s a), 3,16-3,03 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,02-1,98 (2H, m), 1,92-1,88 (2H, m), 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,56 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 592,594
157		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,23 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 6,30 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,58 (1H, d, J = 10,3 Hz), 5,23 (1H, s), 4,79 (1H, t, J = 10,4 Hz), 4,54-4,51 (1H, m), 4,21-4,17 (1H, m), 3,54 (1H, s), 3,48 (1H, s), 2,19 (3H, s), 2,18 (3H, s), 1,96 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,61 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 551,553

158		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,12 (1H, s a), 7,37 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 6,97 (1H, dd, $J = 8,3, 5,7$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 6,72 (1H, dd, $J = 11,7, 8,3$ Hz), 5,24 (1H, s a), 4,84 (1H, t, $J = 10,1$ Hz), 3,48-3,43 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,45 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,79 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 444,446
159		CL/EM TR 1,65 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 492
160		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,52 (1H, s a), 7,48 (1H, s), 6,96-6,92 (1H, m), 6,73-6,68 (1H, m), 5,53 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 4,80 (1H, t, $J = 9,5$ Hz), 3,66 (3H, s), 3,48 (1H, s a), 2,21 (3H, s), 2,19 (3H, s), 1,56-1,55 (3H, m); CL/EM TR 1,53 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 442,444

[Tabla 18-33]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
161		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,34-8,54 (1H, m), 7,98 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,93-6,89 (1H, m), 6,67 (1H, dd, $J = 11,4, 8,4$ Hz), 6,16-6,14 (1H, m), 4,91 (1H, t, $J = 10,3$ Hz), 3,51 (2H, s a), 2,16 (1H, s), 2,14 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,53 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,58 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 506,508
162		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,64 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,4, 5,5$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 11,9, 8,1$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,53-3,56 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,49 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 459
163		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,11-8,21 (m, 2H), 7,90-7,98 (m, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,53-3,72 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,58 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 473
164		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,30 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz, 1H), 6,86 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 11,9, 8,6$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,37-4,45 (m, 2H), 4,19-4,34 (m, 2H), 3,61-3,77 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,67 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 462
165		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,47 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,3, 5,7$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,53 (d ad, $J = 10,8, 7,1$ Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,43 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,42 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 460

[Tabla 18-34]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
166		CL/EM TR 1,59 min, m/z [M-H] ⁻ 494
167		CL/EM TR 1,87, 1,92 min, m/z [M-H] ⁻ 630,632
168		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 7,40 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 11,5, 8,4 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,63-4,66 (m, 2H), 3,50-3,59 (m, 1H), 2,17 (s, 6H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,65 min, m/z [M-H] ⁻ 475
169		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 8,30 (dd, J = 6,2, 2,2 Hz, 1H), 8,12 (ddd, J = 8,7, 4,5, 2,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,52-3,64 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,65 min, m/z [M-H] ⁻ 500
170		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 6,97 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,68-6,78 (m, 2H), 6,59-6,67 (m, 1H), 4,80 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,63-3,75 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,71 min, m/z [M-H] ⁻ 470

[Tabla 18-35]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
171		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 8,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93-7,03 (m, 1H), 6,66-6,80 (m, 1H), 4,71 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,51-3,64 (m, 1H), 3,07-3,26 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,55-1,71 (m, 6H), 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,89 min, m/z [M-H] ⁻ 565
172		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,3, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,39 min, m/z [M-H] ⁻ 488
173		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 7,19-7,25 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,22-4,31 (m, 4H), 3,40-3,65 (m, 1H), 2,16 (s, 6H), 1,44 (d, J = 7,3 Hz, 3H); CL/EM TR 1,67 min, m/z [M-H] ⁻ 462

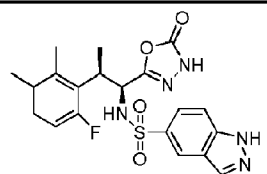
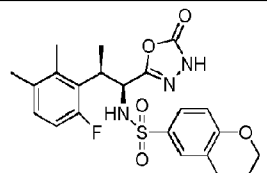
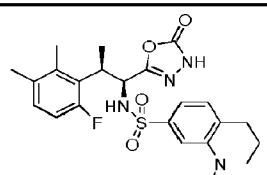
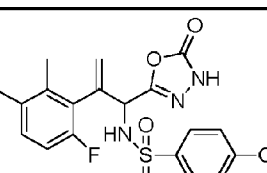
174		CL/EM TR 1,68 min, m/z [M-H] ⁻ 472
175		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 8,05 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 2H), 7,73 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 11,7, 8,6 Hz, 1H), 5,52-5,71 (m, 2H), 4,72-4,79 (m, 1H), 3,54-3,61 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,65 min, m/z [M-H] ⁻ 460

[Tabla 18-36]

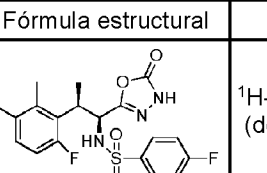
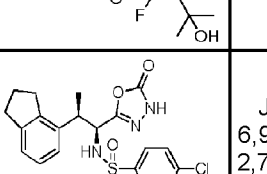
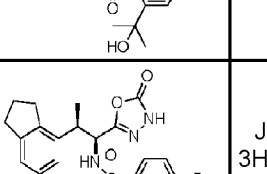
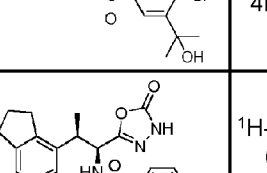
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
176		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 8,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88-7,95 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 11,4, 8,4 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,43-3,55 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,61 min, m/z [M-H] ⁻ 517,519
177		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8,27 (s a, 1H), 7,77-7,89 (m, 2H), 7,40-7,59 (m, 3H), 6,94 (dd, J = 8,3, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,7, 8,3 Hz, 1H), 5,31 (d a, J = 10,3 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 3,36-3,47 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,43 (d, J = 5,9 Hz, 3H); CL/EM TR 1,66 min, m/z [M-H] ⁻ 404
178		CL/EM TR 1,75 min, m/z [M-H] ⁻ 498
179		CL/EM TR 1,64 min, m/z [M-H] ⁻ 474
180		CL/EM TR 1,90 min, m/z [M-H] ⁻ 541,543

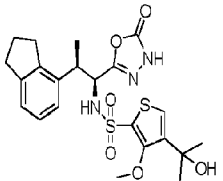
[Tabla 18-37]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
181		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 8,38 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,3, 5,7 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 11,7, 8,3 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,50-3,65 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,50 min, m/z [M-H] ⁻ 445

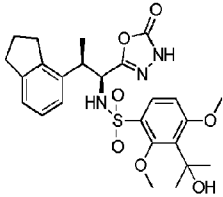
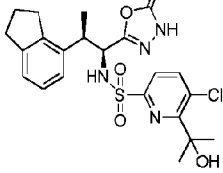
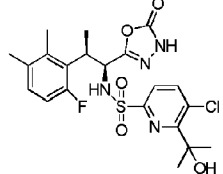
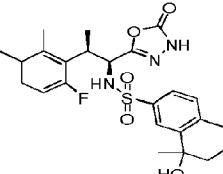
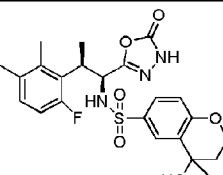
182		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,47-3,65 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,43 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,53 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 444
183		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,40-7,48 (m, 2H), 6,97 (dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz, 1H), 6,69-6,79 (m, 2H), 4,65 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,16-4,22 (m, 2H), 3,48-3,60 (m, 1H), 2,78 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,94-2,04 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,72 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 460
184		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 6,84-7,00 (m, 4H), 6,71 (dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,47-3,56 (m, 1H), 3,20-3,28 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,72 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,15-2,18 (m, 6H), 1,85-1,99 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,73 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 473
185		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,47 (1H, s a), 7,70 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,02 (1H, dd, $J = 8,2, 6,0$ Hz), 6,97 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 6,90-6,89 (1H, m), 6,72 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 5,74-5,73 (1H, m), 5,67 (1H, s a), 5,30-5,30 (1H, m), 5,14 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 3,92 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,11 (3H, s); CL/EM TR 1,80 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 466,468

[Tabla 18-38]

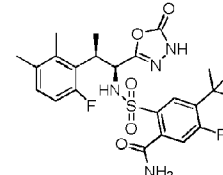
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
186		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,69-7,82 (m, 1H), 6,91-7,10 (m, 2H), 6,71 (dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,59-3,71 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,68 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 498
187		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,98-7,07 (m, 2H), 6,90-6,98 (m, 1H), 4,43 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,19-3,27 (m, 1H), 2,74-2,91 (m, 4H), 1,90-2,08 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,42 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,93 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 490,492
188		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,29 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 6,90-7,10 (m, 3H), 4,34 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,24-3,31 (m, 1H), 2,79-2,84 (m, 4H), 1,90-2,09 (m, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,39 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,8 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 534,536
189		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,69-7,76 (m, 1H), 6,89-7,14 (m, 4H), 4,39 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,24-3,31 (m, 1H), 2,77-2,97 (m, 4H), 1,91-2,07 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,7 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 492

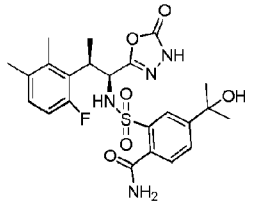
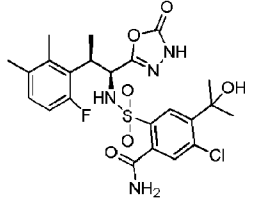
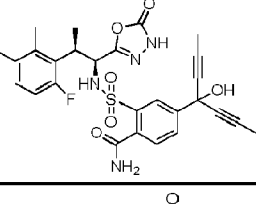
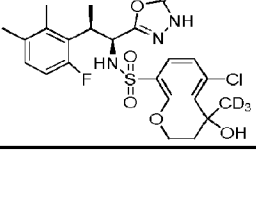
190		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,37-7,50 (m, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,91-6,99 (m, 1H), 4,41 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,32-3,36 (m, 1H), 2,77-2,96 (m, 4H), 1,93-2,06 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,67 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 492
-----	---	--

[Tabla 18-39]

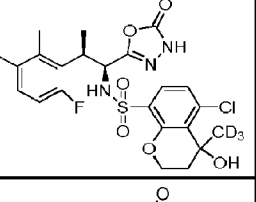
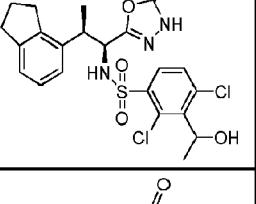
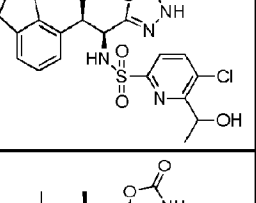
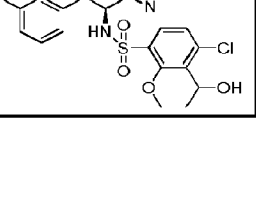
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
191		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 6,81-6,95 (m, 2H), 4,32 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,33-3,40 (m, 1H), 2,70-2,98 (m, 4H), 1,91-2,13 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,78 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 516
192		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,45-8,43 (2H, m), 8,02 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,04-7,02 (2H, m), 6,98-6,95 (1H, m), 4,63 (1H, s), 4,51 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 2,92-2,82 (4H, m), 2,05-1,97 (2H, m), 1,69 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,42 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,74 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 491,493
193		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,55-3,68 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,67 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,46 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,71 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 497,499
194		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,01-8,15 (m, 1H), 7,46-7,69 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,93-7,01 (m, 1H), 6,66-6,76 (m, 1H), 4,69 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,47-3,61 (m, 1H), 2,72-2,88 (m, 2H), 2,07-2,25 (m, 6H), 1,76-1,94 (m, 4H), 1,39-1,52 (m, 6H); CL/EM TR 1,66 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 488
195		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,96 (dd, $J = 6,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,50 (dt, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz, 1H), 6,77-6,83 (m, 1H), 6,68-6,76 (m, 1H), 4,67 (dd, $J = 11,2, 3,1$ Hz, 1H), 4,29-4,38 (m, 1H), 4,21-4,28 (m, 1H), 3,47-3,62 (m, 1H), 2,13-2,24 (m, 6H), 2,02-2,11 (m, 2H), 1,58 (d, $J = 11,0$ Hz, 3H), 1,39-1,49 (m, 3H); CL/EM TR 1,60 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 490

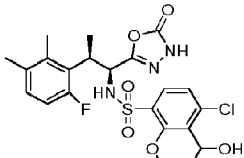
[Tabla 18-40]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
196		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,25 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,46 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,56 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 523

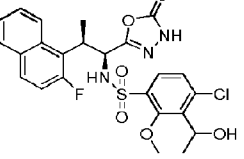
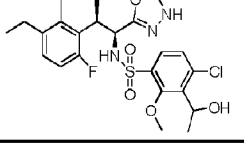
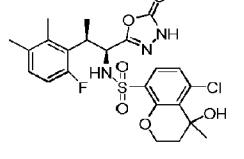
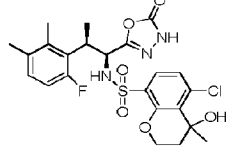
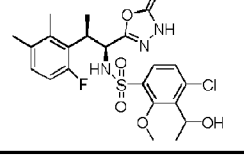
197		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,3, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,7, 8,3 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,49-3,62 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,52 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 505
198		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,41 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,97 (dd, J = 8,3, 6,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,7, 8,3 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,52-3,64 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,68 (s, 6H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,61 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 539,541
199		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,25 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93-7,02 (m, 1H), 6,66-6,75 (m, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,88 (s, 6H), 1,40 (d, J = 6,2 Hz, 3H); CL/EM TR 1,63 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 553
200A		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,40-4,46 (m, 1H), 4,26 (td, J = 10,8, 2,6 Hz, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,05-2,13 (m, 2H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,64 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 527,529

[Tabla 18-41]

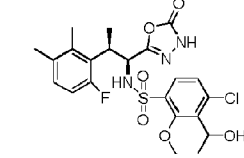
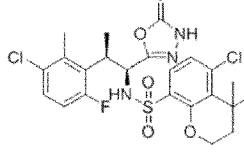
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
200B		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,41-4,48 (m, 1H), 4,32 (td, J = 10,7, 2,7 Hz, 1H), 3,63-3,73 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05-2,13 (m, 2H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,71 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 527,529
201		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,90 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 5,67 (dd, J = 6,8, 5,3 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,39-3,48 (m, 1H), 2,75-2,95 (m, 4H), 1,92-2,05 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,44 (dd, J = 6,6, 1,5 Hz, 3H); CL/EM TR 1,74 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 510,512
202		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 6,93-6,98 (m, 1H), 5,19-5,29 (m, 1H), 4,48-4,54 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 2,70-3,01 (m, 4H), 1,97-2,10 (m, 2H), 1,38-1,52 (m, 6H); CL/EM TR 1,66 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 477,479
203		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,64-7,72 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,95-7,02 (m, 2H), 6,90-6,94 (m, 1H), 5,34-5,48 (m, 1H), 4,38 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,60-3,76 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,57-1,65 (m, 3H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,68, 1,74 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 494,496

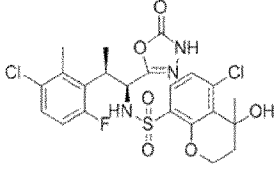
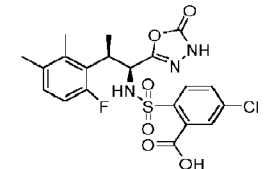
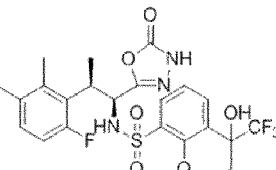
204		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,69 (dd, $J = 8,4, 7,0$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,5, 5,7$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 11,7, 8,5$ Hz, 1H), 5,30-5,52 (m, 1H), 4,70-4,77 (m, 1H), 4,01 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 3,61-3,74 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,57-1,64 (m, 3H), 1,41-1,48 (m, 3H); CL/EM TR 1,70, 1,75 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 512,514
-----	---	--

[Tabla 18-42]

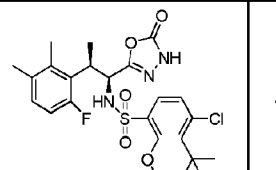
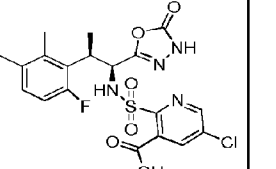
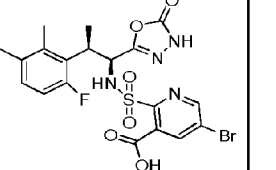
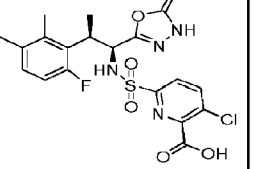
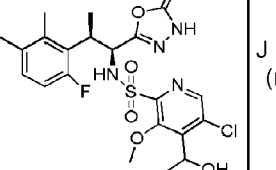
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
205		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,09-8,21 (m, 1H), 7,74-7,92 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,39-7,64 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 5,30-5,55 (m, 1H), 4,16-4,35 (m, 1H), 4,03 (d, $J = 2,6$ Hz, 3H), 3,80 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 1,55-1,67 (m, 3H), 1,27-1,41 (m, 3H); CL/EM TR 1,72, 1,77 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 534,536
206A		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,4, 5,7$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 11,7, 8,3$ Hz, 1H), 5,40-5,48 (m, 1H), 4,72 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,64-3,75 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 1,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,78 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 526,528
207A		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,78 (1H, s a), 7,67 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,93 (1H, dd, $J = 8,3, 5,9$ Hz), 6,70 (1H, dd, $J = 11,5, 8,3$ Hz), 5,41 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 4,89 (1H, t, $J = 10,4$ Hz), 4,49-4,44 (1H, m), 4,32-4,25 (1H, m), 3,46 (1H, s a), 3,25 (1H, s), 2,36-2,29 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,10-2,05 (1H, m), 1,79 (3H, s), 1,55-1,53 (3H, m); CL/EM TR 1,64 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 524,526
207B		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,41 (1H, s), 7,64 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,93 (1H, dd, $J = 8,2, 5,9$ Hz), 6,70 (1H, dd, $J = 11,5, 8,2$ Hz), 5,40 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,85 (1H, t, $J = 11,0$ Hz), 4,45-4,44 (1H, m), 4,33-4,30 (1H, m), 3,48 (1H, s), 3,40 (1H, s), 2,32-2,30 (1H, m), 2,19-2,16 (6H, m), 2,14-2,12 (1H, m), 1,78 (3H, s), 1,57-1,55 (3H, m); CL/EM TR 1,71 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 524,526
208A		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,3, 6,0$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 11,7, 8,3$ Hz, 1H), 5,49 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,60-3,74 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,70 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 512,514

[Tabla 18-43]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
208B		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,3, 6,0$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 11,7, 8,3$ Hz, 1H), 5,38 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,60-3,74 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,76 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 512,514
209A		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,15 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J = 8,6, 5,1$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,78 (1H, dd, $J = 10,8, 9,0$ Hz), 5,52 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,87 (1H, t, $J = 10,4$ Hz), 4,47-4,44 (1H, m), 4,28-4,25 (1H, m), 3,48 (1H, s), 3,29 (1H, s), 2,37 (3H, s), 2,32-2,28 (1H, m), 2,09-2,06 (1H, m), 1,78 (3H, s), 1,54 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,68 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 544,546

209B		^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,68 (1H, s a), 7,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 10,8, 8,8 Hz), 5,47-5,42 (1H, m), 4,81 (1H, t, J = 10,9 Hz), 4,45-4,42 (1H, m), 4,32 (1H, t, J = 10,9 Hz), 3,53 (1H, s a), 3,40 (1H, s a), 2,35 (3H, s), 2,33-2,27 (1H, m), 2,15-2,10 (1H, m), 1,78 (3H, s), 1,59-1,58 (3H, m); CL/EM TR 1,74 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 544,546
210		CL/EM TR 1,66 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 482,484
211A		^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,04 (1H, s), 7,86 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,03 (1H, t, J = 8,2 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 8,3, 5,9 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 11,5, 8,3 Hz), 5,58 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,2 Hz), 4,48-4,43 (2H, m), 3,60 (1H, s), 3,25 (1H, s), 2,40-2,33 (1H, m), 2,24-2,20 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,18 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,67 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 544

[Tabla 18-44]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
212		^1H -RMN (CD_3OD) δ : 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94-7,06 (m, 1H), 6,67-6,76 (m, 1H), 4,73-4,80 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,67-3,77 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,84 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 526,528
213		CL/EM TR 1,47 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 483,485
214		CL/EM TR 1,49 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 527,529
215		CL/EM TR 1,49 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 483,485
216		^1H -RMN (CD_3OD) δ : 8,19 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,1, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 5,35-5,44 (m, 1H), 4,86-4,91 (m, 1H), 4,03-4,06 (m, 3H), 3,66-3,77 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,56-1,63 (m, 3H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,62 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 513,515

[Tabla 18-45]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
217		CL/EM TR 1,73 min, m/z [M-H] ⁻ 500,502
218		CL/EM TR 1,74 min, m/z [M-H] ⁻ 496,498
219		CL/EM TR 1,59 min, m/z [M-H] ⁻ 500,502
220A		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8,07 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,3, 5,7 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 11,7, 8,3 Hz), 5,49 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,1 Hz), 4,74 (1H, s), 4,61-4,51 (1H, m), 4,39 (1H, t, J = 12,5 Hz), 3,49 (1H, s), 2,57-2,53 (1H, m), 2,36-2,34 (1H, m), 2,20-2,17 (6H, m), 1,52 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,74 min, m/z [M-H] ⁻ 578,580
220B		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8,26 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,96-6,93 (1H, m), 6,73-6,68 (1H, m), 5,40 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,6 Hz), 4,53-4,46 (3H, m), 3,41 (1H, s), 2,61-2,57 (1H, m), 2,37-2,34 (1H, m), 2,19-2,16 (6H, m), 1,52 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,80 min, m/z [M-H] ⁻ 578,580

[Tabla 18-46]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
221		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8,51-8,51 (1H, m), 8,28-8,27 (1H, m), 6,93 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 6,71-6,64 (1H, m), 6,05 (1H, s), 5,60-5,55 (1H, m), 5,03-4,98 (1H, m), 3,54 (1H, s), 2,17 (6H, d, J = 3,7 Hz), 1,49 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,72 min, m/z [M-H] ⁻ 537,539
222A		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 11,2, 9,0 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 4,22-4,33 (m, 1H), 3,63-3,78 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,70 min, m/z [M-H] ⁻ 588,590

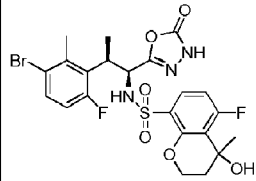
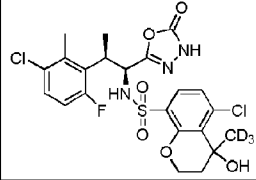
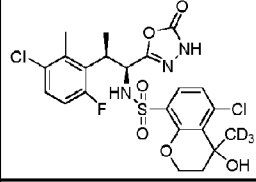
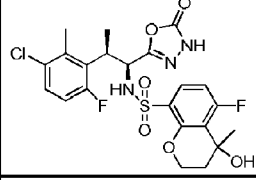
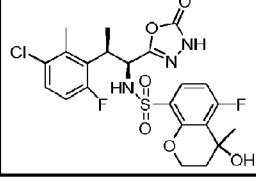
222B		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 11,2, 8,9 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 4,33 (td, J = 10,8, 2,6 Hz, 1H), 3,65-3,77 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,22-2,31 (m, 1H), 2,05-2,12 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,76 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 588,590
223		CL/EM TR 1,61 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 506
224A		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,70 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 6,61-6,82 (m, 2H), 4,70 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,60-3,79 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04-2,12 (m, 2H), 1,67 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,6 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 508

[Tabla 18-47]

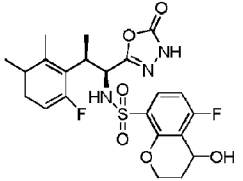
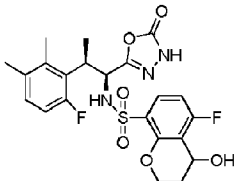
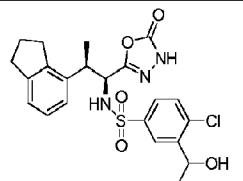
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
224B		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,70 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,68-6,75 (m, 2H), 4,74 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,63-3,71 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,03-2,12 (m, 2H), 1,66 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,65 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 508
225A		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,64-4,69 (m, 1H), 4,42-4,49 (m, 1H), 3,61-3,76 (m, 1H), 2,25-2,41 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,72 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 558
226A		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,6, 5,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 11,4, 8,6 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,35-4,46 (m, 1H), 4,26 (td, J = 10,9, 2,7 Hz, 1H), 3,66-3,75 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,70 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 591,593
226B		CL/EM TR 1,76 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 591,593
227A		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,70 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 11,0, 9,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 11,0, 9,0 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,31-4,42 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04-2,15 (m, 2H), 1,67 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,66 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 572,574

[Tabla 18-48]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
---------	---------------------	---------------------------

227B		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,71 (dd, $J = 8,8, 5,9$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 9,0, 5,3$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 11,4, 8,8$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 10,6, 8,8$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,65-3,72 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,05-2,13 (m, 2H), 1,66 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 1,50 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,71 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 572,574
228A		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,8, 5,1$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 11,0, 8,8$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,41-4,47 (m, 1H), 4,26 (td, $J = 10,9, 2,4$ Hz, 1H), 3,65-3,72 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,52 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,68 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 547,549
228B		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 9,0, 4,9$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 11,2, 9,0$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,41-4,46 (m, 1H), 4,29-4,36 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,22-2,29 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,74 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 547,549
229A		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,70 (dd, $J = 8,8, 5,9$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,8, 5,1$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 11,2, 9,0$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 10,8, 9,0$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,31-4,42 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,05-2,11 (m, 2H), 1,67 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 1,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,64 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 528,530
229B		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,71 (dd, $J = 8,9, 5,9$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,9, 5,3$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 11,4, 8,8$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 10,6, 8,8$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,63-3,78 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,04-2,16 (m, 2H), 1,66 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 1,50 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,69 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 528,530

[Tabla 18-49]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
230A		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,73 (dd, $J = 8,8, 6,2$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz, 1H), 6,66-6,77 (m, 2H), 4,69 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,84-4,90 (m, 1H), 4,53-4,60 (m, 1H), 4,35 (ddd, $J = 13,1, 10,9, 2,4$ Hz, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,95-2,12 (m, 2H), 1,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,57 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 494
230B		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,77 (dd, $J = 8,8, 6,2$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,2, 5,7$ Hz, 1H), 6,68-6,78 (m, 2H), 4,85-4,93 (m, 1H), 4,74 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,33 (td, $J = 11,5, 3,3$ Hz, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,96-2,09 (m, 2H), 1,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,61 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 494
231		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,04-8,10 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 1H), 6,94-7,09 (m, 3H), 5,17 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 10,6, 5,1$ Hz, 1H), 3,24-3,33 (m, 1H), 2,77-2,91 (m, 4H), 1,90-2,07 (m, 2H), 1,38-1,42 (m, 6H); CL/EM TR 1,72 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 476,478

232		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,59-7,69 (m, 3H), 7,46 (dd, $J = 7,3$, 1,1 Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,85-4,90 (m, 1H), 4,63-4,72 (m, 1H), 4,50-4,59 (m, 1H), 4,39 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,26-4,35 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,97-2,05 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,65 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 528,530
233		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75-7,93 (m, 2H), 7,63-7,75 (m, 1H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 1H), 7,16-7,29 (m, 1H), 7,05 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,91-4,93 (m, 1H), 4,56-4,64 (m, 2H), 4,28-4,45 (m, 1H), 4,17-4,27 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 2H), 1,64 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,63, 1,68 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 532,534

[Tabla 18-50]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
234A		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,99 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,72-7,68 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,56 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,43 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,18-7,12 (1H, m), 6,99 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,57 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 5,05 5,00 (1H, m), 4,93 (1H, s), 4,51-4,48 (1H, m), 4,40-4,33 (1H, m), 4,00 (1H, s), 2,47 (1H, s), 2,16-2,07 (2H, m), 1,69-1,68 (3H, m); CL/EM TR 1,63 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 532,534
235A		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,1$, 5,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 11,7$, 8,4 Hz, 1H), 4,864,93 (m, 1H), 4,71 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,53-4,61 (m, 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,01-2,06 (m, 2H), 1,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,61 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 510,512
235B		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,3$, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 11,7$, 8,3 Hz, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 4,75 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,53-4,60 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 1H), 3,58-3,75 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,95-2,14 (m, 2H), 1,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,67 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 510,512
236		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,71-7,88 (m, 2H), 7,31-7,42 (m, 1H), 6,93-7,04 (m, 1H), 6,65-6,77 (m, 1H), 5,53-5,80 (m, 1H), 4,72-4,89 (m, 1H), 3,54-3,66 (m, 1H), 2,20 (d, $J = 2,2$ Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,42-1,47 (m, 3H); CL/EM TR 1,70, 1,75 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 482,484
237A		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,72-7,69 (1H, m), 7,61-7,59 (1H, m), 7,45 (1H, s), 6,99-6,90 (2H, m), 6,70-6,65 (1H, m), 5,34-5,32 (1H, m), 4,89-4,81 (2H, m), 3,49 (1H, s a), 2,35 (1H, s), 2,25 (1H, dd, $J = 14,4$, 6,0 Hz), 2,19 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,97 (1H, dd, $J = 14,4$, 7,3 Hz), 1,55-1,54 (6H, m), 1,48 (3H, s); CL/EM TR 1,66 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 504,506

[Tabla 18-51]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
238A		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,08-7,17 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 6,86 (dd, $J = 11,1$, 8,9 Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,89-4,94 (m, 1H), 4,53-4,61 (m, 1H), 4,29-4,40 (m, 1H), 3,64-3,77 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,00-2,12 (m, 2H), 1,51 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H); CL/EM TR 1,65 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 530,532

239A		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,89-4,94 (m, 1H), 4,69 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,51-4,61 (m, 1H), 4,27-4,43 (m, 1H), 3,59-3,77 (m, 1H), 2,47-2,68 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,03-2,13 (m, 2H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3H); CL/EM TR 1,7 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 524,526
240		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,3, 6,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 11,7, 8,3 Hz, 1H), 5,60 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,44-3,51 (m, 1H), 2,96-3,06 (m, 1H), 2,52-2,65 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,97-2,10 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 1H), 1,66-1,77 (m, 1H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,89 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 508,510
241		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,69-7,88 (m, 1H), 6,93-7,11 (m, 1H), 6,66-6,84 (m, 2H), 4,88-4,93 (m, 1H), 4,64-4,80 (m, 1H), 4,48-4,64 (m, 1H), 4,22-4,43 (m, 1H), 3,62-3,69 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,93-2,09 (2H, m), 1,44-1,52 (m, 3H); CL/EM TR 1,57, 1,61 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 494
242		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 6,94-7,02 (m, 1H), 6,67-6,78 (m, 1H), 6,53-6,65 (m, 1H), 4,79-4,87 (m, 1H), 4,48-4,71 (m, 2H), 4,25-4,42 (m, 1H), 3,57-3,82 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,95-2,11 (m, 2H), 1,50 (d, J = 6,2 Hz, 3H); CL/EM TR 1,59, 1,62 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 512

[Tabla 18-52]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
243A		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1H), 4,90-4,95 (m, 1H), 4,69 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,54-4,59 (m, 1H), 4,30-4,37 (m, 1H), 3,63-3,78 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,03-2,19 (m, 2H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,67 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 574,576
243B		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 11,2, 8,8 Hz, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 4,75 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,53-4,58 (m, 1H), 4,28-4,37 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,95-2,13 (m, 2H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,72 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 574,576
244A		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 5,00-5,04 (m, 1H), 4,74 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,59-4,68 (m, 1H), 4,49-4,56 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,00-2,13 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,7 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 544
244B		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,3, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,7, 8,3 Hz, 1H), 5,04-5,07 (m, 1H), 4,79 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,46-4,65 (m, 2H), 3,63-3,77 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,95-2,14 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,76 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 544

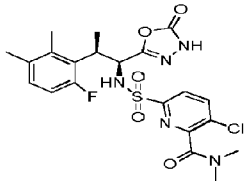
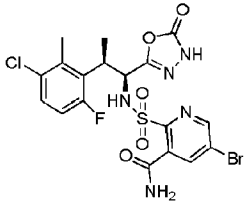
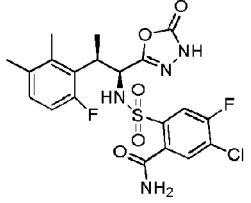
245		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,51 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,3, 6,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,7, 8,3 Hz, 1H), 4,89-4,94 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,47 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 482,484
-----	--	---

[Tabla 18-53]

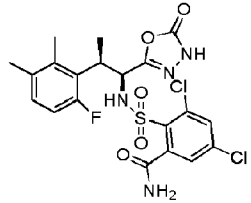
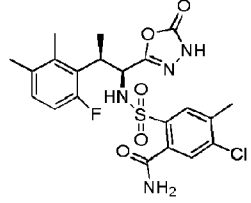
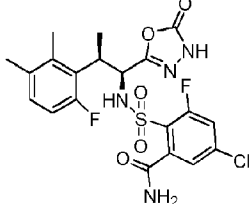
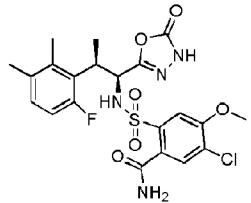
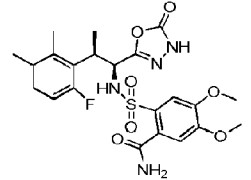
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
246		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,73-7,97 (m, 1H), 7,51-7,68 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 11,8, 8,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,54-3,66 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,44-1,54 (m, 3H); CL/EM TR 1,79 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 509,511
247		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96-7,01 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 1H), 4,74-4,85 (m, 1H), 3,93-4,32 (m, 4H), 3,53-3,67 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,43 (d, J = 7,3 Hz, 3H); CL/EM TR 1,81 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 521,523
248		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,52-7,89 (m, 3H), 6,94-7,03 (m, 1H), 6,66-6,78 (m, 1H), 4,79 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,43-3,88 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,7 Hz, 3H); CL/EM TR 1,61, 1,66 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 525,527
249		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 11,2, 8,9 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,61-3,74 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,51 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 502,504
250		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,56-3,83 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,49 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 526,528

[Tabla 18-54]

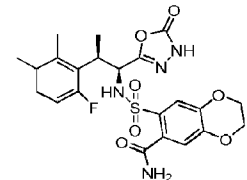
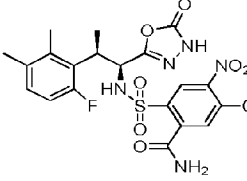
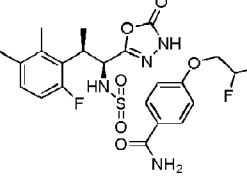
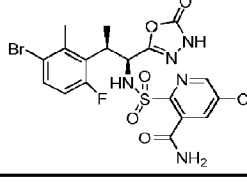
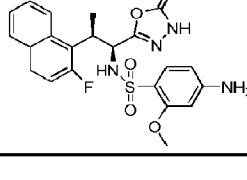
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
251		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,88-4,93 (m, 1H), 3,55-3,75 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,56 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 542,544
252		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 6,66-6,79 (m, 1H), 4,83-4,90 (m, 1H), 3,56-3,71 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,57 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 496,498

253		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96-7,18 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 11,7, 8,8 Hz, 1H), 4,92-4,98 (m, 1H), 3,57-3,67 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,56 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 510,512
254		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 11,2, 9,0 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,61-3,76 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,53 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 546,548
255		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,76-7,80 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 11,7, 8,3 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,51-3,65 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,71 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 499,501

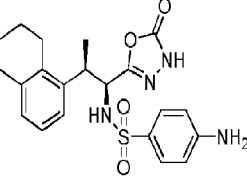
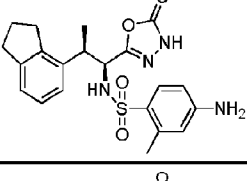
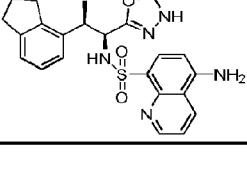
[Tabla 18-55]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
256		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 4,92-5,00 (m, 1H), 3,67-3,79 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,55 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 515,517
257		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,73 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 8,1, 5,9 Hz, 1H), 6,68-6,77 (m, 1H), 4,79-4,85 (m, 1H), 3,52-3,65 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,7 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 495,497
258		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,43 (dd, J = 10,3, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,3, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,7, 8,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,60-3,75 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,55 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 499,501
259		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,66 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 11,9, 8,3 Hz, 1H), 4,80-4,85 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,52-3,60 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,46-1,50 (m, 3H); CL/EM TR 1,67 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 511,513
260		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,35 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,97 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 11,7, 8,5 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,47-3,56 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,55 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 507

[Tabla 18-56]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
261		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,26 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 12,1, 8,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,29-4,32 (m, 4H), 3,44-3,60 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,61 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 505
262		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,36 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 11,9, 8,3 Hz, 1H), 4,82-4,86 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,72 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 526,528
263		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 6,20 (tt, J = 55,0, 3,7 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,31 (tdd, J = 13,6, 3,7, 2,6 Hz, 2H), 3,51-3,58 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,67 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 527
264		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 6,77-6,91 (m, 1H), 4,89-4,95 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,54 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 546,548
265		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,75-7,79 (m, 1H), 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 11,7, 9,2 Hz, 1H), 6,11-6,24 (m, 2H), 4,73 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,12-4,30 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,62 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,56 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 471

[Tabla 18-57]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
266		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,37-7,45 (m, 2H), 6,94-7,08 (m, 2H), 6,85 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,51-6,62 (m, 2H), 4,24 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,36-3,48 (m, 1H), 2,59-2,75 (m, 4H), 1,59-1,85 (m, 4H), 1,29-1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,61 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 427
267		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,87-6,96 (m, 1H), 6,35-6,48 (m, 2H), 4,17 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,20-3,35 (m, 1H), 2,75-2,84 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,85-2,09 (m, 2H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,58 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 427
268		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,82-8,91 (m, 1H), 8,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 1H), 6,83-7,06 (m, 3H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,34-3,46 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 4H), 1,81-2,10 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,57 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 464

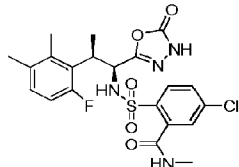
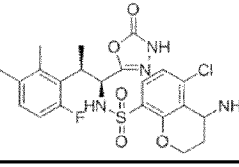
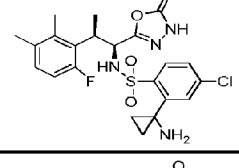
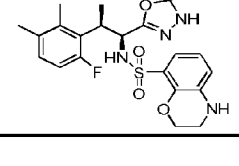
269		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 6,12-6,16 (m, 2H), 4,59-4,66 (m, 1H), 4,26 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,58 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 467
270		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98-7,07 (m, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 4,57-4,63 (m, 1H), 4,21 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,73-2,91 (m, 4H), 1,89-2,04 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,55 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 443

[Tabla 18-58]

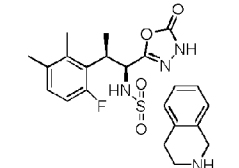
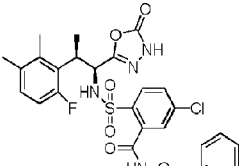
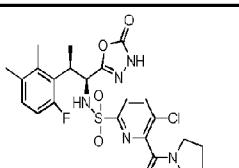
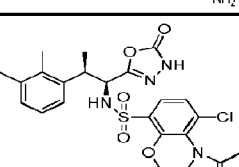
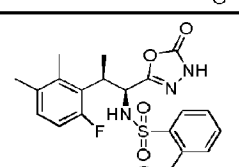
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
271		CL/EM TR 1,75 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 453,455
272		CL/EM TR 1,8 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 511,513
273		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,98-6,95 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 11,9, 8,2 Hz), 4,79-4,66 (3H, m), 4,41-4,34 (1H, m), 4,24-4,18 (1H, m), 3,75-3,62 (3H, m), 2,19 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz); CL/EM TR 1,61 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 553,555
274		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96-7,04 (m, 1H), 6,71-6,81 (m, 2H), 6,55-6,60 (m, 1H), 4,66 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,50-3,66 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,92 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 495,497
275		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,63 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,94-6,88 (2H, m), 6,69 (1H, dd, J = 11,5, 8,6 Hz), 5,38 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,8 Hz), 4,41-4,40 (4H, m), 3,53-3,52 (2H, m), 2,18-2,17 (6H, m), 1,57-1,54 (3H, m); CL/EM TR 1,71 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 495,497

[Tabla 18-59]

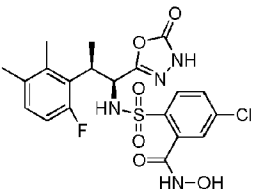
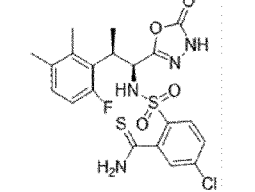
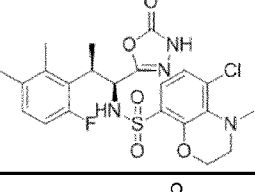
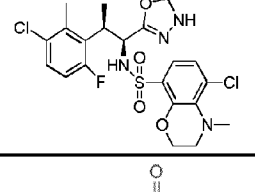
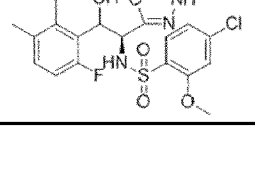
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
276		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,07 (1H, s a), 7,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,07-7,06 (2H, m), 6,95-6,93 (1H, m), 6,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (2H, s), 5,45 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,37 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,95 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,28-3,21 (1H, m), 2,88-2,83 (4H, m), 2,04-1,99 (2H, m), 1,49 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,67 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 501

277		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 1H), 6,67-6,77 (m, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 3,57-3,76 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,74 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 495,497
278		CL/EM TR 1,34 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 509,511
279		CL/EM TR 1,4 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 493,495
280		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,12 (1H, s a), 7,15-7,13 (1H, m), 6,93-6,90 (1H, m), 6,75-6,64 (3H, m), 5,51 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,87 (1H, t, J = 10,6 Hz), 4,37 4,35 (2H, m), 3,93 (1H, s a), 3,43-3,40 (3H, m), 2,19 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,54 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,6 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 461

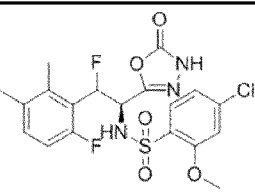
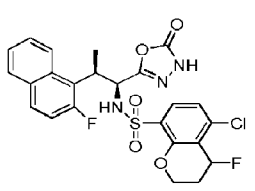
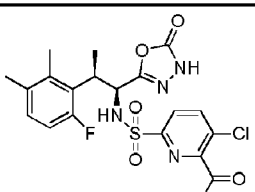
[Tabla 18-60]

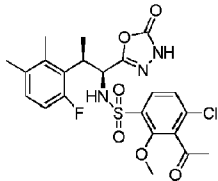
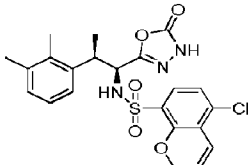
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
281		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,90 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,35-7,49 (m, 2H), 6,97 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 1,0 Hz, 1H), 4,70 (d a, J = 11,4 Hz, 1H), 4,28-4,52 (m, 2H), 3,38-3,83 (m, 5H), 2,17 (s, 5H), 1,49 (d, J = 1,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,29 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 459
282		CL/EM TR 1,94 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 587,589
283		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,94-7,99 (m, 1H), 7,84-7,91 (m, 1H), 6,81-6,93 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 11,5, 8,6 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,37-3,89 (m, 5H), 2,88-3,03 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,36-1,53 (m, 4H); CL/EM TR 1,25 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 551,553
284		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,08 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,02-6,97 (3H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,42 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,56 (1H, t, J = 10,8 Hz), 4,47-4,36 (3H, m), 3,55-3,44 (3H, m), 2,24 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,88 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 519,521
285		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,84-7,95 (m, 1H), 7,50-7,66 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,50-3,63 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,48 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 463

[Tabla 18-61]

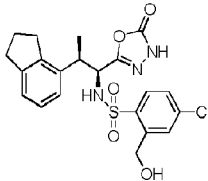
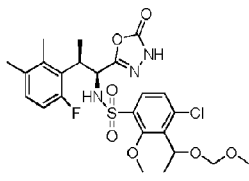
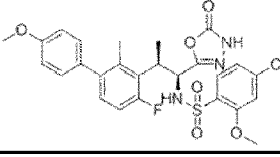
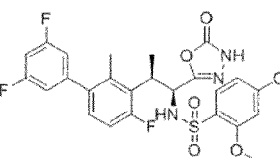
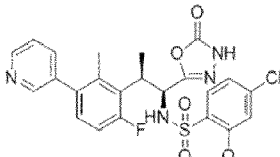
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
286		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 11,9, 8,2 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,53-3,63 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,59 min, m/z [M-H] ⁻ 497,499
287		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,70 (1H, s), 8,51-8,48 (1H, m), 7,87-7,84 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 6,71-6,65 (2H, m), 4,87 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,53-3,48 (1H, m), 2,18-2,17 (6H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,72 min, m/z [M-H] ⁻ 497,499
288		CL/EM TR 1,76 min, m/z [M-H] ⁻ 509,511
289		CL/EM TR 1,8 min, m/z [M-H] ⁻ 529,531
290		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,73 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,16-7,15 (1H, m), 7,06-7,01 (2H, m), 6,71 (1H, dd, J = 10,6, 8,4 Hz), 5,38 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,68 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,96 (3H, s), 3,33 (1H, s), 2,25 (3H, s), 2,16 (3H, s); CL/EM TR 1,53 min, m/z [M-H] ⁻ 470,472

[Tabla 18-62]

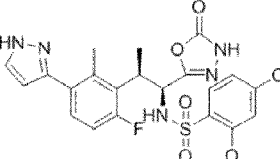
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
291		CL/EM TR 1,75, 1,76 min, m/z [M-H] ⁻ 472,474
292		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1H, s), 7,86-7,84 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,72-7,70 (1H, m), 7,55 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,17-7,12 (1H, m), 7,08 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,79-5,67 (1H, m), 5,62 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,94 (1H, t, J = 10,4 Hz), 4,604,56 (1H, m), 4,23-4,20 (1H, m), 3,99 (1H, s), 3,67-3,51 (1H, m), 2,38-2,35 (1H, m), 1,69 (3H, d, J = 5,9 Hz); CL/EM TR 1,8 min, m/z [M-H] ⁻ 534,536
293		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,56-8,54 (1H, m), 8,37-8,35 (1H, m), 8,10 (1H, s), 6,97-6,90 (1H, m), 6,71-6,64 (1H, m), 5,82 (1H, s a), 5,03-4,97 (1H, m), 3,54-3,52 (1H, m), 2,19-2,17 (6H, m), 1,53-1,44 (3H, m); CL/EM TR 1,64 min, m/z [M-H] ⁻ 535,537

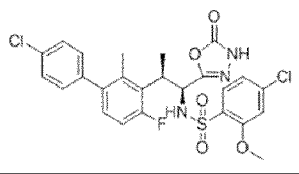
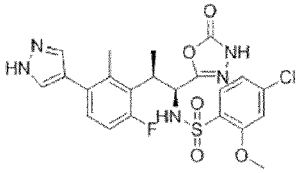
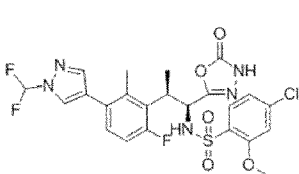
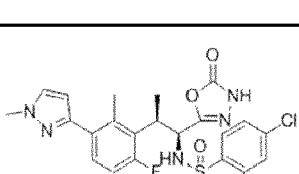
294		CL/EM TR 1,83 min, m/z [M-H] ⁻ 510,512
295		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91-7,03 (m, 4H), 6,70 (dt, J = 10,3, 2,0 Hz, 1H), 6,01 (dt, J = 10,3, 3,7 Hz, 1H), 4,98-5,04 (m, 2H), 4,33 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM TR 1,82 min, m/z [M-H] ⁻ 474,476

[Tabla 18-63]

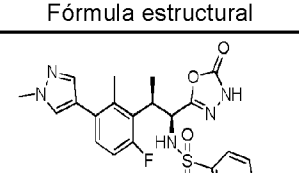
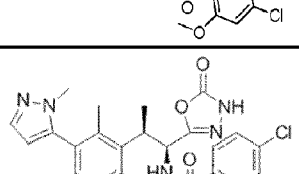
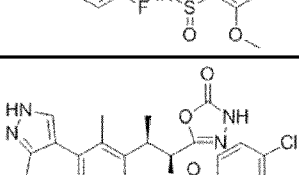
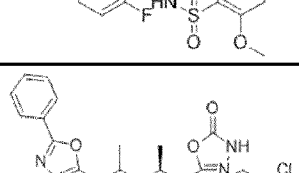
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
296		CL/EM TR 1,73 min, m/z [M-H] ⁻ 462,464
297		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 7,69-7,80 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 6,93-7,06 (m, 1H), 6,69-6,82 (m, 1H), 5,38-5,49 (m, 1H), 4,77 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,6&3,75 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 7,1 Hz, 3H); CL/EM TR 1,92 min, m/z [M-H] ⁻ 556,558
298		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,06-6,88 (7H, m), 6,82 (1H, dd, J = 11,4, 8,4 Hz), 5,40 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,96 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,42 (1H, s a), 2,16 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,93 min, m/z [M-H] ⁻ 560,562
299		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 7,89 (1H, s a), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,04-6,98 (2H, m), 6,93 (1H, s), 6,88-6,75 (2H, m), 6,68-6,66 (2H, m), 5,44 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,85 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,96 (3H, s), 3,41 (1H, s a), 2,16 (3H, s), 1,59-1,57 (3H, m); CL/EM TR 1,96 min, m/z [M-H] ⁻ 566,568
300		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 8,57-8,55 (1H, m), 8,45-8,43 (1H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64-7,61 (1H, m), 7,44-7,41 (1H, m), 7,05-7,00 (2H, m), 6,94-6,88 (2H, m), 5,60-5,57 (1H, m), 4,82 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,96 (3H, s), 3,92 (1H, s), 3,46 (1H, s), 2,15 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 6,6 Hz); CL/EM TR 1,4 min, m/z [M-H] ⁻ 531,533

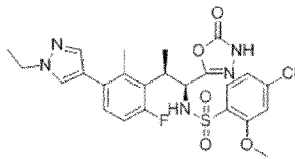
[Tabla 18-64]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
301		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 7,82 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,59 (1H, s), 7,19-7,16 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,92 (1H, s), 6,87-6,82 (1H, m), 6,28 (1H, s), 5,85 (1H, s a), 4,84 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,90 (3H, s), 3,45 (1H, s a), 2,24 (3H, s), 1,56 (3H, d, J = 6,6 Hz); CL/EM TR 1,56 min, m/z [M-H] ⁻ 520,522

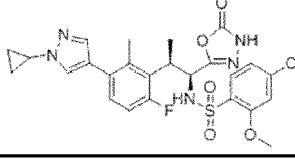
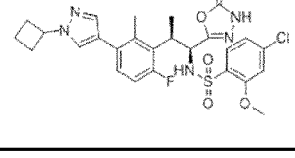
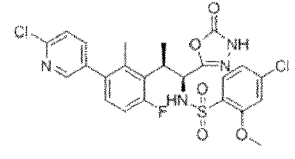
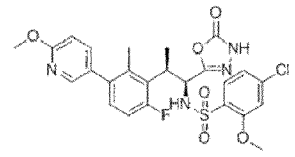
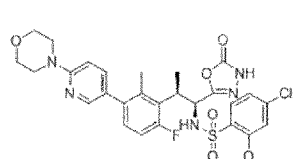
302		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,91 (1H, s a), 7,81 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,07-6,97 (4H, m), 6,86-6,81 (1H, m), 6,84 (1H, t, $J = 9,9$ Hz), 5,44 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 4,86 (1H, t, $J = 10,6$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,41 (1H, s a), 2,14 (3H, s), 1,58 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 2,05 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 564,566
303		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,81 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,52-7,51 (2H, m), 7,09-6,99 (4H, m), 6,93-6,93 (1H, m), 6,85-6,80 (1H, m), 5,49-5,46 (1H, m), 4,88-4,83 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,43 (1H, s a), 2,27 (3H, s), 1,58 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,54 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 520,522
304		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,06 (1H, s a), 7,81 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,73 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,57-7,54 (1H, m), 7,41-7,36 (1H, m), 7,03-7,00 (1H, m), 6,93-6,92 (1H, m), 6,84 (1H, dd, $J = 11,0, 8,4$ Hz), 5,45 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 4,86 (1H, t, $J = 10,4$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,44 (1H, s a), 2,27 (3H, s), 1,58 (3H, d, $J = 9,5$ Hz); CL/EM TR 1,75 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 570,572
305		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,81 (1H, s a), 7,80 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,36 (1H, s), 7,23-7,20 (1H, m), 7,01 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,93 (1H, s), 6,82 (1H, t, $J = 9,7$ Hz), 6,19 (1H, s), 5,50 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 4,86 (1H, t, $J = 10,4$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,45 (1H, s a), 2,30 (3H, s), 1,56 (3H, d, $J = 6,6$ Hz); CL/EM TR 1,64 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 534,536

[Tabla 18-65]

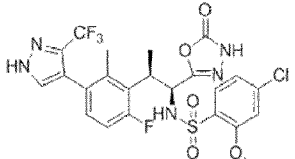
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
306		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,48 (1H, s), 7,80 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,39 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,06-6,99 (2H, m), 6,92-6,92 (1H, m), 6,80 (1H, dd, $J = 11,2, 8,6$ Hz), 5,56 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 4,84 (1H, t, $J = 10,6$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,44 (1H, s), 2,27 (3H, s), 1,57 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,62 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 534,536
307		CL/EM TR 1,65 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 534,536
308		CL/EM TR 1,82 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 534,536
309		CL/EM TR 1,94 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 597,599

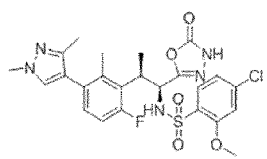
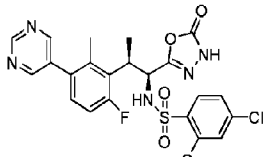
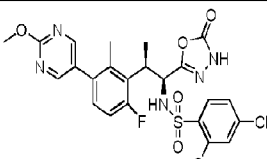
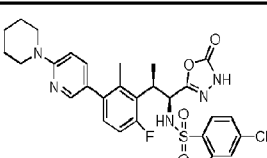
310		^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,50 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,40 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,05 (1H, dd, J = 8,5, 5,9 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 6,92 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 11,2, 8,5 Hz), 5,56 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,85 (1H, t, J = 10,8 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,94 (3H, s), 3,44 (1H, s a), 2,28 (3H, s), 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,50 (3H, t, J = 7,3 Hz); CL/EM TR 1,68 min, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 548,550
-----	---	--

[Tabla 18-66]

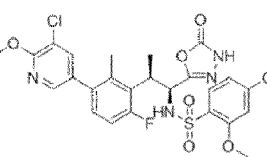
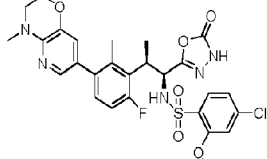
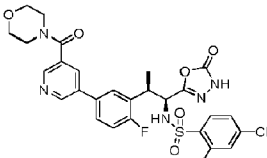
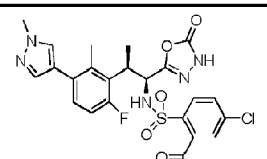
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
311		CL/EM TR 1,71 min, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 560,562
312		^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,06-6,99 (2H, m), 6,92 (1H, s), 6,82-6,77 (1H, m), 5,53 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,85 (1H, t, J = 10,7 Hz), 4,75 (1H, t, J = 8,4 Hz), 3,94 (3H, s), 3,44 (1H, s a), 2,55-2,46 (4H, m), 2,28 (3H, s), 1,89-1,82 (2H, m), 1,56 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,8 min, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 574,576
313		^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47-7,44 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05-7,02 (1H, m), 7,01-6,99 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,92-6,87 (1H, m), 5,43 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,96 (3H, s), 3,42 (1H, s a), 2,16 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,82 min, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 565,567
314		^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,94 (1H, s a), 7,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,39-7,36 (1H, m), 7,01-6,97 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 1,0 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 11,4, 8,4 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,60 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,84 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,44 (1H, s a), 2,16 (3H, s), 1,58 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,82 min, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 561,563
315		^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,95 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,00-6,95 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 11,2, 8,7 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,61 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,84 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,93 (3H, s), 3,843,80 (4H, m), 3,51-3,44 (5H, m), 2,17 (3H, s), 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,48 min, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 616,618

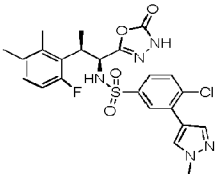
[Tabla 18-67]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
316		^1H -RMN (CD_3OD) δ : 8,53 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, s), 7,12-7,09 (1H, m), 7,05-6,98 (2H, m), 6,88-6,83 (1H, m), 4,70-4,60 (2H, m), 3,94 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,52 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,68 min, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 588,590

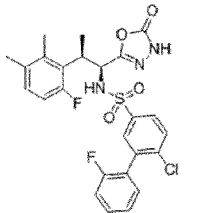
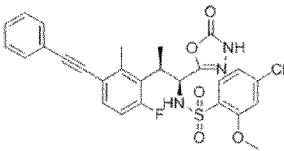
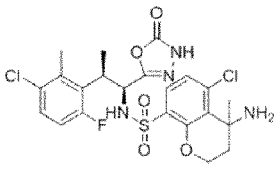
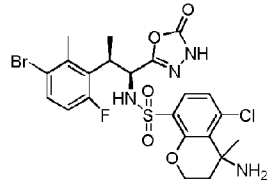
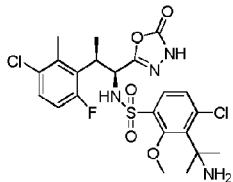
317		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,27 (1H, s a), 7,75 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,34 (1H, s), 7,12 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 11,4, 8,4$ Hz), 4,68 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,67-3,62 (1H, m), 2,13 (3H, s), 1,88 (3H, s), 1,52 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,63 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 548,550
318		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,20 (1H, s), 8,60 (2H, s), 8,02 (1H, s a), 7,82 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,05-7,03 (2H, m), 6,97-6,92 (2H, m), 5,53 (1H, d, $J = 11,1$ Hz), 4,87 (1H, t, $J = 11,1$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,45 (1H, s a), 2,20 (3H, s), 1,61 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,55 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 532,534
319		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,34 (2H, s), 7,81 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,03-6,88 (4H, m), 5,57 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 4,85 (1H, t, $J = 10,6$ Hz), 4,04 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,44 (1H, s a), 2,18 (3H, s), 1,59 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,66 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 562,564
320		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,12 (1H, s a), 7,99 (1H, s), 7,80 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,03-6,93 (3H, m), 6,87-6,81 (1H, m), 6,72 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,52 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 4,79 (1H, t, $J = 10,6$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,57-3,55 (4H, m), 3,45 (1H, s a), 2,17 (3H, s), 1,69-1,66 (6H, m), 1,59 (3H, d, $J = 6,6$ Hz); CL/EM TR 1,49 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 614,616

[Tabla 18-68]

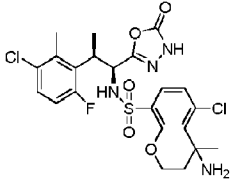
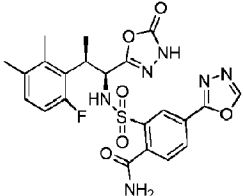
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
321		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,19-8,08 (2H, m), 7,80 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,37-7,27 (1H, m), 7,02 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,95-6,92 (2H, m), 6,88-6,83 (1H, m), 5,50 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 4,83 (1H, t, $J = 11,0$ Hz), 3,95-3,94 (3H, m), 3,77 (3H, s), 3,42 (1H, s a), 2,04-2,03 (3H, m), 1,58 (3H, d, $J = 6,6$ Hz); CL/EM TR 1,96 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 595,597
322		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,08-8,05 (2H, m), 7,80 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,02-6,93 (2H, m), 6,85-6,81 (2H, m), 5,55 (1H, d, $J = 10,9$ Hz), 4,80 (1H, t, $J = 10,9$ Hz), 4,28-4,25 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,44 (1H, s a), 3,14 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,59 (3H, d, $J = 6,2$ Hz); CL/EM TR 1,44 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 602,604
323		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,60 (1H, s), 8,45 (1H, s), 7,76 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,68 (1H, s), 7,14-7,10 (2H, m), 7,05 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 6,97 (1H, dd, $J = 11,2, 8,4$ Hz), 4,70 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,77-3,74 (4H, m), 3,69-3,63 (4H, m), 3,48-3,46 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,55 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,52 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 644,646
324		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,96 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,55-7,51 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,04 (1H, dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz), 6,84-6,79 (2H, m), 6,05-6,03 (1H, m), 5,98-5,96 (1H, m), 4,95-4,90 (1H, m), 3,92 (3H, s), 3,50 (1H, s a), 2,28 (3H, s), 1,49 (3H, d, $J = 7,3$ Hz); CL/EM TR 1,46 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 547,549

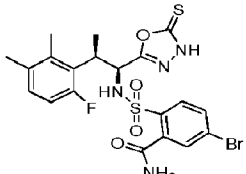
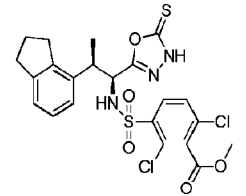
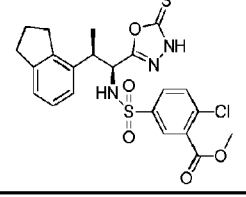
325		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,65 (1H, s a), 7,81-7,79 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,60-7,59 (1H, m), 7,50-7,48 (1H, m), 6,95-6,91 (1H, m), 6,73-6,68 (1H, m), 6,20 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 4,90 (1H, t, $J = 10,0$ Hz), 3,92 (3H, s), 3,47 (1H, s a), 2,15 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,50 (3H, d, $J = 6,6$ Hz); CL/EM TR 1,69 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 518,520
-----	---	--

[Tabla 18-69]

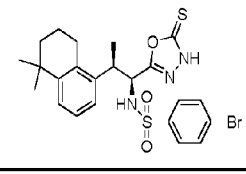
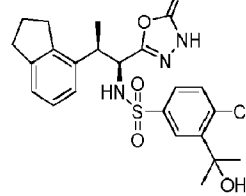
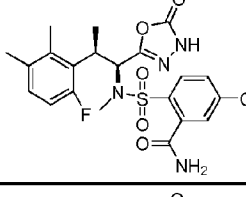
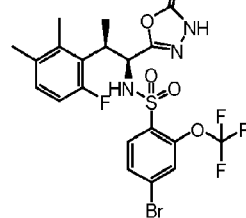
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
326		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,81-7,79 (2H, m), 7,76 (1H, dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,46-7,42 (1H, m), 7,31-7,28 (2H, m), 7,17 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 6,97-6,93 (1H, m), 6,71 (1H, dd, $J = 11,7, 8,3$ Hz), 5,05 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 4,85 (1H, t, $J = 10,0$ Hz), 3,43 (1H, s a), 2,18 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,47 (3H, d, $J = 5,9$ Hz); CL/EM TR 1,96 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 532,534
327		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,80 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,50-7,47 (2H, m), 7,36-7,33 (5H, m), 7,02 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,81 (1H, dd, $J = 11,4, 8,4$ Hz), 5,41 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 4,82 (1H, t, $J = 10,5$ Hz), 3,97 (3H, s), 3,42 (1H, s a), 2,51 (3H, s), 1,57-1,54 (3H, m); CL/EM TR 2,06 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 554,556
328		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,34 (1H, s a), 7,76-7,65 (1H, m), 7,25-7,22 (1H, m), 7,17-7,09 (1H, m), 6,90-6,85 (1H, m), 4,79-4,70 (2H, m), 4,59-4,51 (2H, m), 4,41-4,26 (2H, m), 3,72-3,66 (1H, m), 2,38-2,37 (6H, m), 2,33-2,23 (2H, m), 1,86 (3H, d, $J = 28,2$ Hz); CL/EM TR 1,39 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 543,545
329		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,68-7,79 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,12-7,20 (m, 1H), 6,79-6,88 (m, 1H), 4,71-4,82 (m, 1H), 4,54-4,65 (m, 1H), 4,25-4,46 (m, 1H), 3,63-3,77 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,32-2,38 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 3H), 1,51-1,56 (m, 3H); CL/EM TR 1,39 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 587,589
330A		CL/EM TR 1,37 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 543,545

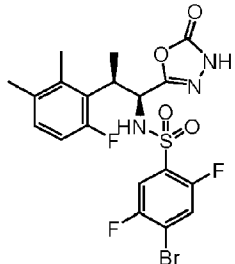
[Tabla 18-70]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
330B		CL/EM TR 1,37 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 543,545
331		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,54 (2H, s), 8,42 (1H, s), 8,32-8,30 (1H, m), 7,75 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,96-6,88 (2H, m), 6,67 (1H, dd, $J = 11,4, 8,4$ Hz), 6,30 (1H, s), 6,10 (1H, s), 4,97 (1H, t, $J = 10,3$ Hz), 3,48 (1H, s), 2,16 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,48 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,5 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 515

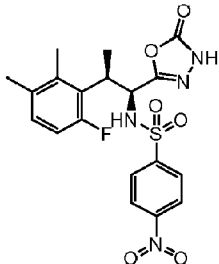
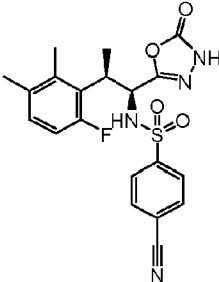
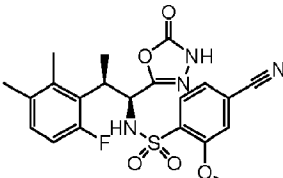
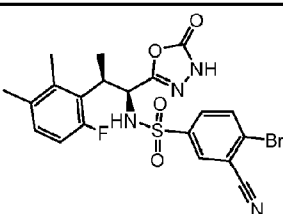
332		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,68-7,79 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,7, 8,5 Hz, 1H), 4,89-5,02 (m, 1H), 3,58-3,65 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,3 Hz, 3H); CL/EM TR 1,75 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 541,543
333		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,81-6,99 (m, 3H), 4,15 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,38-3,43 (m, 1H), 2,75-2,92 (m, 4H), 1,92-2,13 (m, 2H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,95 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 540,542
334		CL/EM TR 1,89 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 506,508

[Tabla 18-71]

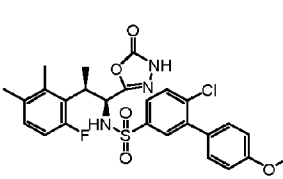
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
335		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,65-7,74 (m, 2H), 7,57-7,64 (m, 1H), 7,50 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,98-7,18 (m, 2H), 6,79-6,84 (m, 1H), 3,99 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,40-3,50 (m, 1H), 2,70-2,86 (m, 1H), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,32-2,51 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,45-1,54 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 2,11 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 534,536
336		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,97-6,99 (m, 3H), 6,88-6,90 (m, 1H), 4,31 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,34-3,46 (m, 1H), 2,71-2,97 (m, 4H), 2,14 (s, 6H), 1,93-2,02 (m, 2H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,87 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 506,508
337		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,1, 5,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 11,9, 8,6 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 11,7, 1,8 Hz, 1H), 3,76-3,90 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM TR 1,64 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 495,497
338		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,15 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 7,48-7,47 (1H, m), 6,94 (1H, dd, J = 8,2, 5,7 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 5,33 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,85 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,50-3,45 (1H, m), 2,18 (6H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz); CL/EM TR 1,95 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 566,568

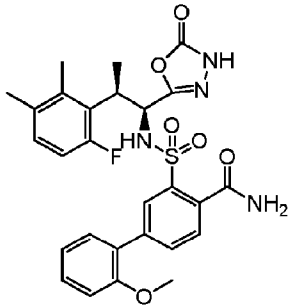
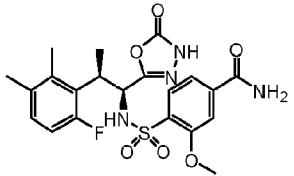
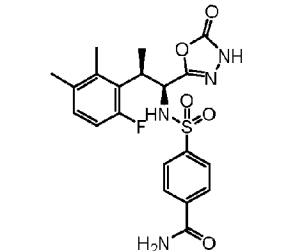
339		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,97 (1H, s), 7,64-7,61 (1H, m), 7,40 (1H, dd, $J = 8,8, 5,1$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J = 8,1, 5,9$ Hz), 6,70 (1H, dd, $J = 11,4, 8,4$ Hz), 5,40 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 4,89 (1H, t, $J = 9,3$ Hz), 3,52-3,47 (1H, m), 2,19 (6H, s), 1,48 (3H, d, $J = 7,3$ Hz); CL/EM TR 1,86 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 519,521
-----	---	--

[Tabla 18-72]

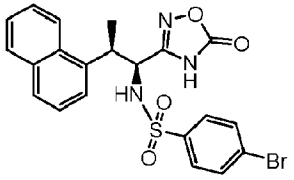
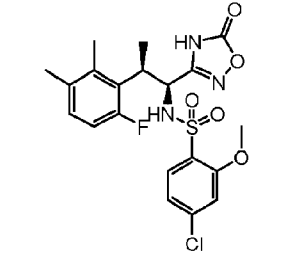
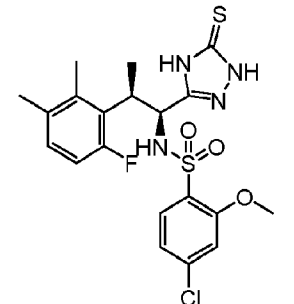
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
340		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,31-8,28 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,02-7,98 (2H, m), 6,95 (1H, dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz), 6,70 (1H, dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz), 5,32-5,29 (1H, m), 4,87 (1H, t, $J = 9,9$ Hz), 3,48-3,44 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,43 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,73 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 449
341		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,42 (1H, s), 7,94-7,92 (2H, m), 7,77-7,75 (2H, m), 6,95 (1H, dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz), 6,70 (1H, dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz), 5,45 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 4,84 (1H, t, $J = 9,7$ Hz), 3,48-3,42 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,42 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,67 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 429
342		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,62 (1H, s a), 7,98 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J = 8,1, 1,1$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 6,93 (1H, dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz), 6,68 (1H, dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz), 5,55 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 4,84 (1H, t, $J = 10,6$ Hz), 4,01 (3H, s), 3,43 (1H, s a), 2,17 (6H, s), 1,52 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,71 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 459,461
343		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,25 (1H, s), 8,09 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,95-7,86 (2H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 6,72 (1H, dd, $J = 11,5, 8,2$ Hz), 4,74 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 3,57-3,54 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,45 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,78 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 507,509

[Tabla 18-73]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
344		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,98 (1H, s), 7,77 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,65 (1H, dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,36-7,34 (2H, m), 6,99-6,92 (4H, m), 6,70 (1H, dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz), 5,11 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 4,85 (1H, t, $J = 10,1$ Hz), 3,85 (3H, s), 3,43-3,41 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,45 (3H, d, $J = 6,2$ Hz); CL/EM TR 1,97 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 544,546

345		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,08 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,71 (2H, dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,39-7,35 (1H, m), 7,28-7,26 (2H, m), 7,19 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 7,07-7,03 (1H, m), 7,00-6,98 (1H, m), 6,89 (1H, dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz), 6,67 (1H, dd, $J = 11,4, 8,4$ Hz), 6,06 (1H, s), 5,90 (1H, s), 4,95 (1H, t, $J = 10,6$ Hz), 3,85 (3H, s), 3,46-3,44 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,50 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,8 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 553,555
346		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,58 (1H, s), 7,93 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,36-7,34 (2H, m), 6,91 (1H, dd, $J = 8,2, 5,7$ Hz), 6,68 (1H, dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz), 6,44 (2H, s), 5,56 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 4,84 (1H, t, $J = 11,0$ Hz), 4,02 (3H, s), 3,42 (1H, s a), 2,17-2,16 (6H, m), 1,56 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,51 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 477
347		$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,96-7,93 (2H, m), 7,86-7,83 (2H, m), 6,96 (1H, dd, $J = 8,4, 5,9$ Hz), 6,71 (1H, dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz), 4,74 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,57-3,53 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,42 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,46 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 447

[Tabla 18-74]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de propiedad física
348		CL/EM TR min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 486,488
349		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,80 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 6,96-6,93 (2H, m), 6,68 (1H, dd, $J = 11,7, 8,4$ Hz), 5,96 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 4,78 (1H, t, $J = 9,7$ Hz), 3,91 (3H, s), 3,54-3,49 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,49 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); CL/EM TR 1,77 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 468,470
350		$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 11,70 (1H, s), 11,48 (1H, s), 7,75 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,92-6,89 (2H, m), 6,73-6,68 (1H, m), 6,62 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,16 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 4,89 (1H, t, $J = 10,3$ Hz), 3,85 (3H, s), 3,60-3,58 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,47 (3H, d, $J = 6,6$ Hz); CL/EM TR 1,6 min, m/z $[\text{M-H}]^-$ 483,485

5 Ejemplos de prueba

Se evaluó el compuesto según la presente invención usando el siguiente método de prueba.

Ejemplo de prueba 1: Efecto de inhibición de RNR humana

Se determinó la actividad inhibidora contra la reacción de reducción de ribonucleótidos (a continuación en el presente documento denominada reacción de RNR) del compuesto de prueba midiendo la formación de desoxicitidina difosfato (a continuación en el presente documento denominado dCDP) a partir de citidina difosfato (a continuación en el presente documento denominado CDP) mediante el siguiente método.

La subunidad M1 humana y la subunidad M2 humana (mutante que carece de los aminoácidos 59 amino-terminales), que se fusionan con una etiqueta de histidina en el extremo amino-terminal, se sobreexpresan en *Escherichia coli* y se solubilizan después de la recogida, y se purificaron proteínas M1 y M2 humanas etiquetadas con histidina en una columna de quelato de níquel.

Para medir la actividad inhibidora del compuesto de prueba contra la reacción de RNR, se hizo referencia al método descrito en el documento [CANCER RESEARCH 64, 1-6, 2004].

En primer lugar, se diluyeron en serie los compuestos de prueba con DMSO. A continuación, se añadieron proteína M1 humana y proteína M2 humana a una disolución acuosa de albúmina derivada de suero bovino fetal al 0,02 %, se añadió una disolución en DMSO del compuesto de la presente invención o la disolución de DMSO de control (la concentración final de DMSO era del 1 %) y se dejó reposar la mezcla durante 20 minutos. Después de eso, se añadieron el tampón de reacción [tampón HEPES 50 mM (pH 7,2) a la concentración final, acetato de magnesio 4 mM a la concentración final, cloruro de potasio 100 mM a la concentración final, ditiotritol 6 mM a la concentración final, adenosina trifosfato 2 mM a la concentración final, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato 0,24 mM a la concentración final] y CDP 10 μ M a la concentración final y se incubaron a 37 °C durante 30 minutos para realizar la reacción de RNR. Inmediatamente después de la reacción, se detuvo la reacción mediante calentamiento a 100 °C durante 15 minutos, seguido de centrifugación a 10.000 rpm durante 10 minutos. Después de la centrifugación, se analizó una porción (5 μ l) del sobrenadante resultante con cromatografía de líquidos de alto rendimiento (Shimadzu Corporation, Prominence) usando una columna Shim-pack XR-ODS (fabricada por Shimadzu GLC Co., 3,0 $\times$ 100 mm). La elución se llevó a cabo a una longitud de onda de medición de 265 nm a una velocidad de flujo de 0,5 ml/min mediante un gradiente de concentración de 9 minutos desde la mezcla 12:13 de fase móvil A (dihidrogenofosfato de potasio 10 mM (pH 6,7), tetrabutilamonio 10 mM, metanol al 0,25 %) y fase móvil B (dihidrogenofosfato de potasio 50 mM (pH 6,7), tetrabutilamonio 5,6 mM, metanol al 30 %) hasta la misma mezcla 2:3 para medir el sustrato CDP (TR 5,9 min) y el producto de reacción dCDP (TR 6,2 min).

Se determinó la actividad inhibidora del compuesto de prueba mediante la siguiente ecuación, y las concentraciones de los compuestos de prueba que inhiben la reacción de RNR en un 50 % se muestran como Cl_{50} (μ M) en las tablas 19-1 a 19-3.

[Fórmula matemática 1]

Tasa de inhibición (%) =

$$\left[1 - \frac{\text{Cantidad de dCDP producido cuando se añade compuesto de prueba (pmol)}}{\text{Cantidad de dCDP producido de control (pmol)}} \right] \times 100$$

Como resultado, resulta evidente a partir de la siguiente tabla que el compuesto de la presente invención tiene una excelente acción inhibidora de RNR. En cambio, el compuesto del ejemplo comparativo 1 tuvo una Cl_{50} de 43 μ M y no mostró actividad inhibidora contra RNR tal como se halla en los compuestos de ejemplo de la presente invención.

[Tabla 19-1]

Número de ejemplo	Cl_{50} de actividad inhibidora de enzimas de RNR (μ M)	Número de ejemplo	Cl_{50} de actividad inhibidora de enzimas de RNR (μ M)	Número de ejemplo	Cl_{50} de actividad inhibidora de enzimas de RNR (μ M)	Número de ejemplo	Cl_{50} de actividad inhibidora de enzimas de RNR (μ M)
1	0,06	39	0,04	100	0,30	152	0,71
3	0,30	40	0,13	101	0,13	153	0,11

4	0,38	41	0,10	102	0,14	155	0,13
5	0,14	42	0,20	103	0,41	156	0,08
6	0,11	43	0,08	104	0,84	157	0,10
7	0,45	46	0,84	105	0,16	158	0,45
9	0,60	48	0,60	106	0,27	159	0,16
10	0,14	49	0,80	107	0,24	161	0,28
11	0,18	50	0,85	108	0,43	162	0,74
12	0,17	52	0,77	109	0,06	164	0,33
13	0,14	60	0,99	110	0,96	165	0,83
14	0,25	67	0,70	111	0,27	167	0,08
15	0,10	71	0,24	112	0,15	169	0,19
16	0,13	76	0,20	113	0,06	171	0,47
17	0,50	81	0,28	114	0,06	172	0,82
18	0,13	83	0,14	115	0,18	173	0,13
19	0,19	84	0,36	116	0,07	174	0,35
20	0,26	85	0,84	117	0,03	176	0,81
21	0,24	86	0,40	118	0,34	178	0,17
22	0,34	87	0,84	119	0,45	179	0,28
23	0,74	88	0,15	120	0,43	181	0,66
25	0,15	89	0,42	123	0,11	182	0,41
26	0,16	90	0,16	124	0,09	183	0,32
27	0,55	91	0,23	129	0,10	184	0,22
28	0,50	92	0,20	137	0,59	185	0,60
30	0,15	93	0,10	142	0,21	186	0,09
31	0,10	94	0,11	144	0,17	188	0,64
32	0,79	95	0,14	145	0,44	189	0,55
35	0,13	96	0,10	146	0,26	192	0,44
36	0,11	97	0,24	147	0,27	193	0,09
37	0,14	98	0,64	148	0,10	194	0,36
38	0,19	99	0,29	151	0,41	195	0,18

[Tabla 19-2]

Número de ejemplo	Cl ₅₀ de actividad inhibidora de enzimas de RNR (μM)	Número de ejemplo	Cl ₅₀ de actividad inhibidora de enzimas de RNR (μM)	Número de ejemplo	Cl ₅₀ de actividad inhibidora de enzimas de RNR (μM)	Número de ejemplo	Cl ₅₀ de actividad inhibidora de enzimas de RNR (μM)
196	0,08	224A	0,09	247	0,41	283	0,15
197	0,06	224B	0,10	248	0,27	284	0,56
198	0,06	225A	0,12	249	0,10	285	0,31
199	0,35	226A	0,05	250	0,02	286	0,07
200A	0,03	226B	0,07	251	0,25	287	0,05
200B	0,08	227A	0,05	252	0,06	288	0,06
201	0,17	227B	0,09	253	0,08	289	0,13
202	0,40	228A	0,08	254	0,07	290	0,84
203	0,18	228B	0,14	255	0,12	292	0,16

204	0,15	229A	0,06	256	0,42	294	0,11
205	0,08	229B	0,11	257	0,10	295	0,79
206A	0,15	230A	0,12	258	0,14	298	0,30
207A	0,13	230B	0,05	259	0,10	299	0,94
207B	0,09	231	0,65	260	0,36	300	0,34
208A	0,10	232	0,23	261	0,09	301	0,29
208B	0,06	233	0,13	262	0,13	302	0,49
209A	0,10	234A	0,31	263	0,07	303	0,16
209B	0,18	235A	0,08	264	0,06	304	0,16
210	0,18	235B	0,07	265	0,26	305	0,24
211A	0,12	236	0,38	266	0,85	306	0,09
212	0,11	237A	0,29	269	0,51	308	0,18
213	0,50	238A	0,11	270	0,73	310	0,17
214	0,99	239A	0,20	271	0,23	311	0,22
215	0,19	240	0,91	272	0,66	312	0,22
216	0,20	241	0,14	273	0,13	313	0,34
217	0,96	242	0,23	274	0,44	314	0,26
219	0,27	243A	0,07	275	0,10	315	0,19
220A	0,06	243B	0,10	277	0,37	317	0,28
220B	0,08	244A	0,09	278	0,13	318	0,54
222A	0,08	244B	0,22	280	0,42	319	0,28
222B	0,06	245	0,04	281	0,76	320	0,60
223	0,79	246	0,50	282	0,91	322	0,22

[Tabla 19-3]

Número de ejemplo	Cl ₅₀ de actividad inhibidora de enzimas de RNR (μM)	Número de ejemplo	Cl ₅₀ de actividad inhibidora de enzimas de RNR (μM)	Número de ejemplo	Cl ₅₀ de actividad inhibidora de enzimas de RNR (μM)	Número de ejemplo	Cl ₅₀ de actividad inhibidora de enzimas de RNR (μM)
323	0,42	338	0,10				
324	0,17	339	0,51				
325	0,22	340	0,27				
328	0,11	341	0,41				
329	0,06	342	0,09				
330A	0,12	343	0,64				
330B	0,46	344	0,72				
331	0,09	345	0,25				
332	0,13	346	0,42				
333	0,31	349	0,25				
334	0,83	350	0,46				
337	0,08						

- 5 Ejemplo de prueba 2: Efecto inhibitor de la proliferación celular sobre la línea celular de cáncer de mama humano

Se realizó el pase diario de las células de la línea celular de cáncer de mama de origen humano HCC 1806 a una densidad celular no superior al 80 % en medio Roswell Park Memorial Institute recomendado por la ATCC (RPMI-1640) que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10 %. Con el fin de iniciar la prueba de actividad inhibidora

10

- de la proliferación celular, se suspendieron las células HCC 1806 en el medio anterior, y después de sembrar a 180 µl en cada pocillo de una placa de fondo plano de 96 pocillos de modo que el número de células por pocillo fuera de 2.000, se cultivaron las células a 37 °C durante 1 día en una incubadora que contenía el 5 % de gas de dióxido de carbono. Al día siguiente, se disolvió el compuesto de prueba en DMSO y se añadieron 20 µl de una disolución de aditivo de fármaco diluida en serie con agua destilada hasta 10 veces de la concentración final a cada pocillo de la placa de cultivo de las células, y se cultivaron las células a 37 °C durante 72 horas en una incubadora que contenía el 5 % de gas de dióxido de carbono. Después de cultivar durante 72 horas, se añadieron 20 µl de glutaraldehído a cada pocillo y se dejó reposar durante 30 minutos, luego se lavó la placa 10 veces con agua y se secó. Se añadieron 100 µl de una disolución de tinte (violeta de cristal al 0,05 % en una disolución de metanol al 20 %) a cada pocillo y se dejó reposar durante 30 minutos, luego se lavó la placa 10 veces con agua y se secó. Se añadieron 100 µl de una disolución de extracto (NaH₂PO₄ 0,1 N:etanol al 100 %=1:1) a cada pocillo y se mezcló, y se midió la mezcla a una longitud de onda de 540 nm usando un lector de placas (MTP-450 fabricado por Corona Electric Co., Ltd.). Se calculó la tasa de inhibición de crecimiento a partir de la siguiente fórmula, y se determinó la concentración (Cl₅₀ (µM)) de un compuesto de prueba que inhibe en un 50 %. Los resultados se muestran en la tabla 20.

$$\text{Tasa de inhibición de crecimiento (\%)} = \{(C-B) - (T-B)\} / (C-B) \times 100$$

T: Absorbancia de pocillo al que se le añadió compuesto de prueba

C: Absorbancia de pocillos a los que no se les añadió compuesto de prueba

B: Absorbancia de pocillos a los que no se les añadió suspensión celular

- Como resultado, tal como resulta claro a partir de la siguiente tabla, se reveló que los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de crecimiento contra células cancerosas.

[Tabla 20]

Número de ejemplo	Cl ₅₀ de supresión de crecimiento celular (µM)	Número de ejemplo	Cl ₅₀ de supresión de crecimiento celular (µM)	Número de ejemplo	Cl ₅₀ de supresión de crecimiento celular (µM)	Número de ejemplo	Cl ₅₀ de supresión de crecimiento celular (µM)
1	0,16	113	0,60	216	0,67	257	0,20
5	0,20	114	0,37	220A	0,37	258	0,58
6	0,29	116	0,32	220B	0,50	259	0,35
10	0,56	117	0,31	222A	0,06	261	0,72
11	0,64	123	0,17	222B	0,67	262	0,17
12	0,50	129	0,08	224A	0,10	264	0,76
13	0,31	144	0,96	224B	0,77	273	0,81
14	0,56	146	0,83	225A	0,60	275	0,37
15	0,40	147	0,65	226A	0,08	278	0,59
18	0,58	148	0,40	226B	0,30	288	0,15
19	0,94	153	0,91	227A	0,19	289	0,60
25	0,59	156	0,87	228A	0,14	292	0,75
26	0,98	157	0,37	229A	0,31	294	0,39
30	0,80	167	0,14	230A	0,29	303	0,99
35	0,67	186	0,64	230B	0,78	304	0,94
37	0,82	193	0,11	232	0,33	308	0,87
39	0,23	196	0,32	233	0,28	310	0,35
40	0,59	197	0,41	234A	0,57	311	0,52
41	0,40	198	0,05	235A	0,13	312	0,87
43	0,28	200A	0,05	235B	0,40	315	0,93
71	0,79	200B	0,46	238A	0,44	328	0,41
76	0,44	203	0,81	239A	0,72	329	0,24

83	0,50	204	0,15	241	0,49	330A	0,24
91	0,98	205	0,25	243A	0,29	337	0,30
93	0,28	206A	0,57	243B	0,70		
94	0,48	207A	0,07	244A	0,72		
95	0,14	207B	0,25	245	0,15		
96	0,95	208A	0,33	249	0,14		
100	0,39	208B	0,05	250	0,12		
101	0,81	209A	0,06	252	0,74		
102	0,66	209B	0,82	253	0,23		
106	0,38	211A	0,85	254	0,25		
109	0,40	212	0,26	255	0,48		

Ejemplo de prueba 3: Efecto inhibitor de la proliferación celular sobre líneas celulares de cáncer derivadas de cáncer humano

- 5 Según el método del ejemplo de prueba 2, se evaluó el efecto inhibitor de la proliferación celular sobre diversas líneas celulares de cáncer tal como se describe en la tabla 21.

Como resultado, tal como resulta claro a partir de la siguiente tabla, se reveló que los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibitor de crecimiento contra diversos tipos de células cancerosas de origen humano.

10

[Tabla 21]

Línea celular	NUGC-3	NCI-H460	CFPAC-1	A673	GB-1	HLE	MSTO-211H	DU145
Tipo de carcinoma	Cáncer de estómago	Cáncer de pulmón	Cáncer de páncreas	Sarcoma de Ewing	Glioblastoma	Cáncer de hígado	Mesotelioma	Cáncer de próstata
Medio de cultivo	RPMI-1640 + FBS al 10 %	RPMI-1640 recomendado por la ATCC + FBS al 10 %	IMDM + FBS al 10 %	DMEM + FBS al 10 %	DMEM + FBS al 10 %	DMEM + FBS al 10 %	RPMI-1640 recomendado por la ATCC + FBS al 10 %	EMEM + aminoácido no esencial 0,1 mM + piruvato de sodio 1 mM + FBS al 10 %
Número de células (células/pocillo)	2000	1000	2000	2000	3000	3000	6000	5000
Ejemplo 5	1,22	0,73	0,94	1,09	1,57	0,79	0,70	1,04
Ejemplo 235A	0,71	0,35	0,35	0,61	1,12	0,42	0,39	0,53
Ejemplo 11	3,11	1,50	1,71	2,56	5,22	1,74	1,54	1,84
Ejemplo 1	1,12	0,57	0,54	0,92	1,56	0,56	0,65	0,73
Ejemplo 14	2,83	1,35	1,42	1,85	4,60	1,30	1,58	2,22
Ejemplo 209A	0,40	0,25	0,33	0,32	0,64	0,26	0,32	0,31
Ejemplo 222A	0,36	0,18	0,23	0,25	0,46	0,20	0,27	0,26
Ejemplo 200A	0,27	0,13	0,17	0,18	0,37	0,14	0,17	0,17
Ejemplo 228A	0,51	0,31	0,36	0,40	0,85	0,29	0,37	0,34
Línea celular	A2780	ACHN	HCT116	RPMI7932	NCI-H2228		NCI-H2170	
Tipo de carcinoma	Cáncer de ovario	Cáncer de riñón	Cáncer de colorrectal	Melanoma	Cáncer de pulmón		Cáncer de pulmón	

Medio de cultivo	RPMI-1640 + FBS al 10 %	EMEM + FBS al 10 %	5A de McCoy + FBS al 10 %	RPMI-1640 + FBS al 10 %	RPMI-1640 recomendado por la ATCC + FBS al 10 %	RPMI-1640 recomendado por la ATCC + FBS al 10 %
Número de células (células/pocillo)	2000	2000	1000	4000	5000	5000
Ejemplo 5	0,83	0,75	0,91	2,67	1,27	1,89
Ejemplo 235A	0,40	0,38	0,48	1,23	0,88	1,10
Ejemplo 11	2,08	1,50	2,30	4,74	3,21	3,90
Ejemplo 1	0,63	0,68	0,75	1,74	1,35	1,41
Ejemplo 14	1,71	0,98	2,20	3,21	3,53	4,18
Ejemplo 209A	0,30	0,22	0,28	0,72	0,73	0,57
Ejemplo 222A	0,19	0,17	0,27	0,51	0,48	0,52
Ejemplo 200A	0,13	0,13	0,22	0,43	0,50	0,49
Ejemplo 228A	0,38	0,32	0,38	0,65	0,74	0,88

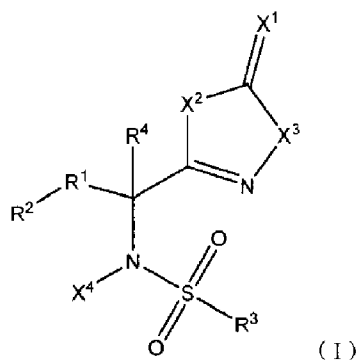
Ejemplo de prueba 4: Evaluación del efecto antitumoral usando un modelo de trasplante subcutáneo de línea celular de cáncer hemático de origen humano (MV-4-11) (*in vivo*)

- 5 Se trasplantó por vía subcutánea la línea celular de cáncer hemático de origen humano MV-4-11 en un ratón desnudo, y en el momento en que el volumen tumoral del ratón desnudo en el que se injertó el tumor alcanzó de aproximadamente 100 a 300 mm³, se asignaron cuatro ratones a cada grupo mediante estratificación aleatoria de modo que el promedio de los volúmenes tumorales de cada grupo fue uniforme (día 0), y se administró por vía oral el compuesto de la presente invención diariamente a 100 mg/kg/día una vez al día durante 14 días.
- 10 Con el fin de comparar la transición cronológica de la proliferación del tumor para la administración de cada compuesto de prueba, se calculó según la siguiente fórmula el volumen tumoral relativo (VTR) estableciendo el volumen tumoral en el momento de la agrupación como 1 como tasa de proliferación tumoral, y la transición del valor promedio de VTR de cada individuo se muestra en las figuras 1 a 4.
- 15
$$VTR = (\text{volumen tumoral en el día de medición del volumen tumoral}) / (\text{volumen tumoral en el momento de la agrupación})$$
- 20 El valor promedio de VTR del grupo al que se administró el compuesto de la presente invención en el día de evaluación final es más pequeño que el valor promedio de VTR del grupo de control, y cuando se muestra una diferencia estadísticamente significativa (prueba de la t de Student), se determinó que el compuesto de la presente invención era significativamente eficaz, y la diferencia estadísticamente significativa se marca con * en la figura (*: p<0,05).
- 25 Como resultado, se reveló que el compuesto de la presente invención muestra un efecto antitumoral significativo.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la siguiente fórmula (I):

5 [Fórmula 1]



10 en la que X¹ representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

X² representa un átomo de oxígeno o -NH-;

X³ representa -NH- o un átomo de oxígeno;

15 X⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;

R¹ representa -C(R¹¹)(R¹²)- o -C(=CH₂)-;

20 R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C1-C6, o se toman junto con los átomos de carbono a los que se unen R¹¹ y R¹² para formar un anillo hidrocarbonado saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono;

R² representa un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 9 ó 10 miembros,

25 en la que R² no está sustituido o está sustituido con R²¹, y cuando R² tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, cualquiera de los
30 cuales puede estar sustituido con R_z;

R²¹ representa: un átomo de halógeno; un grupo aminocarbonilo; un grupo ciano; un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con R_x; un grupo cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con R_x; un grupo alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido con R_x; un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 opcionalmente sustituido
35 con R_y; o un grupo heterocíclico insaturado de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con R_z;

R_x representa un átomo de halógeno o un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14;

40 R_y representa un átomo de halógeno o un grupo alcoxilo C1-C6;

R_z representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno o un grupo carbonilo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno;

45 R³ representa un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5-10 miembros,

50 en la que R³ no está sustituido o está sustituido con R³¹, y cuando R³ tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, el sustituyente puede condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con R_c;

R³¹ representa: un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo carboxilo; un grupo tioamida; un

grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con Ra; un grupo amino opcionalmente sustituido con Ra; un grupo cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con Rb; un grupo alcoxilo C1-C6 opcionalmente sustituido con Rb; un grupo alcoxicarbonilo C2-C7; un grupo acilo C1-C14 opcionalmente sustituido con Rb; un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 opcionalmente sustituido con Rb; un grupo heterocíclico insaturado de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con Rc; un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con Rd y Re; o -S(=O)₂Rf;

Ra representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo acilo C1-C14, un grupo aciloxilo C1-C14, un grupo alquinilo C2-C6 o un grupo alcoxi C1-C6-alcoxilo C1-C6;

Rb representa un átomo de halógeno, un grupo amino o un grupo alcoxilo C1-C6;

Rc representa: un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo amino; un grupo oxo; un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo haloalquilo C1-C6; un grupo acilo C1-C14; un grupo acilamino C1-C14; un grupo aciloxilo C1-C14; o un grupo aralquilo C7-C13;

Rd y Re son iguales o diferentes y representan: un átomo de hidrógeno; un grupo hidroxilo; un grupo aralquilo C7-C13; o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; alternatively se combinan con el átomo de nitrógeno que es adyacente a Rd y Re para formar un grupo de anillo heterocíclico de 4-10 miembros saturado o insaturado opcionalmente sustituido con un grupo amino, un grupo de anillo espiroheterocíclico o un grupo de anillo heterocíclico en puente; y

Rf representa un grupo amino, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo heterocíclico saturado de 4-10 miembros; y

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;

con la condición de que X¹ es un átomo de oxígeno cuando X² representa un átomo de oxígeno, X³ representa -NH-, X⁴ representa un átomo de hidrógeno, R¹ representa -CH₂-, R₂ representa un grupo fenilo, R³ representa un grupo 4-metilfenilo y R⁴ representa un átomo de hidrógeno,

o una sal del mismo.

2. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (I):

R¹¹ representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C1-C6;

R¹² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C1-C6; o

R¹¹ y R¹² se toman junto con los átomos de carbono a los que se unen R¹¹ y R¹² para formar un anillo hidrocarbonado saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, y/o en el que, en la fórmula (I), R¹ representa -C(R¹¹)(R¹²)- en la que R¹¹ representa un grupo alquilo C1-C6, y R¹² representa un átomo de hidrógeno.

3. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1 ó 2, en el que, en la fórmula (I), X¹ representa un átomo de oxígeno, y/o en la que X² representa un átomo de oxígeno, y/o en la que X³ representa -NH-, y/o en la que X⁴ representa un átomo de hidrógeno.

4. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que, en la fórmula (I):

R² representa un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 o un grupo de anillo heterocíclico completamente insaturado de 9-10 miembros bicíclico que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, en la que R² puede estar sustituido con R²¹, y cuando R² tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 4-8 átomos de carbono (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6) o un anillo heterocíclico de 4-8 miembros monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6);

R²¹ representa un átomo de halógeno, un grupo aminocarbonilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo alquinilo C2-C6 (opcionalmente sustituido con un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14), un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de un átomo de halógeno y un grupo alcoxilo C1-C6) o un grupo heterocíclico de 5-10 miembros monocíclico o bicíclico insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo

alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno y un grupo carbonilo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno).

5. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que, en la fórmula (I):

R² representa un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14, en la que R² puede estar sustituido con R²¹, y cuando R² tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 4-8 átomos de carbono (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6);

R²¹ representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo fenilo (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alcoxilo C1-C6) o un grupo heterocíclico de 5-10 miembros monocíclico o bicíclico insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C6, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo morfolino, un grupo piperidinilo y un grupo morfolinocarbonilo).

6. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que, en la fórmula (I):

R² representa un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10, en la que R² puede estar sustituido con R²¹, y cuando R² tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 5 ó 6 átomos de carbono (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6);

R²¹ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo heterocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros monocíclico que tiene 1-3 átomos de nitrógeno (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6).

7. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que, en la fórmula (I):

R³ representa un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5-10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, en la que R³ puede estar sustituido con R³¹, y cuando R³ tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono para formar un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 4-8 átomos de carbono (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en: un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo amino; un grupo oxo; un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo haloalquilo C1-C6; un grupo acilo C1-C14; un grupo acilamino C1-C14; un grupo aciloxilo C1-C14; y un grupo aralquilo C7-C13) o un anillo heterocíclico de 4-8 miembros monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo haloalquilo C1-C6; un grupo acilo C1-C14; un grupo acilamino C1-C14; un grupo aciloxilo C1-C14 y un grupo aralquilo C7-C13);

R³¹ representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo tioamida, un grupo alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo acilo C1-C14, un grupo aciloxilo C1-C14, un grupo alquinilo C2-C6 y un grupo alcoxi C1-C6-alcoxilo C1-C6), un grupo amino (opcionalmente sustituido con un grupo acilo C1-C14), un grupo cicloalquilo C3-C6 (opcionalmente sustituido con un grupo amino), un grupo alcoxilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo alcocarbonilo C2-C7, un grupo acilo C1-C14 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo hidrocarbonado aromático C6-C14 (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo amino y un grupo alcoxilo C1-C6), un grupo heterocíclico insaturado de 5-10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo oxo y un grupo alquilo C1-C6), un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con Rd y Re (en la que Rd y Re son iguales o diferentes y presentan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo aralquilo C7-C13 o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, alternativamente se combinan con el átomo de nitrógeno adyacente para formar: un grupo heterocíclico de 4-10 miembros monocíclico o bicíclico saturado o

insaturado, opcionalmente sustituido con un grupo amino, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno; un grupo espiroheterocíclico; o un grupo heterocíclico en puente) o $-S(=O)_2R_f$ (en la que R_f representa un grupo amino, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo heterocíclico saturado de 4-10 miembros).

5

8. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que, en la fórmula (I):

R^3 representa un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 o un grupo heterocíclico completamente insaturado de 5-10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, en la que R^3 puede estar sustituido con R^{31} , cuando R^3 tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, R^3 puede condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un hidrocarburo monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 4-8 átomos de carbono (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, grupos alquilo C1-C6 (que están opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo), un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo acilo C1-C14, un grupo acilamino C1-C14 y un grupo aciloxilo C1-C14) o un anillo heterocíclico de 4-8 miembros monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo amino; un grupo oxo; y un grupo alquilo C1-C6 que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo haloalquilo C1-C6; un grupo acilo C1-C14; un grupo acilamino C1-C14; un grupo aciloxilo C1-C14);

R^{31} representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo tioamida, un grupo alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo acilo C1-C14, un grupo aciloxilo C1-C14, un grupo alquinilo C2-C6 y un grupo alcoxi C1-C6-alcoxilo C1-C6), un grupo amino (opcionalmente sustituido con un grupo acilo C1-C14), un grupo cicloalquilo C3-C6 (opcionalmente sustituido con un grupo amino), un grupo alcoxilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo alcoxicarbonilo C2-C7, un grupo acilo C1-C14 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo amino y un átomo de halógeno), un grupo heterocíclico de 5-10 miembros monocíclico o bicíclico insaturado que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-C6 y un grupo oxo), un grupo $-CONH_2$, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo, un grupo hidroxiaminocarbonilo, un grupo (aralquil C7-C13)oxiaminocarbonilo, un grupo aminocarbonilo cíclico, un grupo aminosulfonilo, un grupo alquilsulfonilo C1-C6 o un grupo piperidinosulfonilo.

9. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que, en la fórmula (I):

40

R^3 representa un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 (en la que el grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 puede estar sustituido con R^{31} , y cuando un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo acilamino C1-C14 y un grupo aciloxilo C1-C14)), alternativamente presenta un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros monocíclico completamente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo alcoxicarbonilo C2-C7, un grupo $-CONH_2$, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo, un grupo pirrolidin-1-ilcarbonilo, un grupo morfolin-4-ilcarbonilo, un grupo 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo, un grupo 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo y un grupo 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo),

55

R^{31} representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo), un grupo alcoxilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo heterocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, un grupo $-CONH_2$, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo o un grupo hidroxiaminocarbonilo.

60

10. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que, en la fórmula (I):

65

X^1 representa un átomo de oxígeno,

X² representa un átomo de oxígeno,

X³ representa -NH-,

X⁴ representa un átomo de hidrógeno,

R¹ representa -C(R¹¹)(R¹²)- en la que R¹¹ representa un grupo alquilo C1-C6 y R¹² representa un átomo de hidrógeno, y

R² representa un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10, en la que R² puede estar sustituido con R²¹, y cuando R² tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, el sustituyente puede condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 5 ó 6 átomos de carbono (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6); y

R²¹ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo heterocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros monocíclico que tiene 1-3 átomos de nitrógeno (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6);

R³ representa un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 (en la que el grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 puede estar sustituido con R³¹, y cuando un grupo hidrocarbonado aromático C6-C10 tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo oxo, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6; un grupo acilamino C1-C14 y un grupo aciloxilo C1-C14)), alternativamente presenta un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros monocíclico completamente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C1-C6, un grupo alcoxycarbonilo C2-C7, un grupo -CONH₂, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo, un grupo pirrolidin-1-ilcarbonilo, un grupo morfolin-4-ilcarbonilo, un grupo 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo, un grupo 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo y un grupo 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo),

R³¹ representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alquilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo), un grupo alcoxilo C1-C6 (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno), un grupo heterocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, un grupo -CONH₂, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo o un grupo hidroxiaminocarbonilo;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

11. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que, en la fórmula (I):

X¹ representa un átomo de oxígeno,

X² representa un átomo de oxígeno,

X³ representa -NH-,

X⁴ representa un átomo de hidrógeno,

R¹ representa -C(R¹¹)(R¹²)- en la que R¹¹ representa un grupo metilo y R¹² representa un átomo de hidrógeno, y

R² representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, en la que R² puede estar sustituido con R²¹, y cuando R² tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en el anillo hidrocarbonado aromático, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 5 ó 6 átomos de carbono (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C6); y

R²¹ representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C6;

R³ representa un grupo fenilo, en la que el grupo fenilo puede estar sustituido con R³¹, y cuando un grupo fenilo

tiene dos sustituyentes en los átomos de carbono que son adyacentes entre sí en un anillo de benceno, los sustituyentes pueden condensarse junto con los átomos de carbono a los que se unen los sustituyentes para formar un anillo heterocíclico de 6 miembros monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 1 ó 2 átomos de oxígeno (opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C1-C6)) o un grupo piridilo (opcionalmente sustituido con un grupo -CONH₂, un grupo (mono- o di-alquil C1-C6)aminocarbonilo, o un grupo pirrolidin-1-ilcarbonilo);

R³¹ representa un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo -CONH₂;

10 R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

12. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos (1)-(19):

15 (1) 5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida;

(2) 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida;

20 (3) 5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida;

(4) 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida;

25 (5) 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(2-fluoronaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida;

30 (6) 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etil-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida;

(7) 5-cloro-2-(N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida;

35 (8) 5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)benzamida;

(9) 2-(N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-5-cloro-benzamida;

40 (10) 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-6-(pirrolidin-1-carbonil)piridin-2-sulfonamida;

45 (11) 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-4-metil-d3-croman-8-sulfonamida;

(12) 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-4-metil-croman-8-sulfonamida;

50 (13) N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-5-cloro-4-hidroxi-4-metil-croman-8-sulfonamida;

(14) 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(3-cloro-6-fluoro-2-metilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxi-4-metil-d3-croman-8-sulfonamida;

55 (15) 5-cloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-4-hidroxicroman-8-sulfonamida;

60 (16) 3-cloro-6-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)sulfamoil)-N,N-dimetilpicolinamida;

(17) 4-amino-2-metoxi-N-((1S,2R)-2-(8-metilnaftalen-1-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)bencenosulfonamida;

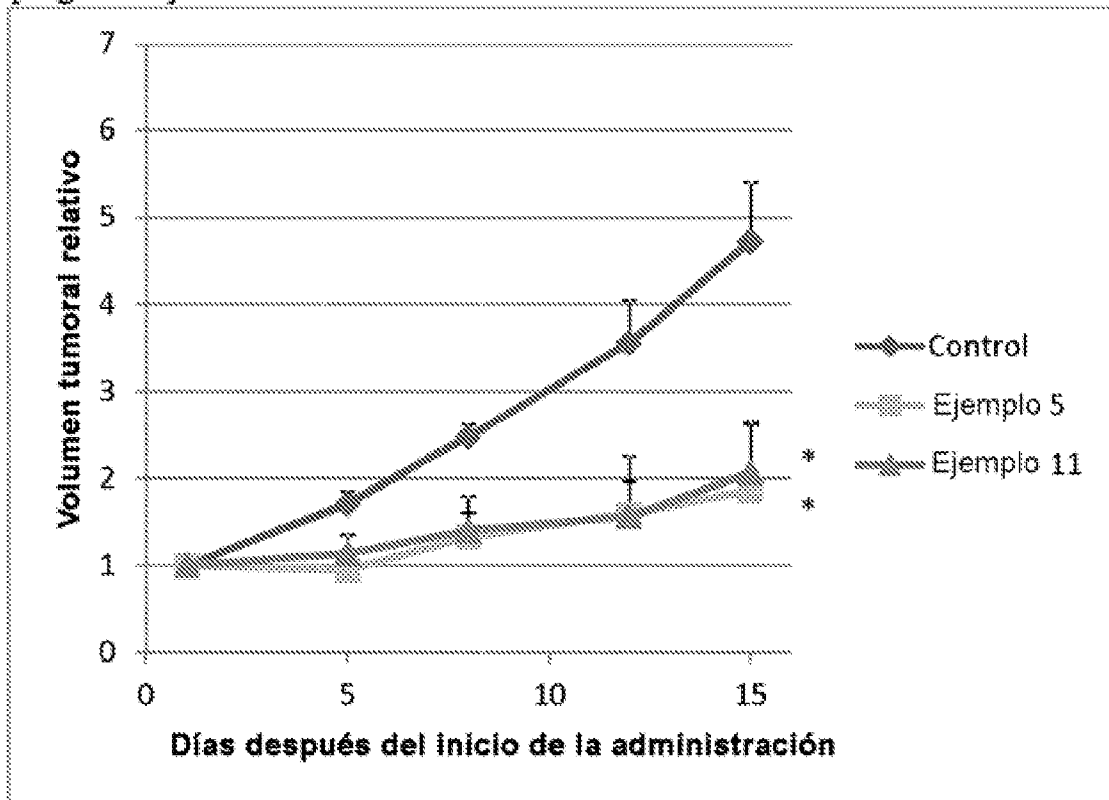
65 (18) 4-amino-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)-2-metoxibencenosulfonamida; y

(19) 5-cloro-2-[[[(1S,2R)-3,3,3-trideuterio-2-(6-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]sulfamoil]benzamida.

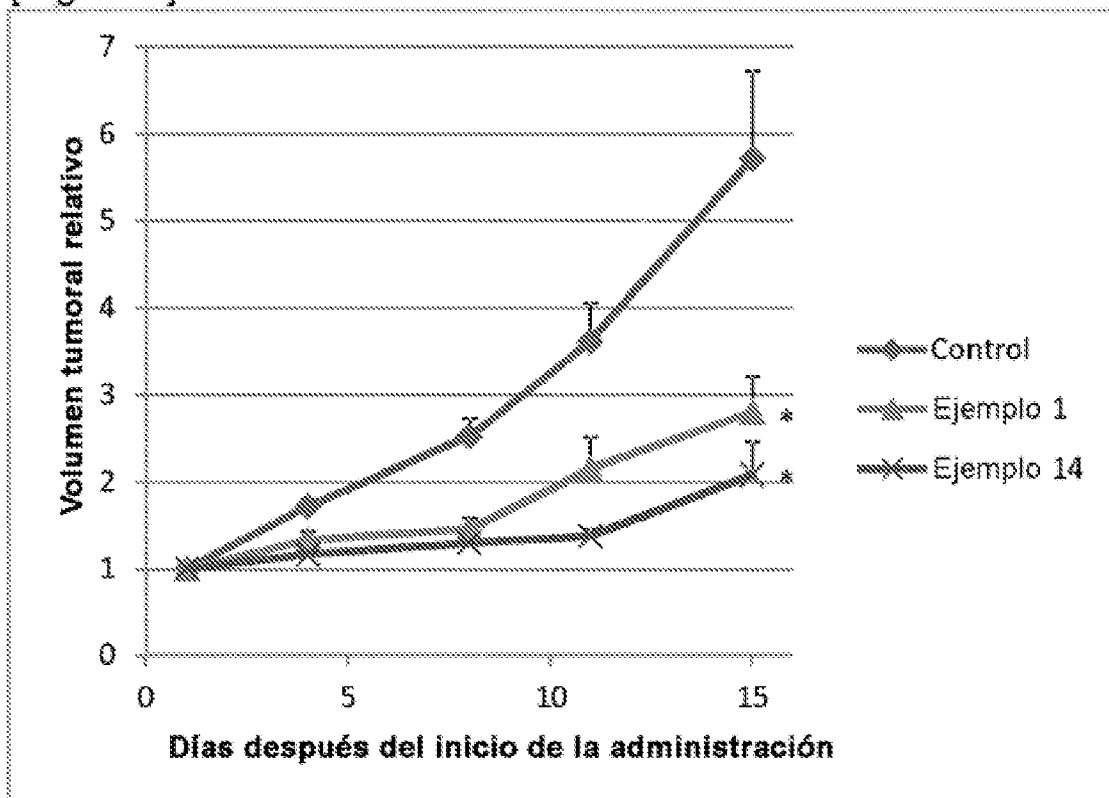
5 13. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 14. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso como medicamento, o para su uso en la prevención y/o el tratamiento de tumores, preferiblemente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de tumores mediante administración oral.

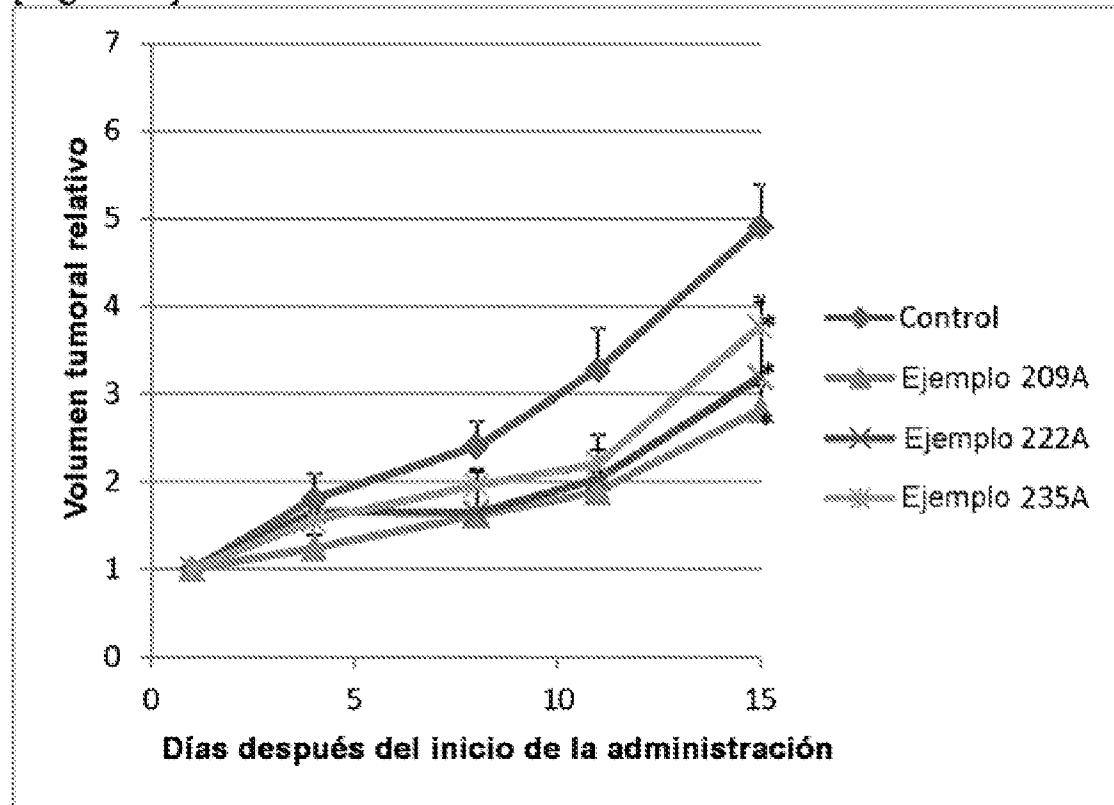
[Figura 1]



[Figura 2]



[Figura 3]



[Figura 4]

