

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 843**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2006 E 06714265 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 1854789**

54 Título: **Derivado de quinazolina que tiene actividad inhibidora de tirosina quinasa**

30 Prioridad:

23.02.2005 JP 2005047383
30.05.2005 JP 2005156828

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2013

73 Titular/es:

SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, DOSHOMACHI 3-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045, JP

72 Inventor/es:

KUME, MASAHARU;
MATSUO, KENJI;
OMORI, NAOKI;
TAKAYAMA, MASAMI;
OMORI, AIKO y
ENDO, TAKESHI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 431 843 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de quinazolina que tiene actividad inhibidora de tirosina quinasa

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto que inhibe tanto a la tirosina quinasa receptora del EGF como la tirosina quinasa del HER2, y como un ingrediente activo, a una composición farmacéutica que lo contiene.

Técnica anterior

- 10 La tirosina quinasa es una enzima que fosforila restos de tirosina en proteínas sustrato, y se sabe que desempeña una importante función en un sistema de transducción de señal intracelular concerniente a la diferenciación y proliferación celular. En el desarrollo del cáncer, dos tirosina quinasas receptoras, receptor del EGF (en lo sucesivo en el presente documento EGFR) y HER2 (denominado también ErbB2 o Neu) están considerablemente implicadas, y sus actividades están aumentadas en una diversidad de cánceres humanos (Cancer Res., 1991, vol 51, págs. 4430-4435, Cancer Res., 1992, vol 52, págs. 3636-3641, Cancer Chemother. Pharmacol., 1993, vol 32, págs 1-19).
 15 También se muestra que estas quinasas se expresan de modo aberrante en cánceres de cerebro, pulmón, estómago, intestino, páncreas, cabeza y cuello, esófago, vejiga, riñón, próstata, ovario, mama, uterino y de glándula tiroidea. Expart. Opin. Invest. Drugs, 1994, vol 3, No 6, págs. 577-595, JP-5-208911, (Bibliografía No de Patente 4 y Bibliografía de Patente 1). Por lo tanto, se piensa que un inhibidor de estas quinasas es útil como un fármaco anticanceroso que puede ser eficaz en muchos tipos de cánceres y que tiene pocos efectos secundarios. Como inhibidores de tirosina quinasa se conocen los compuestos descritos en los documentos WO 92/20642, EP 0520722, EP 0566266, EP 0602851, EP 0520772, WO 98/02434.
 20 Además, se sabe que la transformación celular debida al EGFR se acelera por coexpresión adicional de HER2 (Cell 1989, vol 58, págs. 287-292). Adicionalmente, la expresión simultánea de EGFR y HER2 se describe como un marcador de mal pronóstico en cánceres de mama, cavidad oral y pulmón. (Clin. Cancer Res., 1999, Vol 5, págs. 4164-4174). Como fármacos que inhiben tanto a EGFR como a HER2, se conocen los compuestos descritos en la Bibliografía de Patente 8.
 25 En los documentos WO 2004/0691545 y WO 2004/105765, se describe un agente anticanceroso que tiene un sustituyente de tipo oxima en una posición 4 de un derivado de quinazolina.

Divulgación de la invención

Problemas a resolver por la invención

- 35 En comparación con un inhibidor selectivo de EGFR o HER2, se espera que un inhibidor doble tanto para EGFR como para HER2 sea más eficaz, porque este último inhibidor mostraría un efecto más fuerte en un intervalo más amplio de enfermedad por el efecto sinérgico de la doble inhibición. Por lo tanto, se desea un compuesto que inhiba tanto EGFR como HER2.

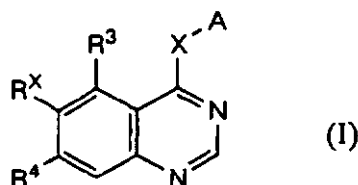
Medios para resolver los problemas

En la situación anterior, los presentes inventores realizaron un estudio intensivo y, como resultado, descubrieron que un derivado de quinazolina que tenía cierto sustituyente en la posición 6 tiene una excelente actividad inhibidora doble sobre un receptor de EGF y HER2.

- 45 Es decir, la presente invención se refiere a:

(1) Un compuesto representado por la fórmula general (I):

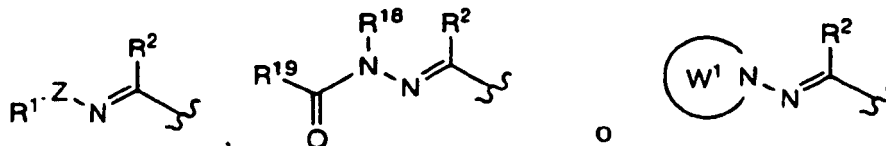
Fórmula Química 1



- 50 donde R^x es un grupo representado por la fórmula:

(2) El compuesto de acuerdo con (1), donde R^x es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 5:



donde R^1 , R^2 , R^{18} , R^{19} , Z , y W^1 son como se han definido en (1), su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(3) El compuesto de acuerdo con (1) o (2), donde R¹ es alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente A que consiste en hidroxí, heteroarilo, carboxi, amino opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, y carbonilo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente B que consiste en alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, oxo, amino, carboxi, ciano, cianoalquilo, hidroxiálquilo, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, y aminocarbonilalquilo, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(4) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), donde R^1 es alquilo sustituido con amino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente C que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo, alquiloxi, hidroxialquilo, hidroxialquiloxialquilo, haloalquilo, aminoalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno o alquiloxi, alquilocarbonilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, carboxialquilo, aminocarbonilalquilo opcionalmente sustituido, aminocarboniloxialquilo opcionalmente sustituido, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo, alquilsulfonil (alquil) aminoalquilo, alquilocarbonilalquilo, alquiltio (hidroxi) alquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, aminoalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo, hidroxialquiloxialquilo, grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido, y alquilo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido, alquilo sustituido con un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente D que consiste en halógeno; arilo; hidroxi; oxo; aminocarbonilo opcionalmente sustituido; alquilocarbonilo; alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente H que consiste en aminocarbonilo opcionalmente sustituido, ciano, alquiloxi, alquilsulfonilamino, amino, carboxi, alquilocarbonilo, e hidroxi; alquilaminocarbonilo; carboxi; ciano; alquilsulfonilo; alquilcarbonilo; alquenilcarbonilo; alquilsulfonilalquilcarbonilo; alquiloxialquilcarbonilo; alquilcarbonilamino; aminocarboniloxi; un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático; y carbonilo heterocíclico no aromático, o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente B, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(5) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4), donde Z es -O-, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(6) El compuesto de acuerdo con (1) o (2), donde R¹⁹ es alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente A; arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente I que consiste en alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, ciano, cianoalquilo, hidroxialquilo, y aminocarbonilalquilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente I; su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(7) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1), (2), y (6), donde R¹⁹ es alquilo sustituido con amino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente C; o alquilo sustituido con un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo sustituyente D; su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(8) El compuesto de acuerdo con (1) o (2), donde W¹ es un grupo representado por un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente J que consiste en alquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, aminocarbonilalquilo, alquiloxi, alquilocarbonilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, y ciano; o un grupo representado por heteroarilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente J;

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(9) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8), donde R² es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con halógeno, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, halógeno, o fenilo,

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

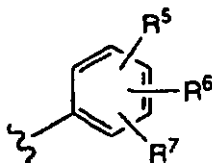
(10) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9), donde R^2 es alquilino C2-C4, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

5 (11) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (10), donde uno de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno, y el otro es un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o alquenoiloxi opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(12) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (11), donde X es -NH-, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

10 (13) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), donde A es un grupo representado por la fórmula:

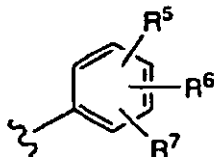
Fórmula Química 6



15 donde R^5 es un átomo de hidrógeno o halógeno; R^6 es halógeno o alquilino; y R^7 es un átomo de hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(14) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), donde A es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 7



20 donde R^5 es alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente E que consiste en carboxi, alquiloiloxycarbonilo, cicloalquilo, y aminocarbonilo opcionalmente sustituido;

alquenoiloxi opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente E; o

alquiloiloxi opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente E;

R^6 es alquilino opcionalmente sustituido, alquiloiloxi opcionalmente sustituido, o halógeno; y

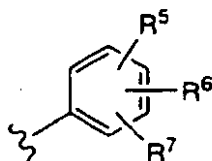
25 R^7 es un átomo de hidrógeno,

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(15) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), donde A es un grupo representado por la fórmula:

30

Fórmula Química 8



donde R^5 es un grupo representado por la fórmula: -Y- R^8 donde Y es alqueno que puede estar interrumpido con -O-;

R^8 es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F que consiste en halógeno, carboxi, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquiloiloxi, alquiloiloxycarbonilo, y amino opcionalmente sustituido;

35 piridilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F; furilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F; tienilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F; tiazolilo opcionalmente sustituido con un

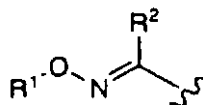
sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F; u oxazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente

40 seleccionado entre un grupo sustituyente F; R^6 es alquilino opcionalmente sustituido, alquiloiloxi opcionalmente sustituido, o halógeno; y R^7 es un átomo de hidrógeno,

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

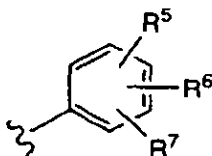
(16) El compuesto de acuerdo con (1), donde R^X es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 9



donde R^1 es alquilo sustituido con amino opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxialquilo, alquilcarbonilaminoalquilo o un heterociclo no aromático;
 alquilo sustituido con un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxialquilo o alquilcarbonilamino; o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático sustituido con hidroxialquilo; y R^2 es alquilo C2-C4; R^3 y R^4 son ambos un átomo de hidrógeno; X es -NH-; y A es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 10



donde R^5 es un grupo representado por la fórmula: -Y- R^8 donde Y es alquileo C1-C3 que puede estar interrumpido con -O-;

R^8 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, o piridilo opcionalmente sustituido con halógeno;

R^6 es halógeno; y

R^7 es un átomo de hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(17) Una composición farmacéutica que contiene el compuesto como se ha definido en uno cualquiera de (1) a (16) como un ingrediente activo.

(18) Una composición farmacéutica útil para tratar cáncer que contiene el compuesto como se ha definido en uno cualquiera de (1) a (16) como un ingrediente activo.

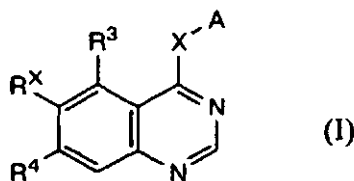
(19) Un método para prevenir y/o tratar un cáncer, que comprende administrar el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (16), su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(20) Uso del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (16), su solvato farmacéuticamente aceptable o una sal para producir una composición para prevenir y/o tratar un cáncer.

Además, la presente invención incluye las siguientes invenciones como otro aspecto.

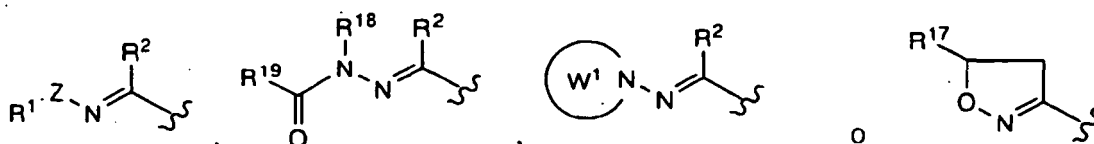
(I) Un compuesto representado por la fórmula general (I):

Fórmula Química 11



donde R^X es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 12



donde R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquileo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido;

Z es -O- o -N(R^{10})-, o alquileo que puede estar interrumpido con -O- o -N(R^{11})-; R^{10} y R^{11} son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, acilo, alquiloxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, o aralquiloxycarbonilo;

R^2 es un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquileo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{19} es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido;

R^{18} es un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquileo opcionalmente sustituido, o alquilo

opcionalmente sustituido;

W^1 es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

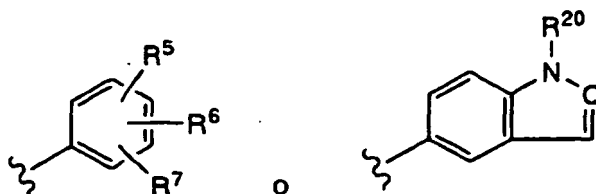
R^{17} es un grupo hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, halógeno, hidroxilo, mercapto, o amino opcionalmente sustituido;

X es $-O-$, $-S-$, $-N(R^{12})-$, o alquileo que puede estar interrumpido con $-O-$, $-S-$ o $-N(R^{13})-$; donde R^{12} y R^{13} son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, acilo, alquilocarbonilo, alquenilocarbonilo, o aralquilocarbonilo; y

A es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 13

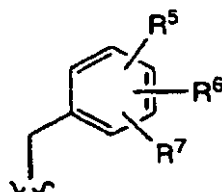


donde R^5 es un átomo de hidrógeno, halógeno, alquiloxi opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alquiniloxi opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula: $-Y-R^8$ donde Y es $-O-$, $-S-$, o alquileo que puede estar interrumpido con $-N(R^9)-$; R^8 es arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^9 es un átomo de hidrógeno, alquilo, acilo, alquilocarbonilo, alquenilocarbonilo, o aralquilocarbonilo;

R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alquiniloxi opcionalmente sustituido, halógeno, hidroxilo, mercapto, o amino opcionalmente sustituido;

R^{20} es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 14



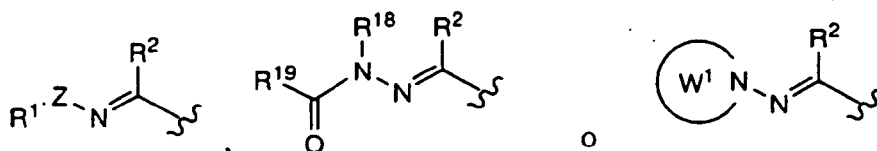
donde R^5 , R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente;

Q es N o CH, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

Más particularmente, la presente invención se refiere a los siguientes puntos (II) a (XV).

(II) Un compuesto de acuerdo con (I), donde R^X es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 15



donde R^1 , R^2 , R^{18} , R^{19} , Z, y W^1 son como se han definido en (I), su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

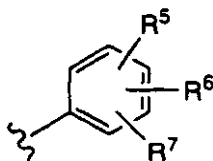
(III) El compuesto de acuerdo con (I) o (II), donde R^1 es alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente A' que consiste en hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, y carbonilo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido, o

un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente B' que consiste en alquilocarbonilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, ciano, cianoalquilo, hidroxialquilo, y aminocarbonilalquilo,

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

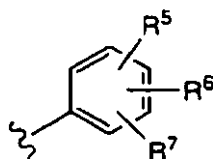
- (IV) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (III), donde R^1 es alquilo opcionalmente sustituido con amino sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente C' que consiste en alquilo, alquinilo, alquilsulfonilalquilo, hidroxialquilo, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquiloxicarbonilo, cicloalquilo, opcionalmente sustituido con aminocarbonilalquilo, aminocarboniloxialquilo opcionalmente sustituido, alquiloxialquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, y aminoalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, o alquilo sustituido con un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente D' que consiste en hidroxilo; oxo; aminocarbonilo opcionalmente sustituido; alquiloxicarbonilo; alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente H' que consiste en aminocarbonilo opcionalmente sustituido, ciano, alquiloxi, e hidroxilo; alquilaminocarbonilo; ciano; alquilsulfonilo; alquilcarbonilo; alquenilcarbonilo; alquilsulfonilalquilcarbonilo; alquiloxialquilcarbonilo; alquilcarbonilamino; y carbonilo heterocíclico no aromático, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
- (V) El compuesto de acuerdo con (I) o (II), donde R^{19} es alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente A' , arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente I' que consiste en alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, ciano, cianoalquilo, hidroxialquilo, y aminocarbonilalquilo, o heteroarilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente I' , su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
- (VI) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I), (II) y (V), donde R^{19} es alquilo sustituido con amino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente C' , o alquilo sustituido con un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente D' , su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
- (VII) El compuesto de acuerdo con (I) o (II), donde W^1 es un grupo representado por un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente J' que consiste en alquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, aminocarbonilalquilo, alquiloxi, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, y ciano, o un grupo representado por heteroarilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente J' , su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
- (VIII) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (VII), donde R^2 es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, halógeno, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, halógeno, o fenilo, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
- (IX) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (VIII), donde uno de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno, y el otro es un átomo de hidrógeno, alquiloxi opcionalmente sustituido o alqueniloxi opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
- (X) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (IX), donde X es $-NH-$, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
- (XI) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (IX), donde A es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 16



- donde R^5 es un átomo de hidrógeno o halógeno; R^6 es halógeno o alquinilo; y R^7 es un hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
- (XII) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (IX), donde A es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 17

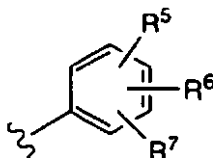


- donde R^5 es alquiloxi opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente E' que consiste en carboxi, alquiloxicarbonilo, cicloalquilo, y aminocarbonilo opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente E' , o alquiniloxi opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente E' ;

R^6 es alquinilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, o halógeno; y R^7 es un átomo de hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

- 5 (XIII) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (I) a (IX), donde A es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 18



donde R^5 es un grupo representado por la fórmula: $-Y-R^8$ donde Y es alquileo que puede estar interrumpido con $-O-$;

R^8 es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F' que consiste en halógeno, carboxi, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquiloxi, alquiloxicarbonilo, y amino opcionalmente sustituido; piridilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F';

furilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F';

15 tienilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F';

tiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F'; o

oxazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F';

R^6 es alquinilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, o halógeno; y

R^7 es un átomo de hidrógeno,

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(XIV) Una composición farmacéutica que contiene el compuesto como se ha definido en uno cualquiera de (I) a (XIII) como un ingrediente activo.

(XV) Una composición farmacéutica útil para tratar cáncer que contiene el compuesto como se ha definido en uno cualquiera de (I) a (XIII) como un ingrediente activo.

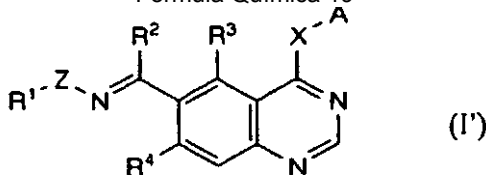
25 (XVI) Un método para prevenir y/o tratar un cáncer, que comprende administrar el compuesto como se ha definido en uno cualquiera de (I) a (XIII), su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(XVII) Uso del compuesto como se ha definido en uno cualquiera de (I) a (XIII), su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo para producir una composición para prevenir y/o un cáncer.

30 Otro aspecto más de la presente invención incluye las siguientes invenciones.

(i) Un compuesto representado por la fórmula general (I')

Fórmula Química 19

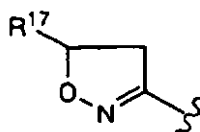


35 donde R^1 es un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido;

Z es $-O-$ o $-N(R^{10})-$, o alquileo que puede estar interrumpido con $-O-$ o $-N(R^{11})-$; R^{10} y R^{11} son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, acilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, o aralquiloxicarbonilo;

40 R^2 es un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo representado por $-C(R^2) = N-Z-R^1$ es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 20

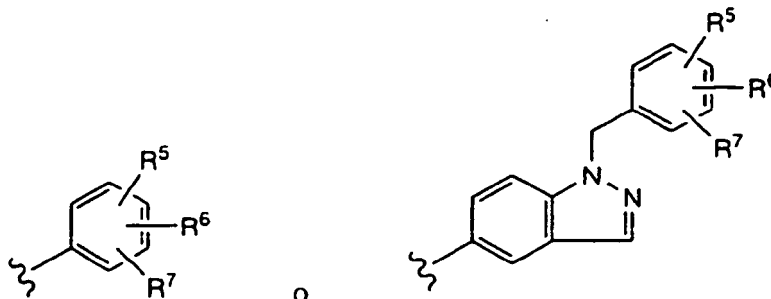


45 donde R^{17} es un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido;

R^3 y R^9 son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, halógeno, hidroxilo, mercapto o amino opcionalmente sustituido;

X es -O-, -S- o -N(R¹²)-, o alquileo que puede estar interrumpido con -O-, -S- o -N(R¹³)-; donde R¹² y R¹³ son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, acilo, alquiloxycarbonilo, alquenciloxycarbonilo, o aralquiloxycarbonilo; y A es un grupo representado por la fórmula:

5 Fórmula Química 21



donde R⁵ es un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenciloxi opcionalmente sustituido, alquenciloxi opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula: -Y-R⁸ donde Y es -O-, -S-, o alquileo que puede estar interrumpido con -N(R⁹)-; R⁸ es arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; R⁹ es un átomo de hidrógeno, alquilo, acilo, alquiloxycarbonilo, alquenciloxycarbonilo, o aralquiloxycarbonilo;

R⁶ y R⁷ son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquencilo opcionalmente sustituido, alquencilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquenciloxi opcionalmente sustituido, alquenciloxi opcionalmente sustituido, alquenciloxi opcionalmente sustituido, halógeno, hidroxilo, mercapto, o amino opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(ii) El compuesto de acuerdo con (i), donde R¹ es alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente A" que consiste en amino opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido, o

un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente B" que consiste en alquiloxycarbonilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, y ciano, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(III) El compuesto de acuerdo con (i) o (ii), donde R¹ es alquilo sustituido con amino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente C" que consiste en alquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquiloxycarbonilo, cicloalquilo, aminocarbonilalquilo opcionalmente sustituido, aminocarboniloxialquilo opcionalmente sustituido, alquiloalquilo, y aminoalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, o

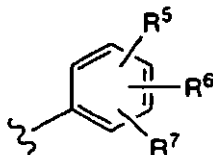
alquilo sustituido con un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente D" que consiste en oxo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, alquiloxycarbonilo, alquilo opcionalmente sustituido con ciano o alquilo, ciano, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alquencilcarbonilo, y alquilsulfonilalquilcarbonilo, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(iv) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (i) a (III), donde uno de R³ y R⁴ es un átomo de hidrógeno, y el otro es un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o alquenciloxi opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(v) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (i) a (iv), donde X es -NH-, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(vi) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (i) a (v), donde A es un grupo representado por la fórmula:

40 Fórmula Química 22

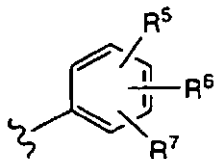


donde R³ es un átomo de hidrógeno o halógeno; R⁶ es halógeno o alquencilo, y R⁷ es un átomo de hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(vii) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (i) a (vi), donde A es un grupo representado por la fórmula:

45

Fórmula Química 23



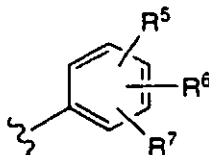
donde R^5 es alquiloxi opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente E" que consiste en carboxi, alquiloxicarbonilo, y aminocarbonilo opcionalmente sustituido,

- 5 alqueniiloxi opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente E", o alquiniiloxi opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente E"; R^6 es alquiniilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, o halógeno; y R^7 es un átomo de hidrógeno,

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

- 10 (VIII) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (i) a (vii), donde A es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 24



donde R^5 es un grupo representado por la fórmula: $-Y-R^8$ donde Y es alquileo que puede estar interrumpido con -O-;

- 15 R^8 es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F" que consiste en halógeno, carboxi, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquiloxi, alquiloxicarbonilo, y amino opcionalmente sustituido; piridilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F"; furilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F";
- 20 tienilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F"; tiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F"; o oxazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F"; R^6 es alquiniilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, o halógeno; y R^7 es un átomo de hidrógeno,

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

- 25 (ix) Una composición farmacéutica que contiene el compuesto como se ha definido en uno cualquiera de (i) a (VIII) como un ingrediente activo.
- (x) Una composición farmacéutica útil para tratar cáncer que contiene el compuesto como se ha definido en uno cualquiera de (i) a (VIII) como un ingrediente activo.
- 30 (xi) Un método para prevenir y/o tratar un cáncer, que comprende administrar el compuesto como se ha definido en uno cualquiera de (i) a (VIII), su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
- (xii) Uso del compuesto como se ha definido en uno cualquiera de (i) a (VIII), su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo para producir una composición para prevenir y/o tratar un cáncer.

- 35 Como se usa en este documento, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo, o yodo. Flúor, cloro, y bromo son preferibles.

Como se usa en este documento, el "alquilo" que se usa en solitario o junto con otro término incluye un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo,

40 etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonanilo, y n-decanilo. Los ejemplos preferibles incluyen alquilo C1-C10. Los ejemplos preferibles adicionales incluyen alquilo C1-C6. Los ejemplos más preferibles incluyen alquilo C1-C4.

Como se usa en este documento, el término "haloalquilo" que se usa en solitario o junto con otro término incluye el "alquilo" que está sustituido con el "halógeno" en 1 a 8 lugares, preferentemente de 1 a 5 lugares. Los ejemplos

45 incluyen trifluorometilo, triclorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, dicloroetilo, y tricloroetilo. Los ejemplos preferibles incluyen alquilo C1-C6 que está sustituido con el "halógeno" en 1 a 5 lugares. Particularmente, alquilo C1-C3 sustituido con el "halógeno" en 1 a 3 lugares es preferible. Los ejemplos más preferibles incluyen trifluorometilo.

Como se usa en este documento, el "alquilsulfonilo" incluye metilsulfonilo, etilsulfonilo, y propilsulfonilo. Los ejemplos preferibles incluyen alquil C1-C6 sulfonilo. Particularmente, alquil C1-C3 sulfonilo es preferible.

- 50 Como se usa en este documento, los ejemplos del "alquilsulfonilalquilo" incluyen metilsulfonilmetilo, metilsulfoniletilo, metilsulfonilpropilo, metilsulfonilbutilo, y metilsulfonilpropilo. Los ejemplos preferibles incluyen alquil C1-C6 sulfonil alquilo C1-C6. Particularmente, alquil C1-C3 sulfonil alquilo C1-C4 es preferible.

Como se usa en este documento, los ejemplos del "alquiloxi" incluyen metiloxi, etiloxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, terc-butiloxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi, n-nonaniloxi, y n-decaniloxi.

Los ejemplos preferibles incluyen alquil C1-C6 oxi. Particularmente, alquil C1-C3 oxi es preferible.

Como se usa en este documento, los ejemplos del "alquioxialquilo" incluyen metiloximetilo, metiloxietilo, metiloxipropilo, etiloximetilo, etiloxietilo, y etiloxipropilo. Los ejemplos preferibles incluyen alquil C1-C6 oxi alquilo C1-C6. Particularmente, alquil C1-C3 oxi alquilo C1-C4 es preferible.

5 Como se usa en este documento, los ejemplos del "alquioxycarbonilo" incluyen metiloxycarbonilo, etiloxycarbonilo, n-propiloxycarbonilo, isopropiloxycarbonilo, n-butiloxycarbonilo, t-butiloxycarbonilo, y n-pentiloxycarbonilo. Los ejemplos preferibles incluyen alquil C1-C6 oxycarbonilo. Particularmente, alquil C1-C3 oxycarbonilo es preferible.

10 Como se usa en este documento, los ejemplos del "alquilcarbonilo" incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, t-butilcarbonilo, y n-pentilcarbonilo. Los ejemplos preferibles incluyen alquil C1-C6 carbonilo. Particularmente, alquil C1-C3 carbonilo es preferible.

Como se usa en este documento, los ejemplos del "haloalquilo" incluyen trifluorometiloxi, triclorometiloxi, difluoroetiloxi, trifluoroetiloxi, dicloroetiloxi, y tricloroetiloxi. Los ejemplos preferibles incluyen halo alquil C1-C6 oxi. Particularmente, halo alquil C1-C3 oxi es preferible. Los ejemplos más preferibles incluyen trifluorometiloxi.

15 Como se usa en este documento, los ejemplos del "aminocarbonilalquilo" incluyen aminocarbonilmetilo, aminocarboniletilo, aminocarbonilpropilo, y aminocarbonilbutilo. Los ejemplos preferibles incluyen aminocarbonil alquilo C1-C6. Particularmente, aminocarbonil alquilo C1-C3 es preferible.

Como se usa en este documento, los ejemplos del "aminocarbonilalquilo" incluyen aminocarbonilmetiloxi, aminocarboniletiloxi, aminocarbonilpropiloxi, y aminocarbonilbutiloxi. Los ejemplos preferibles incluyen aminocarbonil alquil C1-C6 oxi. Particularmente, aminocarbonil alquil C1-C3 oxi es preferible.

20 Como se usa en este documento, los ejemplos del "hidroxialquilo" incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, e hidroxibutilo. Los ejemplos preferibles incluyen hidroxi alquilo C1-C6. Particularmente, hidroxi alquilo C1-C3 es preferible. Como se usa en este documento, los ejemplos del "alquiltio" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, y butiltio. Los ejemplos preferibles incluyen alquil C1-C6 tio. Particularmente, alquil C1-C3 tio es preferible.

25 Como se usa en este documento, el "alquileo" que se usa en solitario o junto con otro término incluye un grupo hidrocarburo lineal o ramificado divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metileno, etileno, propileno, y butileno. Los ejemplos preferibles incluyen alquileo C1-C3. Particularmente, alquileo C1-C2 es preferible.

30 El "alquileo que puede estar interrumpido con -O- o -N(R¹¹)-" en Z incluye -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-N(R¹¹)-, -N(R¹¹)-CH₂-, -(CH₂)₂-O-, -O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-N(R¹¹)-, y -N(R¹¹)-(CH₂)₂-. Particularmente, -O-CH₂-, -N(R¹¹)-CH₂-, -O-(CH₂)₂-, y -N(R¹¹)-(CH₂)₂- son preferibles.

El "alquileo que puede estar interrumpido con -O-, -S-, o -N(R¹²)-" en X incluye -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-S-, -S-CH₂-, -CH₂-N(R¹²)-, -N(R¹²)-CH₂-, -(CH₂)₂-O-, -O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-, -S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-N(R¹²)-, y -N(R¹²)-(CH₂)₂-.

35 El "alquileo que puede estar interrumpido con -O-, -S-, o -N(R⁹)-" en Y incluye -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-S-, -S-CH₂-, -CH₂-N(R⁹)-, -N(R⁹)-CH₂-, -(CH₂)₂-O-, -O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-, -S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-N(R⁹)-, -N(R⁹)-(CH₂)₂-, y -O-CH(CH₃)-. Como se usa en este documento, el "cicloalquilo" que se usa en solitario o junto con otro término incluye cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los ejemplos preferibles incluyen cicloalquilo C5-C6.

40 Como se usa en este documento, el "alqueno" incluye un hidrocarburo lineal o ramificado monovalente que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y que tiene 1 o 2 o más dobles enlaces. El alqueno puede tener un triple enlace en una cadena. Los ejemplos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, y diversos isómeros de butenilo. Los ejemplos preferibles incluyen alqueno C2-C6. Los ejemplos preferibles adicionales incluyen alqueno C2-C4.

45 Como se usa en este documento, ejemplos del "alquenoiloxi" incluyen viniloxi, aliloxi, 1-propeniloxi, 2-propeniloxi, y diversos buteniloxis. Los ejemplos preferibles incluyen alquenoiloxi C2-C6. Particularmente, alquenoiloxi C2-C4 es preferible.

Como se usa en este documento, los ejemplos del "alquenoiloxycarbonilo" incluyen viniloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, 1-propeniloxycarbonilo, 2-propeniloxycarbonilo, y diversos buteniloxycarbonilos. Los ejemplos preferibles incluyen alquenoiloxi C2-C6 carbonilo. Particularmente, alquenoiloxi C2-C4 carbonilo es preferible.

50 Como se usa en este documento, el "alquino" incluye un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y que tiene 1 o 2 o más triples enlaces. Los ejemplos incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, y diversos isómeros de pentinilo. Los ejemplos preferibles incluyen alquino C2-C6. Los ejemplos preferibles adicionales incluyen alquino C2-C4.

55 Como se usa en este documento, los ejemplos del "alquinoiloxi" incluyen etiniloxi, propiniloxi, butiniloxi, y pentiniloxi. Los ejemplos preferibles incluyen alquinoiloxi C2-C6. Particularmente, alquinoiloxi C2-C4 es preferible.

Como se usa en este documento, el "arilo" que se usa en solitario o junto con otro término incluye un hidrocarburo aromático monocíclico o cíclico condensado. Los ejemplos incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y antrilo. Fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo son preferibles. Particularmente, fenilo es preferible.

60 Como se usa en este documento, el "aralquilo" incluye el "alquilo" sustituido con uno o dos o más "arilo", y estos pueden estar sustituidos en todas las posiciones posibles. Los ejemplos incluyen bencilo, feniletilo (por ejemplo, 2-feniletilo, etc.), fenilpropilo (por ejemplo, 3-fenilpropilo, etc.), naftilmetilo (por ejemplo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, etc.), y antrilmetilo (por ejemplo, 9-antrilmetilo, etc.). Los ejemplos preferibles incluyen bencilo, y feniletilo.

65 Como se usa en este documento, los ejemplos del "aralquiloiloxi" incluyen benciloxi, feniletiloxi (por ejemplo, 2-feniletiloxi, etc.), fenil-propiloxi (por ejemplo, 3-fenilpropiloxi, etc.), naftilmetiloxi (por ejemplo, 1-naftilmetilo, 2-

naftilmetiloxi, etc.), antrilmetiloxi (por ejemplo, 9-antrilmetiloxi, etc.). Los ejemplos preferibles incluyen benciloxi, y feniletiloxi. Como se usa en este documento, los ejemplos del "aralquilocarbonilo" incluyen benciloxicarbonilo, feniletiloxicarbonilo (por ejemplo, 2-feniletiloxicarbonilo, etc.), fenilpropiloxicarbonilo (por ejemplo, 3-fenilpropiloxicarbonilo, etc.), naftilmetiloxicarbonilo (por ejemplo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetiloxicarbonilo, etc.), antrilmetiloxicarbonilo (por ejemplo, 9-antrilmetiloxicarbonilo, etc.). Los ejemplos preferibles incluyen benciloxicarbonilo, y feniletiloxicarbonilo.

Como se usa en este documento, el término "grupo heterocíclico no aromático" que se usa en solitario o junto con otro término incluye un anillo de 5 a 7 miembros no aromático que contiene uno o más seleccionados arbitrariamente de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno en un anillo, y un grupo obtenido a partir de un anillo en el que otro del uno o más "grupos heterocíclicos no aromáticos" o "heteroarilos" está condensado al mismo. Los ejemplos incluyen pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo), pirrolinilo (por ejemplo, 3-pirrolinilo), imidazolidinilo (por ejemplo, 2-imidazolidinilo), imidazolinilo (por ejemplo, imidazolinilo), pirazolidinilo (por ejemplo, 1-pirazolidinilo, 2-pirazolidinilo), pirazolinilo (por ejemplo, pirazolinilo), piperidilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidilo), piperazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo), indolinilo (por ejemplo, 1-indolinilo), isoindolinilo (por ejemplo, isoindolinilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolino, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo), tetrahidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, dioxolanilo, tetrahidrotienilo, dihidrotiopiranilo, tetrahidrotiofuranilo, decahidroisoquinolinilo, azepinilo, oxepinilo, dihidrooxepinilo, tetrahidrooxepinilo, oxepanilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2] piridilo, 2-oxa-5-aza-biciclo [2,2,1] hepta-5-ilo, y hexahidropirazil [2,1-b] [1,3] ozadin-8-ilo. Como el "grupo heterocíclico no aromático" en R¹⁹, pirrodilililo (por ejemplo, 1-pirrodilililo, 2-pirrodilililo), piperidilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidilo), piperazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolino, 3-morfolinilo), y tetrahidrofuranilo son preferibles.

Como se usa en este documento, una expresión "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático" que se usa en solitario, o junto con otro término incluye un anillo de 4 a 7 miembros no aromático que contiene al menos un átomo de nitrógeno en un anillo y, además opcionalmente, que contiene uno o más átomos seleccionados arbitrariamente entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en un anillo, o un grupo obtenido a partir de un anillo en el que dos o más de ellos están condensados. Los ejemplos incluyen azetidino (por ejemplo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino), pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), pirrolinilo (por ejemplo, 3-pirrolinilo), imidazolidinilo (por ejemplo, 2-imidazolidinilo), imidazolinilo (por ejemplo, imidazolinilo), pirazolidinilo (por ejemplo, 1-pirazolidinilo, 2-pirazolidinilo), pirazolinilo (por ejemplo, pirazolinilo), piperidilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo), piperazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo), indolinilo (por ejemplo, 1-indolinilo), isoindolinilo (por ejemplo, isoindolinilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolino, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo), 1,4-tiazinilo (por ejemplo, 1,4-tiazin-1-ilo, 1,4-tiazin-2-ilo), tiomorfolinilo (por ejemplo, 1-tiomorfolinilo, 2-tiomorfolinilo), decahidroisoquinolilo (por ejemplo, 2-decahidroisoquinolilo), azepinilo (por ejemplo, 1-azepinilo), diazepinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno piridilo, 2-oxa-5-aza-biciclo [2,2,1] hept-5-ilo, y hexahidropirazil [2,1-b] [1,3] oxazin-8-ilo. Como el "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático" en R¹ y R¹⁷, azetidino (por ejemplo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino), pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), y piperidilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo) son preferibles.

Como el "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático" en W¹, azetidino (por ejemplo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino), pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), piperidilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo), piperazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo), y morfolinilo (por ejemplo, morfolino, 3-morfolinilo) son preferibles.

Como el "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático" en el grupo sustituyente A, pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), piperidilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo), piperazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolino, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo), tiomorfolinilo (por ejemplo, 1-tiomorfolinilo, 2-tiomorfolinilo), decahidroisoquinolilo (por ejemplo, 2-decahidroisoquinolilo), azepinilo (por ejemplo, 1-azepinilo), diazepinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno piridilo, 2-oxa-5-aza-biciclo [2,2,1] hept-5-ilo, y hexahidropirazil [2,1-b] [1,3] oxazin-8-ilo son preferibles.

Como se usa en este documento, el "heteroarilo" que se usa en solitario, o junto con otro término incluye un grupo aromático de 5 a 6 miembros que contiene uno o más seleccionados arbitrariamente de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en un anillo. Este puede estar condensado con el "cicloalquilo", el "arilo", el "grupo heterocíclico no aromático", u otro heteroarilo en todas las posiciones posibles. Cuando el heteroarilo es cualquiera de un monociclo y un ciclo condensado, puede unirse en todas las posiciones posibles. Los ejemplos incluyen pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), imidazolilo (por ejemplo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo), isooxazolilo (por ejemplo, 3-isooxazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 5-tiazolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), triazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), indolidinilo (por ejemplo, 2-indolidinilo, 6-indolidinilo), isoindolilo (por ejemplo, 2-isoindolilo), indolilo (por ejemplo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo), indazolilo (por ejemplo, 3-indazolilo), purinilo (por ejemplo, 8-purinilo), quinolizinilo (por ejemplo, 2-quinolizinilo), isoquinolilo (por ejemplo, 3-isoquinolilo), quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 5-quinolilo), ftalazinilo (por ejemplo, 1-ftalazinilo), naftiridinilo (por ejemplo, 2-naftiridinilo), quinolanilo (por ejemplo, 2-quinolanilo), quinazolinilo (por ejemplo, 2-quinazolinilo), cinnolinilo (por ejemplo, 3-cinnolinilo), pteridinilo (por ejemplo, 2-pteridinilo), carbazolilo (por ejemplo, 2-carbazolilo, 4-carbazolilo),

fenantridinilo (por ejemplo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo), acridinilo (por ejemplo, 1-acridinilo, 2-acridinilo), dibenzofuranilo (por ejemplo, 1-dibenzofuranilo, 2-dibenzofuranilo), benzoimidazolilo (por ejemplo, 2-benzoimidazolilo), benzoisooxazolilo (por ejemplo, 3-benzoisooxazolilo), benzooxazolilo (por ejemplo, 2-benzooxazolilo), benzooxadiazolilo (por ejemplo, 4-benzooxadiazolilo), benzoisotiazolilo (por ejemplo, 3-benzoisotiazolilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo), benzofurilo (por ejemplo, 3-benzofurilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzotienilo), 4,5-dihidronafto [1,2-d] tiazolilo, 4H-cromeno [4,3-d] tiazolilo, 4H-tiocromeno [4,3-d] tiazolilo, 4,5-dihidrotiazolo [5,4-c] quinolilo, 8H-indeno [1,2-d] tiazolilo, y 5,6-dihidro-4H-3-tia-1-aza-benzo [e] azuleno.

Como el "heteroarilo" en R^2 , piridilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, y triazolilo son preferibles. Los ejemplos preferibles adicionales incluyen piridilo, furilo, tienilo, triazolilo.

Como el "heteroarilo" en R^8 , piridilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, y triazolilo son preferibles. Los ejemplos preferibles adicionales incluyen piridilo, furilo, tienilo, y tiazolilo.

Como el "heteroarilo" en R^{19} , piridilo, furilo, y tienilo son preferibles.

Como el "heteroarilo" en W^1 , pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, y tetrazolilo son preferibles.

Como se usa en este documento, el "heteroarilalquilo" incluye el "alquilo" en el que uno o dos o más del "heteroarilo" están reemplazados en una posición arbitraria del mismo, y estos pueden estar sustituidos en todas las posiciones posibles. Los ejemplos incluyen tienilmetilo (por ejemplo, 2-tienilmetilo), tieniletilo (por ejemplo, 2-(tiofen-2-il)etilo), furilmetilo (por ejemplo, 2-furilmetilo), furiletilo (por ejemplo, 2-(furan-2-il)etilo), pirrolilmetilo (por ejemplo, 2-pirrolilmetilo), pirroliletilo (por ejemplo, 2-(pirrol-2-il)etilo), imidazolilmetilo (por ejemplo, 2-imidazolilmetilo, 4-imidazolilmetilo), imidazoliletilo (por ejemplo, 2-(imidazol-2-il)etilo), pirazolilmetilo (por ejemplo, 3-pirazolil-metilo), pirazoliletilo (por ejemplo, 2-(pirazol-3-il)etilo), tiazolilmetilo (por ejemplo, 2-tiazolilmetilo), tiazoliletilo (por ejemplo, 2-(tiazol-2-il) etilo), isotiazolilmetilo (por ejemplo, 3-isotiazolilmetilo), isooxazolilmetilo (por ejemplo, 3-isooxazolilmetilo), oxazolilmetilo (por ejemplo, 2-oxazolilmetilo), oxazoliletilo (por ejemplo, 2-(oxazol-2-il) etilo), piridilmetilo (por ejemplo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo), y piridiletilo (por ejemplo, 2-piridiletilo).

Como se usa en este documento, el término "acilo" que se usa en solitario, o junto con otro término incluye alquilcarbonilo en el que una parte alquilo es el "alquilo", haloalquilcarbonilo en el que una parte haloalquilo es el "haloalquilo", alquenilcarbonilo en el que una parte alqueno es el "alqueno", aralquilcarbonilo en el que una parte aralquilo es el "aralquilo", y arilcarbonilo en el que una parte arilo es el "arilo". Los ejemplos incluyen acetilo, propionilo, butiroilo, trifluorometilcarbonilo, vinilcarbonilo, fenilacetilo, y benzoilo. The "alquilo", el "alqueno" y el "arilo" puede estar sustituido con cada sustituyente descrito a continuación.

Como el "acilo" en R^{10} y R^{11} , acetilo, benzoilo, y fenilacetilo son preferibles.

Como el "acilo" en R^{12} y R^{13} , acetilo, benzoilo, y fenilacetilo son preferibles.

Como el "acilo" en R^9 , acetilo, benzoilo, y fenilacetilo son preferibles.

Como se usa en este documento, los ejemplos del "aciloxi" incluyen acetiloxi, propioniloxi, y benzoiloxi.

Como se usa en este documento, la expresión "amino opcionalmente sustituido" que se usa en solitario, o junto con otro término incluye amino opcionalmente sustituido con el "alquilo" opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente A, el "haloalquilo", el "alqueno", el "alquino", el "alquilsulfonilo", el "alquilsulfonilalquilo", el "alquiloxycarbonilo", el "aminocarboniloxialquilo", el "alquiloxi", el "alquiloxialquilo" opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente A, el "cicloalquilo" opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente A, el "arilo" opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente G que consiste en alquilo, alqueno, y aralquilo, el "aralquilo", el "heteroarilo", el "heteroarilalquilo", el "acilo", el "aminocarbonilalquilo" opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente G, el "aminoalquilcarbonilo" opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente G, "alqueniloxycarbonilo" en el que una parte alquenilo es el "alquenilo", y "aralquiloxycarbonilo" en el que una parte aralquilo es el "aralquilo" en uno o dos lugares. Los ejemplos incluyen amino, metilamino, dimetilamino, etilmetilamino, dietilamino, etilmetilamino, diisopropilamino, bencilamino, acetilamino, trifluorometilcarbonilo, benzilamino, metiloxycarbonilamino, etiloxycarbonilamino, n-propiloxycarbonilamino, isopropiloxycarbonilamino, n-butiloxi, isobutiloxycarbonilamino, sec-butiloxycarbonilamino, terc-butiloxycarbonilamino, aliloxycarbonilamino, benciloxycarbonilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino.

Como un sustituyente del "amino opcionalmente sustituido" en R^3 y R^4 , alquilo, acilo, y similares son preferibles. Como un sustituyente del "amino opcionalmente sustituido" en R^6 y R^7 , alquilo y similares son preferibles.

Como un sustituyente del "amino opcionalmente sustituido" y el "aminocarbonilo opcionalmente sustituido" en grupo sustituyente A, alquilo, alqueno, alquino, arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente I, aralquilo, alquiloxi, hidroxialquilo, hidroxialquiloxialquilo, haloalquilo, aminoalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo(s), alquilsulfonilo, alquil-sulfonilalquilo, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno o alquiloxi, alquiloxycarbonilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente I, carboxialquilo, aminocarbonilalquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente G, aminocarboniloxialquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente G, alquiloxialquilo, alquilalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo, alquilsulfonil (alquil) aminoalquilo, alquiloxycarbonilalquilo, alquil (hidroxi) alquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, aminoalquilcarbonilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente G, heteroarilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente G, heteroarilalquilo, hidroxialquiloxialquilo, un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido

con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente I, y un alquilo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente I.

En este documento, como un sustituyente en el "aminocarbonilo opcionalmente sustituido", alquilo, alquenilo, aralquilo, y similares son preferibles. Particularmente, alquilo es preferible.

5 Como un sustituyente en el "aminocarbonilo opcionalmente sustituido" en un grupo sustituyente B, alquilo, alquenilo, aralquilo, y similares son preferibles.

Como un sustituyente en el "aminocarbonilo opcionalmente sustituido" en un grupo sustituyente D, alquilo, alquenilo, aralquilo, y similares son preferibles.

10 Como un sustituyente en el "aminocarbonilo opcionalmente sustituido" en un grupo sustituyente E, alquilo, alquenilo, aralquilo, y similares son preferibles.

Como un sustituyente en el "aminocarbonilo opcionalmente sustituido" en un grupo sustituyente H, alquilo, alquenilo, aralquilo, y similares son preferibles.

En este documento, como un sustituyente en el "aminocarbonilalquilo opcionalmente sustituido", alquilo, alquenilalquilo, y similares son preferibles. Particularmente, alquilo es preferible.

15 Como un sustituyente en el "aminocarbonilalquilo opcionalmente sustituido" en un grupo sustituyente C, alquilalquenilo, aralquilo, y similares son preferibles.

En este documento, como un sustituyente en el "aminocarboniloxialquilo opcionalmente sustituido", alquilo, alquenilo, aralquilo, y similares son preferibles. Particularmente, alquilo es preferible.

20 Como un sustituyente en el "aminocarboniloxialquilo opcionalmente sustituido" en un grupo sustituyente C, alquilo, alquenilo, aralquilo, y similares son preferibles.

En este documento, como un sustituyente en el "aminoalquilcarbonilo opcionalmente sustituido", alquilo, alquenilo, aralquilo, y similares son preferibles. Particularmente, alquilo es preferible.

Como un sustituyente en el "aminoalquilcarbonilo opcionalmente sustituido" en un grupo sustituyente C, alquilo, alquenilo, aralquilo, y similares son preferibles.

25 En este documento, la expresión "ureido opcionalmente sustituido" incluye ureido opcionalmente sustituido con el "alquilo", el "cicloalquilo", el "arilo", el "aralquilo", el "heteroarilo", el "heteroarilalquilo", el "acilo", cianoalquilo, o alquiloxialquilo en uno o dos o más lugares.

En este documento, la expresión "guanidino opcionalmente sustituido" incluye guanidino opcionalmente sustituido con el "alquilo", el "cicloalquilo", el "arilo", el "aralquilo", el "heteroarilo", el "heteroarilalquilo", el "acilo", ciano, cianoalquilo, o alquiloxialquilo en uno o dos o más lugares.

En este documento, los ejemplos de un sustituyente en el "alquilo opcionalmente sustituido" incluyen amino opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido, carbonilo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido, alquilo, alquiloxi, ciano, alquilsulfonilo, cicloalquilo, alquenilo, heteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, mercapto, alquiltio, halógeno, nitro, carboxi, alquiloxiacarbonilo, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, alquilcarboniloxi, carbamoiloxi, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilalquiloxi, acilo, aciloxi, ariloxi, aralquilo, aralquiloxi, guanidino opcionalmente sustituido, un grupo azo, y ureido opcionalmente sustituido. Estos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes en todas las posiciones posibles.

40 Como un sustituyente en el "alquilo opcionalmente sustituido" en R^1 , R^{17} y R^{19} , un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente A, alquiloxi, ciano, halógeno, heteroarilo, y similares son preferibles. Particularmente, amino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente C, y un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente D son preferibles.

45 Como un sustituyente del "alquilo opcionalmente sustituido" en R^2 , un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente A, alquiloxi, alquilcarbonilo, y halógeno son preferibles. Particularmente, hidroxilo, alquiloxi, y halógeno son preferibles. Como un sustituyente del "alquilo opcionalmente sustituido" en R^3 y R^4 , alquiloxi, alquiloxiacarbonilo, aminocarbonilo, ciano, y similares son preferibles.

50 Como un sustituyente del "alquilo opcionalmente sustituido" en R^6 y R^7 , alquiloxi, alquiloxiacarbonilo, aminocarbonilo, ciano, hidroxilo, y similares son preferibles.

Como un sustituyente del "alquilo opcionalmente sustituido" en R^{18} , hidroxilo, alquiloxi, halógeno, ciano, y similares son preferibles. Como un sustituyente del "alquilo opcionalmente sustituido" en R^{20} , hidroxilo, alquiloxi, halógeno, ciano, y similares son preferibles.

55 En este documento, los ejemplos de un sustituyente en el "alquenilo opcionalmente sustituido" y el "alquinilo opcionalmente sustituido" incluyen amino opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido, cicloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, mercapto, alquiltio, halógeno, nitro, ciano, carboxi, alquiloxiacarbonilo, haloalquilo, haloalquiloxi, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, acilo, aciloxi, arilo, ariloxi, aralquilo, aralquiloxi, alquilsulfonilo, guanidino, un grupo azo, ureido opcionalmente sustituido, y similares. Estos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes en todas las posiciones posibles.

60 Como un sustituyente del "alquenilo opcionalmente sustituido" en R^1 y R^{17} , un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente A es preferible. En particular, amino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente C, y un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente D son preferibles.

65 Como un sustituyente del "alquenilo opcionalmente sustituido" y el "alquinilo opcionalmente sustituido" en R^2 , un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente A, cicloalquilo, alquiloxi, y halógeno son preferibles.

Particularmente, hidroxilo, cicloalquilo, alquilo, y halógeno son preferibles.

Como un sustituyente del "alqueno opcionalmente sustituido" y el "alquino opcionalmente sustituido" en R³ y R⁴, alquilo, alquiloalquilo, aminocarbonilo, alquilo opcionalmente sustituido con ciano y similares, alquilo, alquiloalquilo, aminocarbonilo, alquiloalquilo opcionalmente sustituido con ciano y similares, y

5 aminocarbonilo opcionalmente sustituido, y similares son preferibles.

Como un sustituyente del "alqueno opcionalmente sustituido" y el "alquino opcionalmente sustituido" en R⁶ y R⁷, alquilo, alquiloalquilo, aminocarbonilo, alquilo opcionalmente sustituido con ciano y similares, alquilo, alquiloalquilo, aminocarbonilo, alquiloalquilo opcionalmente sustituido con ciano y similares, y

aminocarbonilo opcionalmente sustituido, y similares son preferibles.

10 Como un sustituyente del "alqueno opcionalmente sustituido" y el "alquino opcionalmente sustituido" en R¹⁸, hidroxilo, alquilo, halógeno, ciano, y similares son preferibles.

Como un sustituyente del "alqueno opcionalmente sustituido" y el "alquino opcionalmente sustituido" en R²⁰, hidroxilo, alquilo, halógeno, ciano, y similares son preferibles.

15 En este documento, los ejemplos de un sustituyente en el "cicloalquilo opcionalmente sustituido" incluyen alquiloalquilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente G, ciano, alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente M que consiste en ciano, hidroxilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquiloalquilo, y alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquiloalquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alquilo, mercapto, alquilo, halógeno, nitro, carboxilo, haloalquilo, haloalquilo, acilo, acilo, arilo, arilo (por ejemplo, fenilo), aralquilo, aralquilo (por ejemplo, bencilo), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático, alquilcarbonilamino, aminocarbonilo, amino, oxo, guanidino, un grupo azo, y ureido opcionalmente sustituido.

Como un sustituyente del "cicloalquilo opcionalmente sustituido" en el grupo sustituyente C, con sustituyentes ejemplificados en el grupo sustituyente I son preferibles.

25 En este documento, los ejemplos de un sustituyente del "alquilo opcionalmente sustituido", el "alqueno opcionalmente sustituido", y el "alquino opcionalmente sustituido" incluyen cicloalquilo, alqueno, hidroxilo, alquilo, mercapto, alquilo, halógeno, nitro, ciano, carboxilo, alquiloalquilo, haloalquilo, haloalquilo, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, acilo, acilo, un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido, arilo, aralquilo, alquilsulfonilo, guanidino, un grupo azo, y ureido opcionalmente sustituido. Estos pueden estar reemplazados en uno o más lugares de todas las posiciones posibles. Los ejemplos preferibles incluyen halógeno.

Como un sustituyente del "alquilo opcionalmente sustituido" y el "alqueno opcionalmente sustituido" en R³ y R⁴, alquilo, amino opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente D, ciano, y similares son preferibles.

35 Como un sustituyente del "alquilo opcionalmente sustituido", el "alqueno opcionalmente sustituido", y el "alquino opcionalmente sustituido" en R⁵, un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente E es preferible. Como un sustituyente del "alquilo opcionalmente sustituido", el "alqueno opcionalmente sustituido", y el "alqueno opcionalmente sustituido" en R⁶ y R⁷, alquilo, ciano, alquiloalquilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, y similares son preferibles.

40 En este documento, los ejemplos de un sustituyente en el "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" incluyen alquiloalquilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente G, ciano, alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente M que consiste en ciano, hidroxilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquiloalquilo y alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquiloalquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alquilo, mercapto, alquilo, halógeno, nitro, carboxilo, haloalquilo, haloalquilo, acilo, acilo, arilo, arilo (por ejemplo, fenilo), aralquilo, aralquilo (por ejemplo, bencilo), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático, alquilcarbonilamino, aminocarbonilo, amino, oxo, guanidino, un grupo azo, y ureido opcionalmente sustituido.

50 En este documento, los ejemplos de un sustituyente en el "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido" incluyen alquiloalquilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente G, ciano, alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente M que consiste en ciano, hidroxilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquiloalquilo, y alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquiloalquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alquilo, mercapto, alquilo, halógeno, nitro, carboxilo, haloalquilo, haloalquilo, acilo, acilo, arilo, arilo (por ejemplo, fenilo), aralquilo, aralquilo (por ejemplo, bencilo), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático, alquilcarbonilamino, aminocarbonilo, amino opcionalmente sustituido, oxo, guanidino, un grupo azo, y ureido opcionalmente sustituido. Como un sustituyente del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido" en R¹ y R¹⁷, alquilo, alquiloalquilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente G, ciano, oxo, amino, carboxilo, hidroxilalquilo, cianoalquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alquenoalquilo, alquilsulfonilalquiloalquilo, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, carboxilalquilo, alquiloalquilo, y similares son preferibles. Particularmente, los sustituyentes ejemplificados en el grupo sustituyente B son preferibles.

Como un sustituyente del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido" en W¹, alquilo, alquiloalquilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, ciano, hidroxilalquilo, cianoalquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alquenoalquilo, alquilsulfonilalquiloalquilo, y similares son preferibles. Particularmente, los sustituyentes ejemplificados en el grupo sustituyente J son preferibles.

Como un sustituyente del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido" y el "carbonilo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido" en el grupo sustituyente A, un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente D es preferible.

En este documento, los ejemplos de un sustituyente en el "arilo opcionalmente sustituido", el "fenilo opcionalmente sustituido", el "heteroarilo opcionalmente sustituido", el "piridilo opcionalmente sustituido", el "furilo opcionalmente sustituido", el "tienilo opcionalmente sustituido", el "tiazolilo opcionalmente sustituido", el "oxazolilo opcionalmente sustituido", el "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido", el "alquilo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido", el "cicloalquilo opcionalmente sustituido", el "aralquilo opcionalmente sustituido" y el "heteroarilalquilo opcionalmente sustituido" incluyen alquilo opcionalmente sustituido (como un sustituyente, halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, carboxilo, alquiloxilo, alquinoxicarbonilo, acilo, etc.), cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxi, alquiloxilo, aralquiloxilo, mercapto, alquilio, halógeno, nitrógeno, ciano, carboxilo, alquinoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, haloalquilo, haloalquiloxilo, amino opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, acilo, alcoxilo, arilo opcionalmente sustituido (como un sustituyente, halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, carboxilo, alquiloxilo, alquinoxicarbonilo, acilo, etc.), heteroarilo opcionalmente sustituido (como un sustituyente, halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, carboxilo, alquiloxilo, alquinoxicarbonilo, acilo, etc.), un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido (como un sustituyente, halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, carboxilo, alquiloxilo, alquinoxicarbonilo, acilo, etc.), aralquilo opcionalmente sustituido (como un sustituyente, halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, carboxilo, alquiloxilo, alquinoxicarbonilo, acilo, etc.), alquilsulfonilo, guanidino, un grupo azo, -N = N- (fenilo opcionalmente sustituido), y ureido opcionalmente sustituido. Estos pueden estar reemplazados en una o más de todas las posiciones posibles.

Como un sustituyente del "arilo opcionalmente sustituido" en R¹, los sustituyentes ejemplificados en el grupo sustituyente 1 son preferibles.

25 Como un sustituyente del "arilo opcionalmente sustituido" y el "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R², alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o amino opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, halógeno, y similares son preferibles. Particularmente, alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o amino opcionalmente sustituido es preferible.

Como un sustituyente del "arilo opcionalmente sustituido", el "heteroarilo opcionalmente sustituido", y el "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" en R⁸, alquilocarbonilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, ciano, halógeno, alquilo, alquiloxi, alquiltio, haloalquilo, y similares son preferibles. Particularmente, los sustituyentes ejemplificados en el grupo sustituyente F son preferibles.

Como un sustituyente del "arilo opcionalmente sustituido" y el "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R¹⁹, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, ciano, cianoalquilo, hidroxialquilo, aminocarbonilalquilo, y similares son preferibles. Particularmente, los sustituyentes ejemplificados en el grupo sustituyente I son preferibles.

35 Como un sustituyente del "heteroarilo opcionalmente sustituido" en W¹, alquilo, hidroxilo, alquilo, y similares son preferibles. Particularmente, los sustituyentes ejemplificados en el grupo sustituyente J son preferibles.

Como un sustituyente del "arilo opcionalmente sustituido", el "heteroarilo opcionalmente sustituido", el "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" y el "alquilo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" en un grupo sustituyente C, los sustituyentes ejemplificados en el grupo sustituyente I son preferibles.

En este documento, la "composición farmacéutica útil para tratar cáncer" y el "agente terapéutico para un cáncer" incluyen agentes terapéuticos para tumor cerebral (por ejemplo, glioblastoma), cáncer de órganos del sistema urinario (por ejemplo, cáncer de vejiga, cáncer renal), cáncer genital (cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer uterino), tumor linfóide, cáncer del tracto digestivo (por ejemplo, cáncer de estómago, cáncer de intestino grueso),

cáncer de faringe, cáncer pulmonar (por ejemplo, cáncer pulmonar de células glandulares, cáncer pulmonar microcítico, cáncer pulmonar no microcítico), cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago y de glándula tiroidea. Particularmente, la composición se usa preferentemente como agente terapéutico para cáncer de mama, tumor cerebral, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer pulmonar, cáncer de páncreas, cáncer de intestino grueso y cáncer de cabeza y

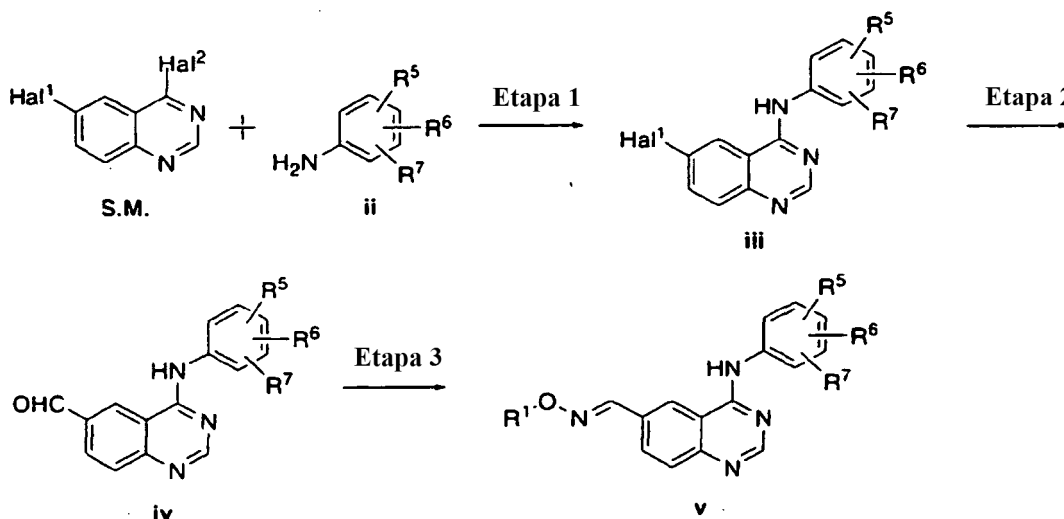
cuello. La presente invención incluye un método para tratar o prevenir un cáncer en un mamífero en el que es necesario tratar o prevenir un cáncer, y el método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula (I). Un cáncer que se trata preferentemente se selecciona de tumor cerebral (por ejemplo, glioblastoma), cáncer de órganos del sistema urinario (por ejemplo, cáncer de vejiga, cáncer renal), cáncer genital (cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer uterino), tumor linfóide, cáncer del tracto digestivo (por ejemplo, cáncer de estómago), cáncer de faringe, cáncer pulmonar (por ejemplo, cáncer pulmonar de células glandulares, cáncer pulmonar microcítico, cáncer pulmonar no microcítico), cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago y de glándula tiroidea. Más preferentemente es cáncer de mama, tumor cerebral, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer pulmonar, cáncer de páncreas, cáncer de intestino grueso y cáncer de cabeza y cuello.

Efecto de la invención

El presente compuesto tiene una excelente acción de inhibición de un receptor de EGF y HER2, y tiene elevada seguridad (tiene una actividad inhibidora de CYP reducida) y, por lo tanto, es útil como un medicamento, entre otros, uno terapéutico para un cáncer.

Mejor modo para realizar la invención

El presente compuesto (I) puede sintetizarse por cualquiera de los métodos A a E descritos a continuación. Como alternativa, puesto que un método para sintetizar un derivado de quinazolina se describe en los documentos WO 96/09294, WO 98/02434 y similares, el presente compuesto (I) puede sintetizarse también de acuerdo con esto. Cuando el compuesto tiene un grupo que influye sobre cada reacción, el grupo puede protegerse con un grupo protector adecuado, y puede desprotegerse en una fase adecuada. Además, cuando un material de partida, un reactivo, un intermedio, y un producto de reacción en cada etapa pueden formar una sal, la sal está incluida.

Método A**Fórmula Química 25**

donde cada Hal^1 y Hal^2 es independientemente halógeno; R^1 , R^5 , R^6 , y R^7 son como se han definido en (1).

Etapa 1

La primera etapa es una etapa de sintetizar un compuesto (III) haciendo reaccionar una materia prima de partida (S.M.) que puede sintetizarse de acuerdo con el método descrito en el documento WO 96/09294 o similares, o está disponible en el mercado, y un compuesto (ii) que puede sintetizarse de acuerdo con el método descrito en el documento WO 98/02434 o similares, o está disponible en el mercado. La materia prima de partida (S.M.) y el compuesto (ii) pueden hacerse reaccionar en un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo y similares a 20 °C hasta por debajo de la temperatura de reflujo, preferentemente a 60 °C hasta por debajo de la temperatura de reflujo, para obtener el compuesto (III).

Etapa 2

La segunda etapa es una etapa de inserción de monóxido de carbono en el compuesto (III) en presencia de un catalizador de paladio para obtener un compuesto (iv).

El compuesto (III) puede hacerse reaccionar de 50 °C a 150 °C, preferentemente de 70 °C a 90 °C en atmósfera de monóxido de carbono en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N'-dimetilimidazolidinona, dimetilsulfóxido y similares, en presencia de una fuente de hidrógeno tal como formiato sódico, hidruro de tributilestaño y similares, un catalizador de paladio tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio, acetato de paladio+trifenilfosfina y similares, y una base tal como trietilamina, di(isopropil)etilamina y similares para obtener el compuesto (iv).

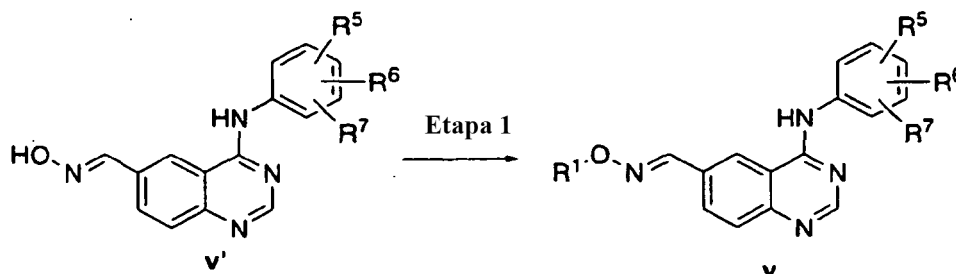
Etapa 3

La tercera etapa es una etapa de sintetizar un compuesto objetivo (v) haciendo reaccionar el compuesto (iv) y un compuesto representado por la fórmula: $\text{R}^1\text{-O-NH}_2$ donde R^1 es como se ha definido en (1).

La materia prima de partida (iv) y el compuesto representado por la fórmula: $\text{R}^1\text{-O-NH}_2$ donde R^1 es como se ha definido en (1) o una sal pueden hacerse reaccionar a 0 °C hasta por debajo de la temperatura de reflujo, preferentemente de 20 °C a 70 °C en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano, metanol y similares, o en un disolvente mixto de los mismos y agua, si fuera necesario, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares para obtener el compuesto (v).

Método B

Fórmula Química 26



5 donde R^1 , R^5 , R^6 , y R^7 , son como se han definido en (1).

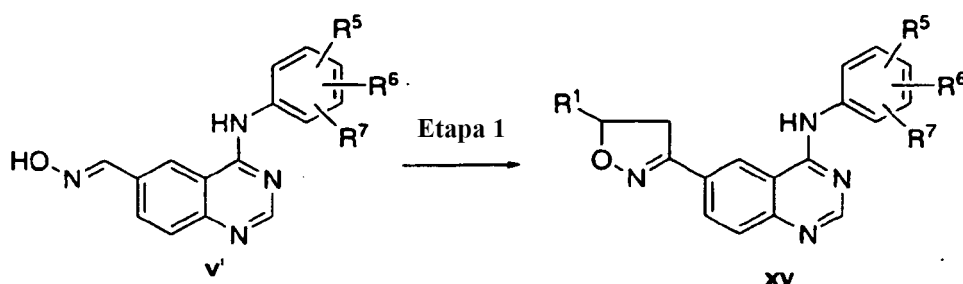
Etapa 1

10 La primera etapa es una etapa de sintetizar un compuesto objetivo (v) haciendo reaccionar un compuesto (v') obtenido haciendo reaccionar el compuesto (iv) obtenido en el Método A con hidroxilamina, y un compuesto representado por la fórmula: $R^1\text{-Hal}^3$ donde Hal^3 es halógeno; R^1 es como se ha definido en (1).

15 El compuesto (v') y el compuesto representado por la fórmula: $R^1\text{-Hal}^3$ donde Hal^3 es halógeno; R^1 es como se ha definido en (1) puede disolverse en un disolvente tal como N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilacetamida, N,N'-dimetilimidazolidinona, dimetilsulfóxido y similares, y hacerse reaccionar de 50 °C a 150 °C, preferentemente de 60 °C a 80 °C en presencia de una base tal como carbonato potásico, carbonato sódico, y similares para obtener el compuesto (v).

Método C

Fórmula Química 27



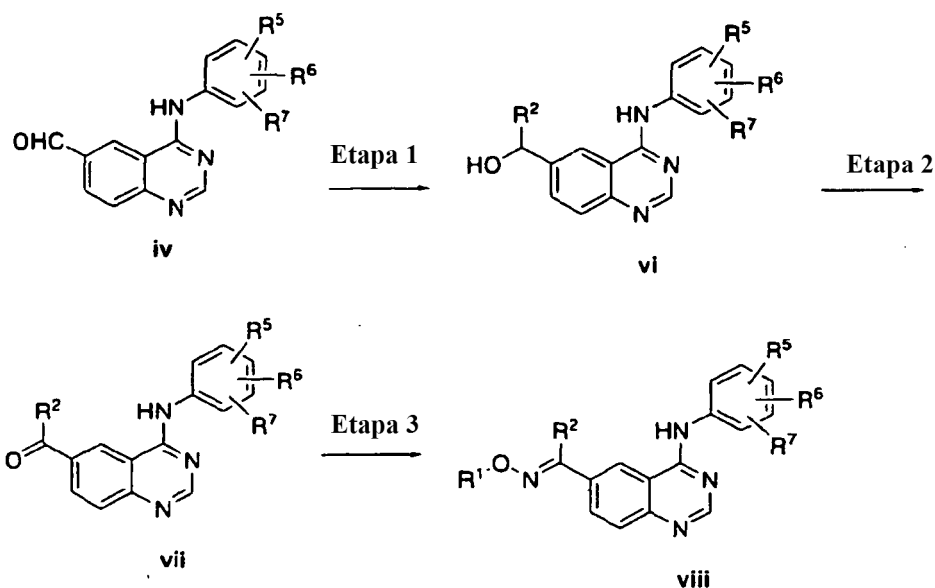
Donde R^1 , R^5 , R^6 , y R^7 son como se han definido en (1).

Etapa 1

25 La primera etapa es una etapa de sintetizar un compuesto objetivo (xv) haciendo reaccionar un compuesto (v') obtenido haciendo reaccionar el compuesto (iv) obtenido en el Método A con hidroxilamina, y un compuesto representado por la fórmula: $R^1\text{-CH=CH}_2$ donde R^1 es como se ha definido en (1). El compuesto (xv) puede obtenerse disolviendo el compuesto (v') en un disolvente tal como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y similares, y haciéndolo reaccionar con un agente oxidante basado en cloro tal como N-clorosuccinimida, N-clorofthalimida y similares de 20 °C a 100 °C, preferentemente de 50 °C a 60 °C en presencia de una cantidad catalítica de una base tal como piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares, posteriormente, añadiendo un compuesto representado por la fórmula: $R^1\text{-CH=CH}_2$ donde R^1 es como se ha definido en (1), y una base tal como trietilamina, di(isopropil)etilamina y similares, y haciéndolos reaccionar a de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 10 °C a 30 °C.

Método D

Fórmula Química 28



5 Donde R¹, R², R⁵, R⁶, y R⁷ son como se han definido en (1)

Etapa 1

10 La primera etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (iv) obtenido en el Método A con un reactivo representado por la fórmula: R²MgHal⁴ o R²Li donde Hal⁴ es halógeno; R² es como se ha definido en (1) para obtener un compuesto (vi).

El compuesto (vi) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (iv) y el reactivo representado por la fórmula: R²MgHal⁴ o R²-Li donde Hal⁴ es halógeno; R² es como se ha definido en (1) de -100 °C a 50 °C, preferentemente de -78 °C a 10 °C en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, n-hexano y similares.

Etapa 2

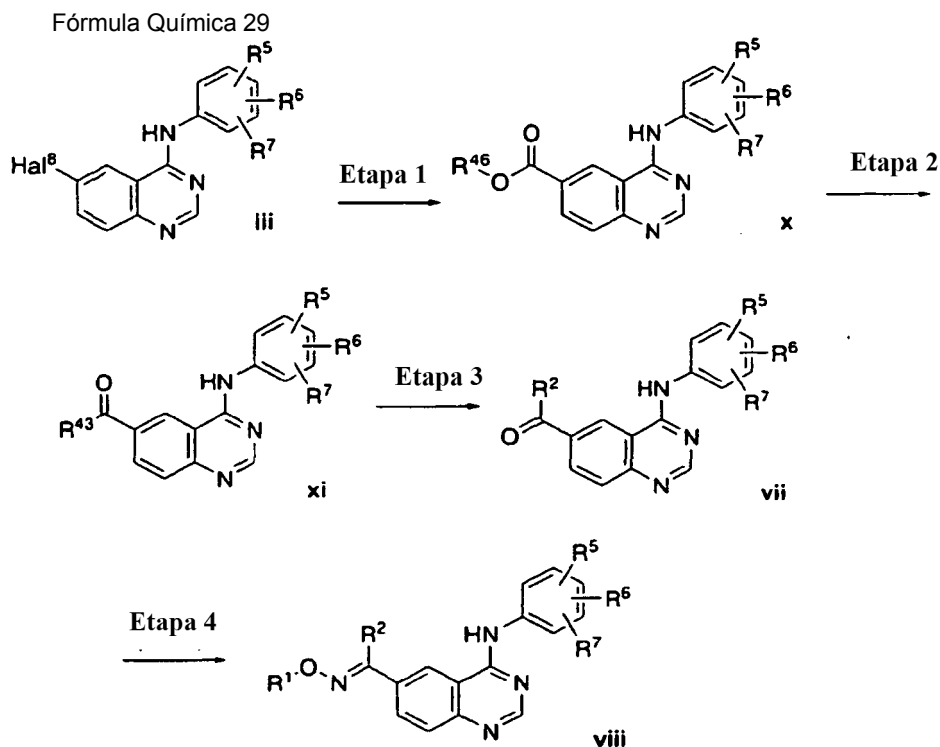
La segunda etapa es una etapa de oxidación del compuesto (vi) para sintetizar un compuesto (vii).

20 El compuesto (vii) puede obtenerse oxidando el compuesto (vi) por un método general de oxidación de un alcohol secundario descrito en Experimental Chemistry Course, vol. 23, Cuarta edición (editado por The Chemical Society of Japan) o similares.

Etapa 3

25 De acuerdo con el mismo método que la tercera etapa del Método A, puede obtenerse un compuesto (VIII) a partir del compuesto (vii).

Método E



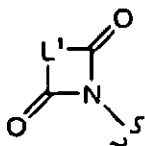
- 5 donde Hal^8 es halógeno; R^{43} es un grupo representado por la fórmula: $\text{R}^{44}(\text{R}^{45}\text{O})\text{N}$ donde R^{44} y R^{45} son independientemente alquilo C1-C3 o un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 30



- 10 donde W^2 es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático; R^{46} es alquilo C1-C3 o un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 31

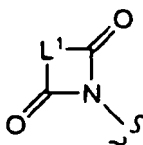


- 15 donde L^1 es alquileno C2-C3;
 R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , y R^7 son como se han definido en (1)

Etapa 1

- 20 La primera etapa es una etapa de obtención de un compuesto (x) haciendo reaccionar el compuesto (III) obtenido en el método A con un alcohol o un reactivo representado por la fórmula:

Fórmula Química 32



donde L^1 es alquileo C2-C3 mientras se inserta monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio. El compuesto (x) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (III) con un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y similares, o un reactivo tal como imida del ácido N-hidroxisuccínico y similares de 50 °C a 150 °C, preferentemente de 70 °C a 90 °C en atmósfera de monóxido de carbono en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N'-dimetilimidazolidinona, dimetilsulfóxido y similares en presencia de un catalizador de paladio tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, acetato de paladio+trifenilfosfina, acetato de paladio+1,3-bisdifenilfosfinopropano y similares, y una base tal como trietilamina, di(isopropil)etilamina y similares.

(Etapa 2)

La segunda etapa es una etapa de obtención de un compuesto (xi) haciendo reaccionar el compuesto (x) con un reactivo representado por la fórmula: $R^{44}(R^{45}O)NH$ donde R^{44} y R^{45} son independientemente alquilo C1-C3 o un reactivo representado por la fórmula:

Fórmula Química 33



donde W^2 es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático.

El compuesto (xi) puede obtenerse mezclando el compuesto (x) con un reactivo representado por la fórmula: $R^{44}(R^{45}O)NH$ donde R^{44} y R^{45} son independientemente alquilo C1-C3 o un reactivo representado por la fórmula:

Fórmula Química 34



donde W^2 es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático en un disolvente tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, diclorometano y similares, y añadiendo un reactivo tal como cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio, metillitio y similares de -100 °C a 50 °C, preferentemente de -78 °C a 20 °C para hacerlos reaccionar.

Etapa 3

La tercera etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (xi) con un reactivo representado por la fórmula: R^2M donde M es Li, Na, K, o un grupo representado por la fórmula: $MgHal^5$ donde Hal^5 es halógeno; R^2 es como se ha definido en (1) para obtener un compuesto (vii).

El compuesto (vii) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (xi) con un reactivo representado por la fórmula: R^2M donde M es Li, Na, K, o un grupo representado por la fórmula: $MgHal^5$ donde Hal^5 es halógeno; R^2 es como se ha definido en (1) de -100 °C a 50 °C, preferentemente de -78 °C a 20 °C en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, n-hexano y similares.

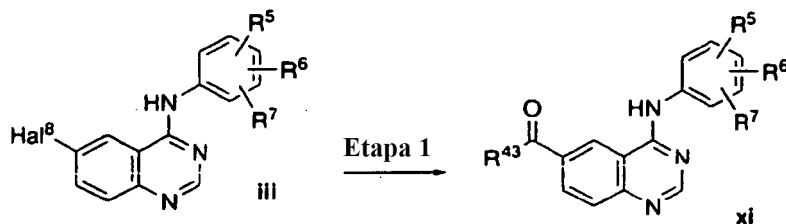
Etapa 4

De acuerdo con la misma manera que la tercera etapa del Método A, puede obtenerse un compuesto (VIII) a partir del compuesto (vii).

Como un método alternativo para la primera etapa y la segunda etapa del Método E, existe el siguiente Método E'.

Método E'

Fórmula Química 35



Donde Hal⁸ y R⁴³ son como se han definido anteriormente; R⁵, R⁶, y R⁷ son como se han definido en (1).
Etapa 1

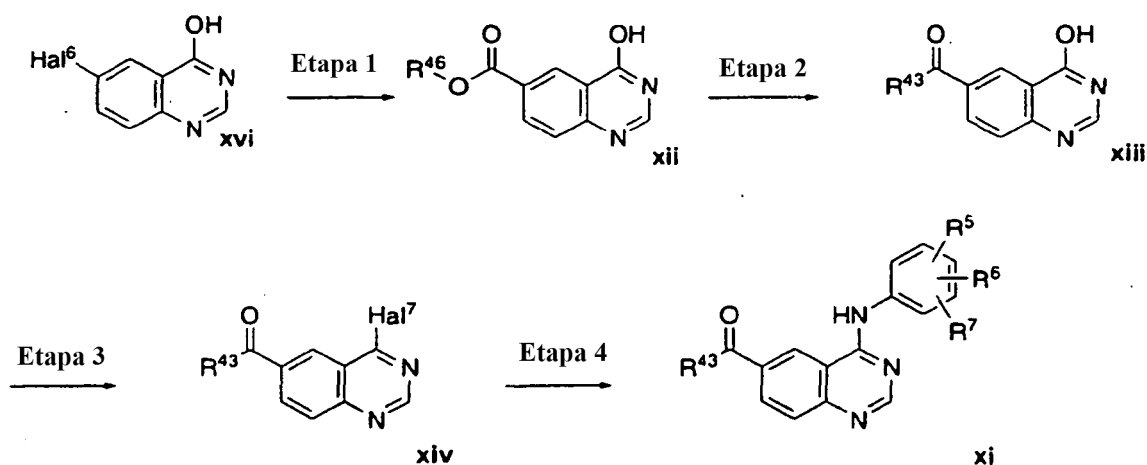
La primera etapa es una etapa de obtención de un compuesto (xi) haciendo reaccionar el compuesto (III) con un reactivo representado por la fórmula: R⁴³H donde R⁴³ es como se ha definido anteriormente mientras se inserta monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio.

Haciendo reaccionar un reactivo representado por R⁴³H donde R⁴³ es como se ha definido anteriormente en lugar de un alcohol o similares de acuerdo con la misma manera que la de la primera etapa del Método E, puede obtenerse el compuesto (xi) a partir del compuesto (III).

Como otro método para obtener un derivado de amida (xi) del método E, existe el siguiente Método E".

Método E"

Fórmula Química 36



Donde Hal⁶ es halógeno; Hal⁷ es halógeno; R⁴³ y R⁴⁶ son como se han definido anteriormente; R⁵, R⁶, y R⁷ son como se han definido en (1).

Etapa 1

De acuerdo con la misma manera que la de la primera etapa del Método E, puede obtenerse un compuesto (xii) a partir de un compuesto (xvi).

Etapa 2

De acuerdo con la misma manera que la de la segunda etapa del Método E, puede obtenerse un compuesto (xiii) a partir del compuesto (xii).

Etapa 3

La tercera etapa es una etapa de conversión de un grupo hidroxilo del compuesto (xiii) en halógeno para obtener un compuesto (xiv).

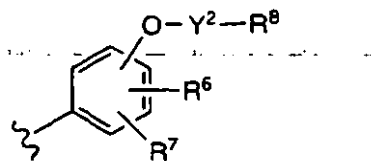
El compuesto (xiv) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (xiii) con un agente de halogenación tal como oxiclورو de fósforo, oxibromuro de fósforo y similares de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 20 °C a 150 °C en un disolvente tal como tolueno, tetrahidrofurano y similares en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y similares.

Etapa 4

De acuerdo con la misma manera que la de la primera etapa del Método A, puede obtenerse un compuesto (xi) a partir del compuesto (xiv).

El presente compuesto (I) en el que A es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 37

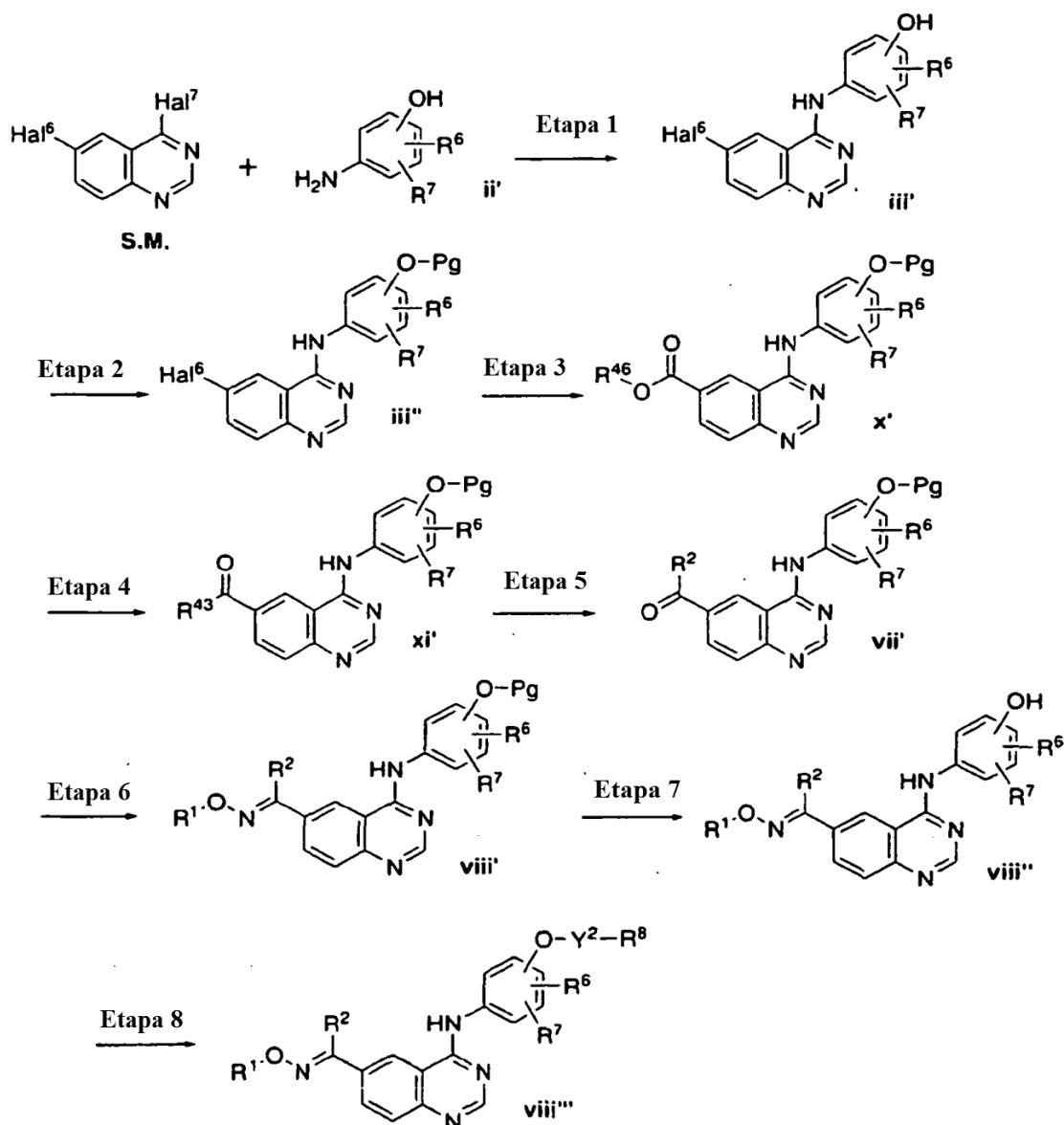


donde Y^2 es un enlace sencillo o alquileo C1-C3; R^6 , R^7 , y R^8 son como se han definido en (1) puede sintetizarse también por el siguiente Método F.

5

Método F

Fórmula Química 38



10 Donde Hal^6 y Hal^7 son halógeno; Y^2 es un enlace sencillo o alquileo C1-C3; Pg es un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo; R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , y R^8 son como se han definido en (1); R^{43} y R^{46} son como se han definido anteriormente.

Etapa 1

15

De acuerdo con la misma manera que la de la primera etapa del Método A, puede obtenerse un compuesto (III') a partir de un compuesto de partida (S.M.) y un compuesto (ii').

Etapa 2

La segunda etapa es una etapa de unión de un grupo protector a un grupo hidroxilo del compuesto (III') para sintetizar un compuesto (III'').

- 5 Un grupo protector adecuado puede unirse por el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) o similares.

Etapa 3

- 10 De acuerdo con la misma manera que la de la primera etapa del Método E, puede obtenerse un compuesto (x') a partir del compuesto (III'').

Etapa 4

- 15 De acuerdo con la misma manera que la de la segunda etapa del Método E, puede obtenerse un compuesto (xi') a partir del compuesto (x').

Etapa 5

- 20 De acuerdo con la misma manera que la de la tercera etapa del Método E, puede obtenerse un compuesto (vii') a partir del compuesto (xi').

Etapa 6

- 25 De acuerdo con la misma manera que la de la tercera etapa del Método A, puede obtenerse un compuesto (VIII') a partir del compuesto (vii').

Etapa 7

- 30 La séptima etapa es una etapa en la que se retira un grupo protector del compuesto (VIII') para sintetizar un compuesto (VIII'').

La desprotección puede realizarse en las condiciones adecuadas según el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) o similares.

35

Etapa 8

La octava etapa es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (VIII'') con un reactivo representado por la fórmula: $R^8-Y^2-Hal^8$ donde Hal^8 es halógeno; Y^2 es un enlace sencillo o alquileo C1-C3; R^8 es como se ha definido en (1) para obtener un compuesto (VIII'''). El compuesto (VIII''') puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (VIII'') con un reactivo representado por la fórmula: $R^8-Y^2-Hal^8$ donde Hal^8 es halógeno; Y^2 es un enlace sencillo o alquileo C1-C3; R^8 es como se ha definido en (1) de -20 °C a 200 °C, preferentemente de 0 °C a 100 °C en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, n-hexano y similares en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, hidróxido potásico, hidróxido sódico, trietilamina, piridina y similares.

45 Como Y^2 en el Método F, es preferible alquileo C1-C3. Particularmente, es preferible metileno.

Como R^8 en Método F, es preferible fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, o piridilo opcionalmente sustituido con halógeno.

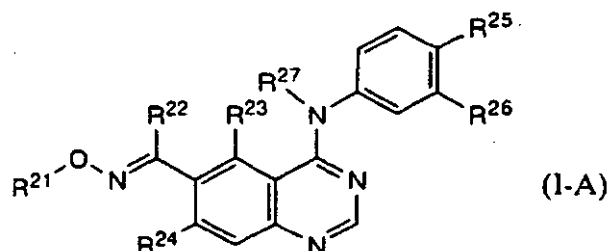
- 50 Un reactivo de alcoxiamina representado por la fórmula: R^1-O-NH_2 donde R^1 es como se ha definido en (1) usado en la tercera etapa del Método A está disponible en el mercado, o puede sintetizarse usando, como una materia prima de partida, un alcohol compuesto que puede sintetizarse de acuerdo con el método descrito en J. Med. Chem., 1999, 42: 2007-2020, Liebigs Ann. Chem., 1988: 1149-1153, Organic Letters, 2004, 6: 4069-4072, Organic Letters, 2005, 7: 937-939, el documento WO 04/054514 o similares, de acuerdo con el método descrito en el documento WO 02/062313 o similares.

55

En el compuesto representado por la fórmula (I), son preferibles los compuestos representados por la siguiente fórmula (I-A) a fórmula (I-P).

- 60 Un compuesto representado en the fórmula (I-A):

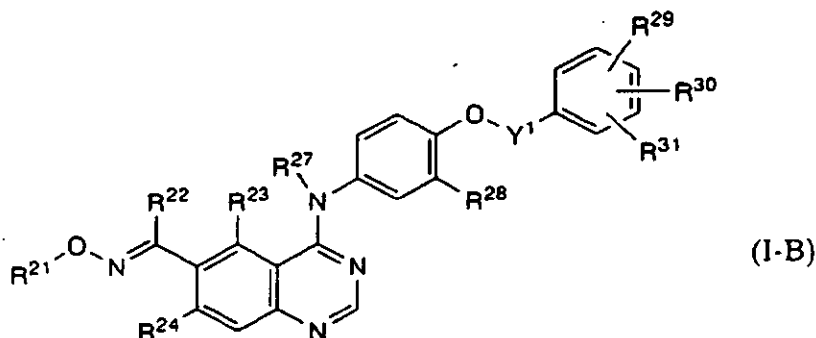
Fórmula Química 39



donde R¹ es alquilo sustituido con amino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente C que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo, alquiloxi, hidroxialquilo, hidroxialquiloxialquilo, haloalquilo, aminoalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo(s), alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno o alquiloxi, alquiloxicarbonilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, carboxialquilo, aminocarbonilalquilo opcionalmente sustituido, aminocarboniloxialquilo opcionalmente sustituido, alquiloxialquilo, alquiltioalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo, alquilsulfonil(alquil)aminoalquilo, alquiloxicarbonilalquilo, alquiltio(hidroxi)alquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, aminoalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo, hidroxialquiloxialquilo, grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido, y alquilo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático, donde el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático se selecciona entre pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente D que consiste en halógeno; arilo; hidroxi; oxo; aminocarbonilo opcionalmente sustituido; alquiloxicarbonilo; alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente H que consiste en aminocarbonilo opcionalmente sustituido, ciano, alquiloxi, alquilsulfonilamino, amino, carboxi, alquiloxicarbonilo, e hidroxi; alquilaminocarbonilo; carboxi; ciano; alquilsulfonilo; alquilcarbonilo; alquenilcarbonilo; alquilsulfonilalquilcarbonilo; alquiloxialquilcarbonilo; alquilcarbonilamino; aminocarbonilo; un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático; y carbonilo heterocíclico no aromático; o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático, donde el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático se selecciona entre azetidino, pirrolidinilo, y piperidilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente B que consiste en alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, oxo, amino, carboxi, ciano, cianoalquilo, hidroxialquilo, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, y aminocarbonilalquilo; R²² es alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente K que consiste en amino opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxi, alquiloxi, y halógeno; alquenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente K, alquinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente K; hidroxi; halógeno; fenilo; piridilo; furilo; tienilo; o tiazolilo; uno de R²³ y R²⁴ es un átomo de hidrógeno, y el otro es un átomo de hidrógeno, alquiloxi, alquiloxialquilo, halógeno, o aminoalquilo opcionalmente sustituido con alquilo; R²⁷ es un átomo de hidrógeno, alquilo, o acilo; y R²⁵ y R²⁶ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilino, hidroxi, alquiloxi, alquenilo, alquinilo, o heteroarilalquilo, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

Un compuesto representado por la fórmula (I-B):

Fórmula Química 40



donde $R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}$ y R^{27} son como se han definido anteriormente:

Y¹ es alquileno C1-C3:

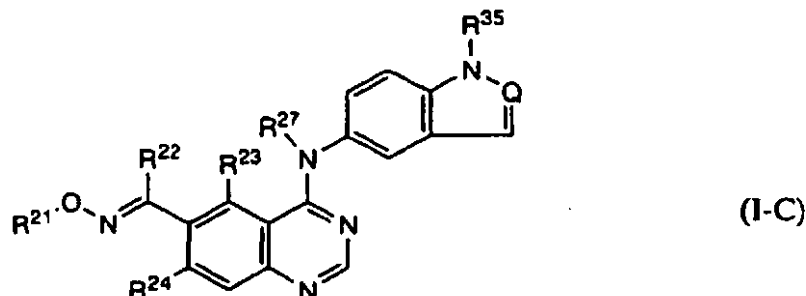
R²⁸ es alquilo, alquiloxi, alquinilo, o halógeno; y

R²⁹, R³⁰, y R³¹ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F que consiste en halógeno, carboxi, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquiloxi,

alquilocarbonilo, y amino opcionalmente sustituido,
su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
Un compuesto representado por la fórmula (I-C):

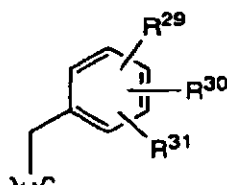
5

Fórmula Química 41



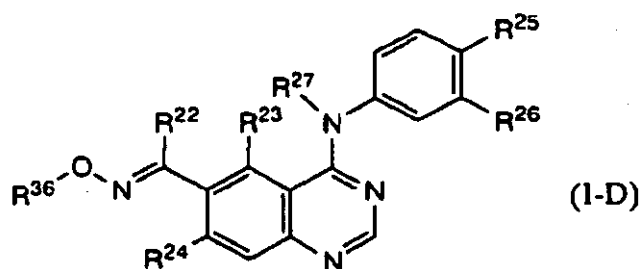
donde R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , y R^{27} son como se han definido anteriormente;
 R^{35} es alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente L que consiste
10 en hidroxilo, alquilo, halógeno, y ciano; alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente L; o un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 42



15 donde R^{29} , R^{30} , y R^{31} son como se han definido anteriormente; Q es N o CH,
su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
Un compuesto representado por la fórmula (I-D):

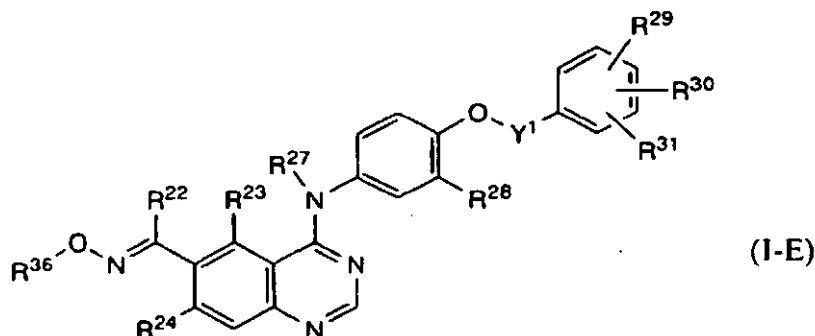
Fórmula Química 43



20 donde R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , y R^{27} son como se han definido anteriormente; y R^{36} es alquilo sustituido con
aminocarbonilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente C o
alquilo sustituido con carbonilo heterocíclico no aromático, donde el heterociclo que contiene nitrógeno no aromático
se selecciona entre pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido con un
25 sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente D, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del
mismo.

Un compuesto representado por la fórmula (I-E):

Fórmula Química 44

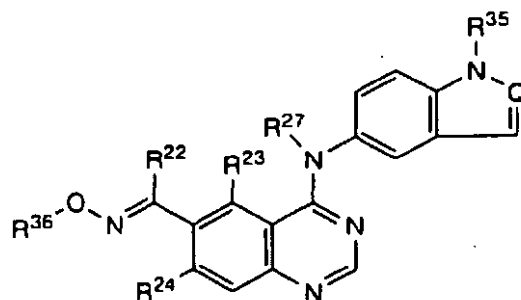


donde R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{36} , e Y^1 son como se han definido anteriormente, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

5

Un compuesto representado por la fórmula (I-F):

Fórmula Química 45

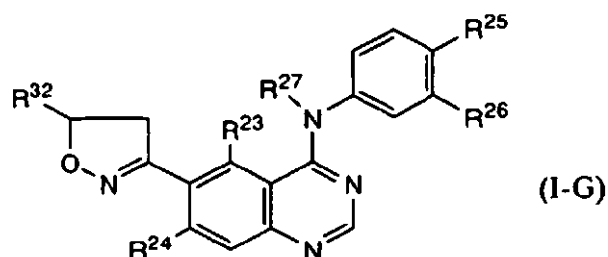


10 donde R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{27} , R^{36} , y Q son como se han definido anteriormente, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

Un compuesto representado por la fórmula (I-G):

15

Fórmula Química 46

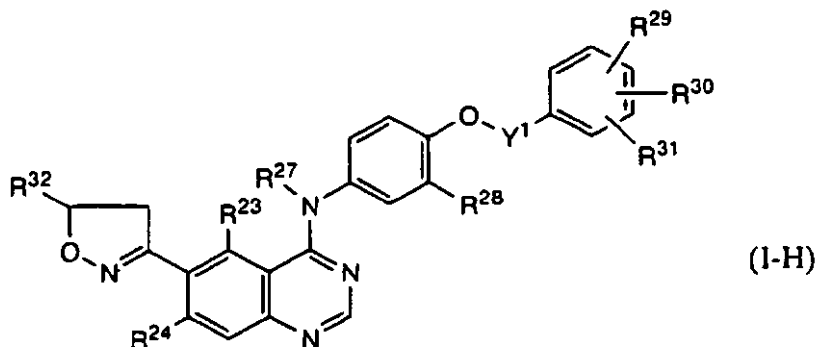


donde R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , y R^{27} son como se han definido anteriormente;

R^{32} es alquilo sustituido con amino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente C, alquilo sustituido con un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático, donde el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático se selecciona entre pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente D, o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático, donde el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático se selecciona entre azetidinilo, pirrolidinilo, y piperidilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente B, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

25 Un compuesto representado por la fórmula (I-H):

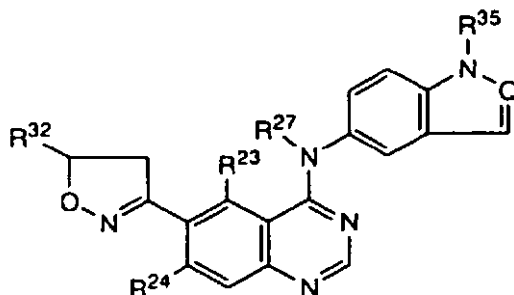
Fórmula Química 47



donde R^{23} , R^{24} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , e Y^1 son como se han definido anteriormente, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

5 Un compuesto representado por la fórmula (I-I):

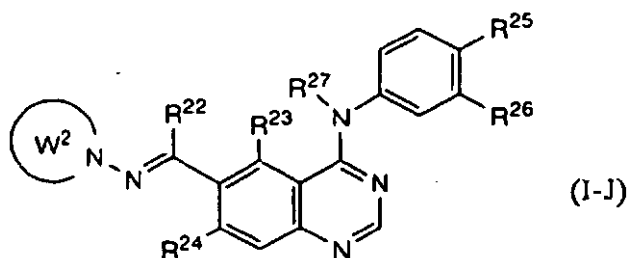
Fórmula Química 48



donde R^{23} , R^{24} , R^{27} , R^{32} , R^{35} , y Q son como se han definido anteriormente, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

10 Un compuesto representado por la fórmula (I-J):

Fórmula Química 49

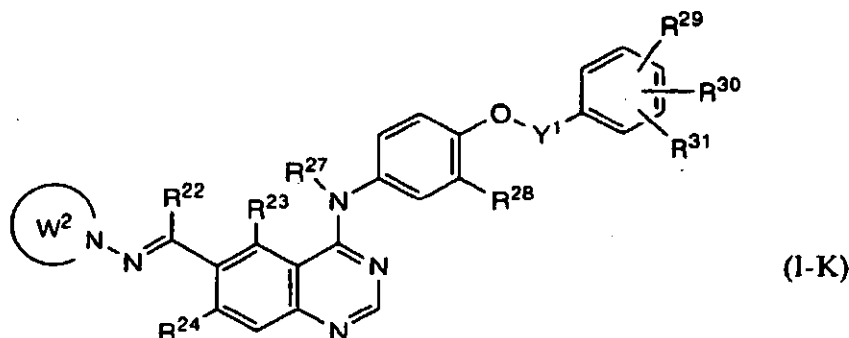


donde R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , y R^{27} son como se han definido anteriormente;

W^2 es pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente J, piperidilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente J, piperazinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente J, morfolinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente J, o triazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente J, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

Un compuesto representado por la fórmula (I-K):

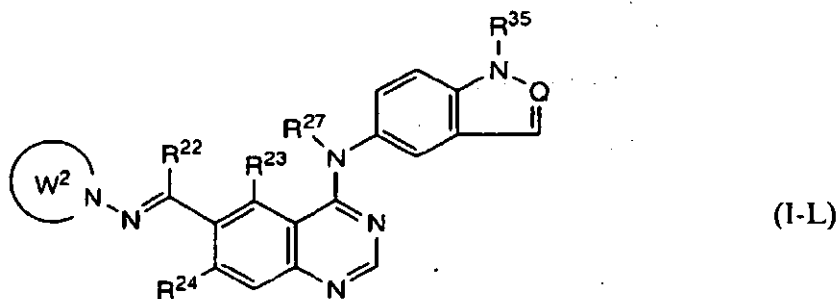
Fórmula Química 50



donde R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , Y^1 y W^2 son como se han definido anteriormente, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

5 Un compuesto representado por la fórmula (I-L):

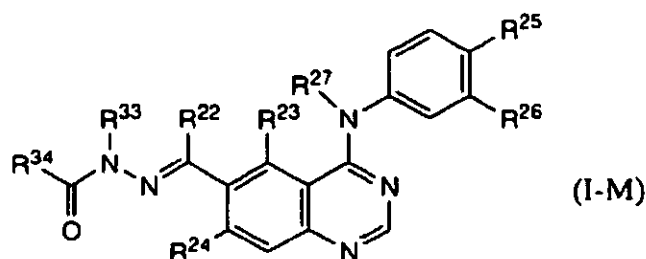
Fórmula Química 51



donde R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{27} , R^{35} , W^2 , y Q son como se han definido anteriormente, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

10 Un compuesto representado por la fórmula (I-M):

Fórmula Química 52

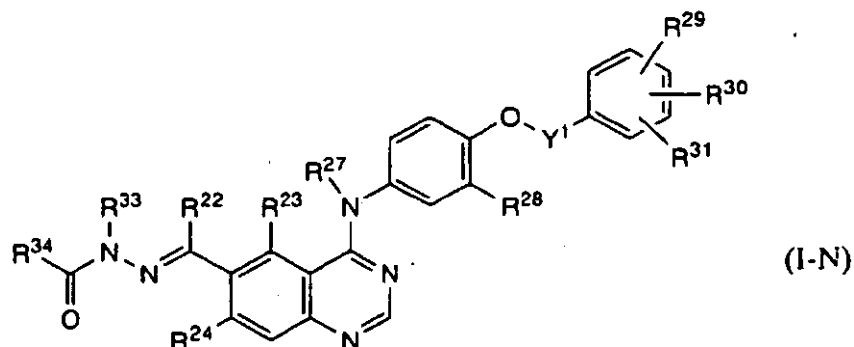


15 donde R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , y R^{27} son como se han definido anteriormente;

R^{33} es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente L, alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente L, o alquino C2-C6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente L; y R^{34} es alquilo sustituido con amino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente C, alquilo sustituido con un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente D, arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F, heteroarilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F, o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

25 Un compuesto representado por la fórmula (I-N):

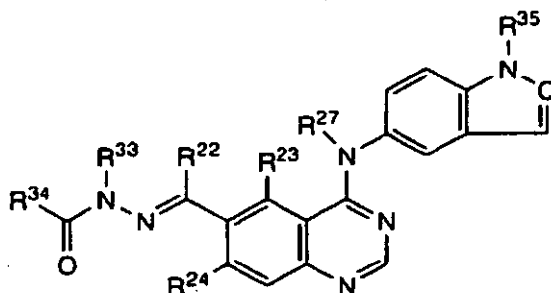
Fórmula Química 53



donde R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{33} , R^{34} , e Y^1 son como se han definido anteriormente, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

5 Un compuesto representado por la fórmula (I-O):

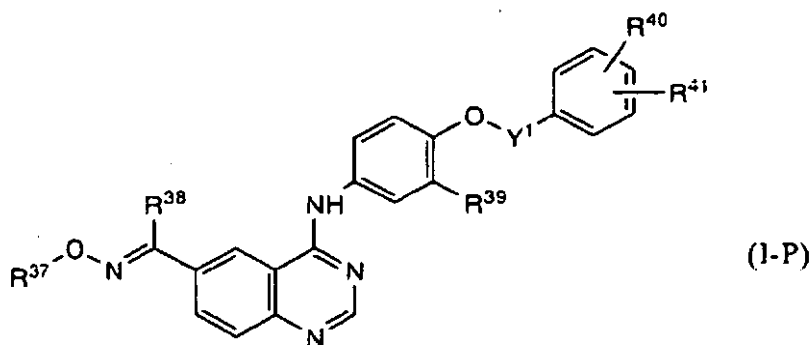
Fórmula Química 54



donde R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{27} , R^{34} , R^{35} , y Q son como se han definido anteriormente, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

10 Un compuesto representado por la fórmula (I-P):

Fórmula Química 55



15 donde R^{31} es alquilo sustituido con amino opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxialquilo, alquilcarbonilaminoalquilo o un grupo heterocíclico no aromático; alquilo sustituido con un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxialquilo, o alquilcarbonilamino; o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático sustituido con hidroxialquilo;

20 R^{38} es alquino C2-C4;

R^{39} es halógeno;

R^{40} es un grupo representado por la fórmula: $-Y^3-R^{42}$ donde Y^3 es alquileo que puede estar interrumpido con -O-;

R^{42} es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, o piridilo opcionalmente sustituido con halógeno;

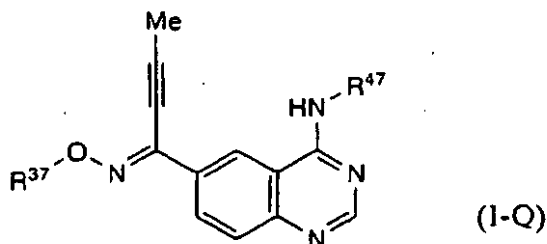
R^{41} es halógeno;

Y^1 es como se ha definido anteriormente,

25 su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

Un compuesto representado por la fórmula (I-Q):

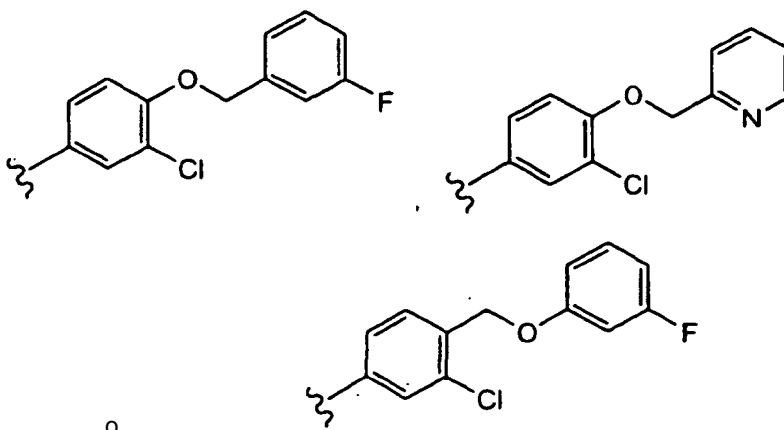
Fórmula Química 56



donde R⁴⁷ es un grupo representado por la fórmula:

5

Fórmula Química 57



o

10 R³⁷ es como se ha definido anteriormente, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo. Como R²² en los compuestos representado por la fórmula (I-A) a la fórmula (I-F) y la fórmula (I-J) a la fórmula (I-O), es preferible metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, propinilo, butinilo, o fenilo.

15 En este documento, el "solvato" incluye, por ejemplo, un solvato con un disolvente orgánico, un hidrato y similares. Cuando se forma un solvato, el compuesto puede estar coordinado con un número arbitrario de moléculas de agua. Cuando se hace referencia al "presente compuesto", se incluye también una sal farmacéuticamente aceptable, y un hidrato de la misma. Los ejemplos incluyen sales de metales alcalinos (litio, sodio, potasio, etc.), o metales alcalinotérreos (magnesio, calcio etc.), y amonio, bases orgánicas y aminoácidos, y sales con ácidos inorgánicos (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico etc.), o ácidos orgánicos (ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico etc.). Estas sales pueden formarse por métodos que se realizan de forma habitual. Además, el presente compuesto no está limitado a los isómeros especificados, sino que incluye todos los posibles isómeros y racematos. El presente compuesto, como se describe en los Ejemplos Experimentales descritos posteriormente, presenta una excelente actividad inhibidora de la proliferación celular, y puede usarse como una "composición farmacéutica útil para tratar cáncer" y un "terapéutico para un cáncer".

25 Cuando el presente compuesto se administra a un ser humano con el fin de tratar las enfermedades mencionadas anteriormente, puede administrarse por vía oral en forma de polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, píldoras, soluciones o similares, o administrarse por vía parenteral en forma de inyectables, supositorios, agentes de absorción transdérmica, inhalantes o similares. Y, una cantidad eficaz del presente compuesto se mezcla, si fuera necesario, con aditivos farmacéuticos tales como excipientes, aglutinantes, agentes humectantes, agentes disgregantes, lubricantes y similares que son adecuados para una forma de dosificación, de esta manera, el presente compuesto puede formularse en preparaciones farmacéuticas. En el caso de inyectables, el presente compuesto junto con un vehículo adecuado se somete a un tratamiento de esterilización para obtener las preparaciones.

35 Una dosis es diferente dependiendo de la condición de una enfermedad, una vía de administración, y la edad o el peso de un paciente, y es normalmente de 0,1 a 100 mg/kg/día, preferentemente de 1 a 20 mg/kg/día cuando se administra por vía oral a un adulto.

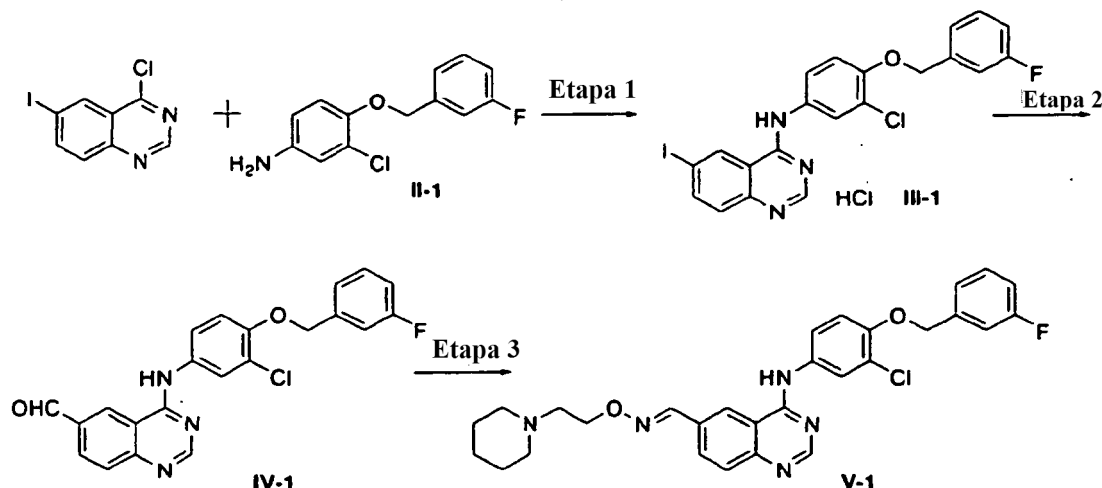
40 Los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Ensayo ilustran la presente invención con más detalle a continuación, pero la presente invención no está limitada por los mismos. En los Ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

Me: metilo
Et: etilo
nPr: n-propilo
iPr: isopropilo
Ph: fenilo

Ejemplos

Ejemplo 1

Fórmula Química 58



(Etapa 1) Síntesis de clorhidrato de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-yodoquinazolina (III-1)

En 180 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 4-cloro-6-yodoquinazolina (6,0 g) y 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina (II-1, 5,2 g), seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas. Se filtró un precipitado, y se lavó con tetrahidrofurano para obtener clorhidrato de 4-(4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-yodoquinazolina (III-1, 10,5 g) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO δ): 11,47 (1H, s a), 9,25 (1H, s), 8,94 (1H, s), 8,36 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,66 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 7,48 (1H, dt, $J = 6,0$ Hz, $J = 7,8$ Hz), 7,37-7,30 (3H, m), 7,19 (1H, dt, $J = 2,7$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 5,30 (2H, s).

El siguiente compuesto se sintetizó de acuerdo con el mismo método que el de la primera etapa anterior.

Fórmula Química 59

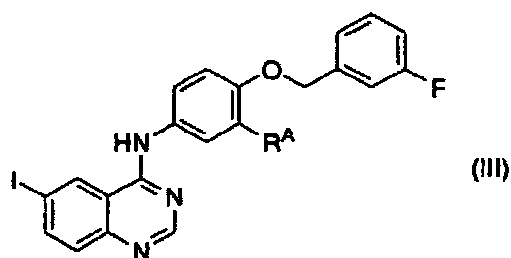


Tabla 1

Compuesto N°	R ^A	RMN de ^1H (d_6 -DMSO)
III-2	-F	9,86(1H, s), 8,95(1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,61(1H, s), 8,11(1H, dd, $J=1,8$ Hz, $J=8,7$ Hz), 7,89(1H, $J=2,4$ Hz, $J=13,5$ Hz), 7,60-7,49(2H, m), 7,45(1H, dd, $J=6,3$ Hz, $J=8,1$ Hz), 7,36-7,23(3H, m), 7,19(1H, dt, $J=8,4$ Hz, $J=2,1$ Hz), 5,22(2H, s).
III-3	-OMe	11,26(1 H, s a), 9,18(1H, s), 8,89(1H, s), 8,34(1H, dd, $J=1,5$ Hz, $J=8,7$ Hz), 7,66(1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,46(1H, dt, $J=6,3$ Hz, $J=8,1$ Hz), 7,39(1H, d, $J=2,1$ Hz), 7,34-7,25(3H, m), 7,22-7,13(1H, m), 7,13(1H, d, $J=8,7$ Hz), 5,17(2H, s), 3,82(3H, s).

Etapa 2 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-formilquinazolina (IV-1)

En 100 ml de dimetilformamida se disolvió clorhidrato de 4-(4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-yodoquinazolina (III-1, 5,0 g), y se añadieron 1,25 g de formiato sódico, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (324 mg), y trietilamina (3,2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó, y se agitó con calentamiento a 80 °C durante 3 horas en atmósfera de monóxido de carbono. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución de cloruro sódico, y se secó con sulfato de magnesio. La solución secada se filtró con Celite, se concentró, y se pulverizó con acetato de etilo-hexano (1: 2) para obtener 4-(4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-formilquinazolina (IV-1, 2,86 g) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO δ): 10,24 (1H, s), 10,13 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,27 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 7,48 (1H, dt, $J = 6,0$ Hz, $J = 8,4$ Hz), 7,36-7,30 (2H, m), 7,30 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,19 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 5,27 (2H, s).

El siguiente compuesto se sintetizó de acuerdo con el mismo método que el de la segunda etapa anterior.

Fórmula Química 60

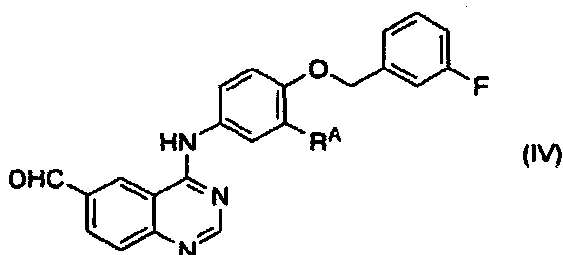


Tabla 2

Compuesto N°	R ^A	RMN de ^1H (d_6 -DMSO)
IV-2	-F	10,24(1H, s), 10,14(1H, s), 9,16(1H, s), 8,69(1H, s), 8,26(1H, dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 7,94-7,85(2H, m), 7,55(1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,47(1H, dt, $J = 6,3$ Hz, $J = 8,1$ Hz), 7,36-7,26(3H, m), 7,23-7,15(1H, m), 5,23(2H, s).
IV-3	-OMe	10,13(2H, s), 9,18(1H, s), 8,64(1H, s), 8,25(1H, dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 7,88(1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,52-7,38(3H, m), 7,34-7,26(2H, m), 7,22-7,12(1H, m), 7,07(1H, d, $J = 8,7$ Hz), 5,14(2H, s), 3,83(3H, s).

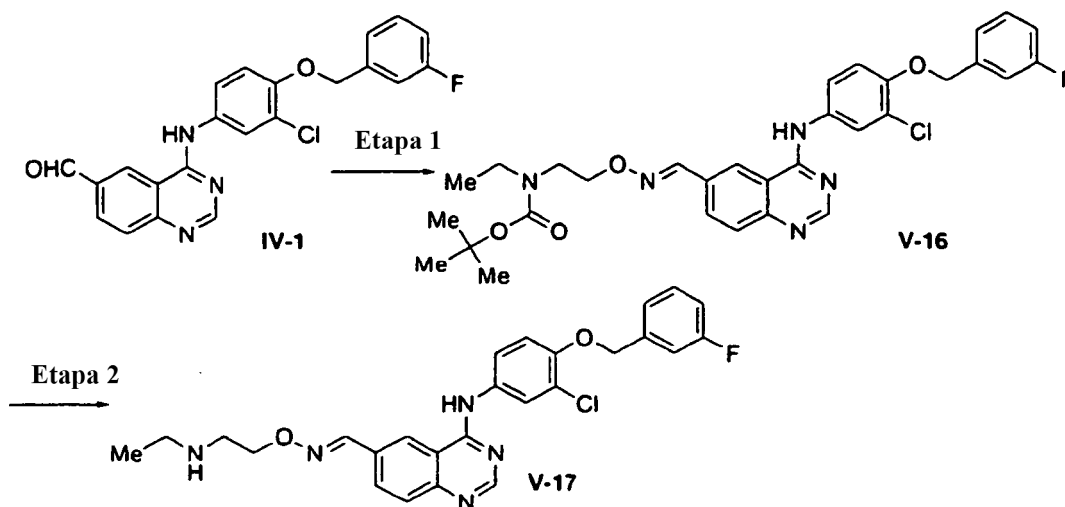
Etapa 3 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(2-(1-piperidil)etoxiimino)quinazolina (V-1)

En una mezcla de tetrahidrofurano (2 ml) y agua (0,1 ml) se disolvieron 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-formilquinazolina (IV-1, 50 mg) y diclorhidrato de 2-(1-piperidil)etoxiamina (36,5 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y una solución acuosa de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con hexano: acetato de etilo = 2: 3) usando una columna de amino, y se re-purificó adicionalmente por cromatografía en capa fina para obtener 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(2-(1-piperidil)etoxiimino)quinazolina (V-1, 13 mg).

RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 9,95 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,10 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,72 (1H, dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 2,1$ Hz), 7,51-7,44 (1H, m), 7,36-7,31 (2H, m), 7,28 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,19 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 5,26 (2H, s), 4,28 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,63 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,41 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 1,50 (4H, quin, $J = 5,3$ Hz), 1,45-1,35 (2H, m).

Ejemplo 2

Fórmula Química 61



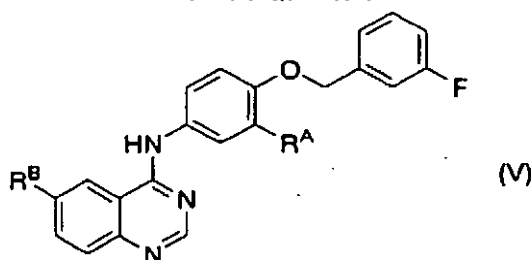
- 5 Etapa 1 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(2-(N-(t-butoxicarbonil)-N-etilamino)etiloxiimino)quinazolina (V-16)

En tetrahidrofurano (1,5 ml) se disolvieron 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-formilquinazolina (IV-1, 120 mg) y N-(t-butoxicarbonil)etilaminoetoxiamina (110 mg), y se añadieron 134 μ l de ácido clorhídrico 2 mol/l, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico enfriada con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (eluyendo con hexano: acetato de etilo = 1: 1), y se re-purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con hexano: acetato de etilo = 1: 1) para obtener 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(2-(N-(t-butoxicarbonil)-N-etilamino)etiloxiimino) quinazolina (V-16, 96 mg) en forma de un aceite de color amarillo viscoso.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 9,93 (1H, s), 8,63 (1H, s a), 8,60 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,12 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 9,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, dt, J = 6,0 Hz, J = 8,1 Hz), 7,367,30 (2H, m), 7,28 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,23-7,14 (1H, m), 5,26 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,50 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6,9 Hz), 1,38 (9H, s), 1,12-1,00 (3H, m).

El siguiente compuesto se sintetizó de acuerdo con la misma manera que la de la primera etapa anterior.

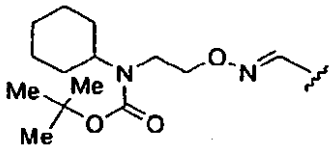
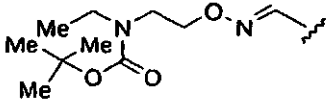
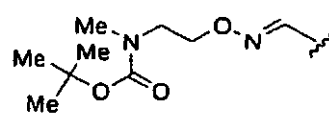
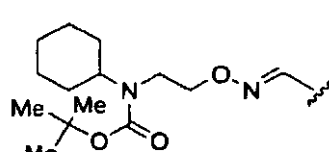
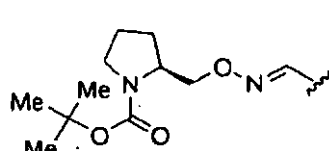
Fórmula Química 62



25

Tabla 3

Compuesto N°	R ^A	R ^B	RMN de ^1H (d_6 -DMSO)
V-18	Cl		9,92(1H, s), 8,62(1H, s), 8,60(1H, s), 8,34(1H, s), 8,12(1H, d, J = 8,4 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 8,7 Hz), 7,47(1H, dt, J = 6,0 Hz, J = 7,8 Hz), 7,36-7,30(2H, m), 7,28(1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,23-7,14(1H, m), 5,26(2H, s), 4,28(2H, t, J = 5,7 Hz), 3,57-3,48(2H, m), 2,84(3H, s a), 1,36(9H, s).

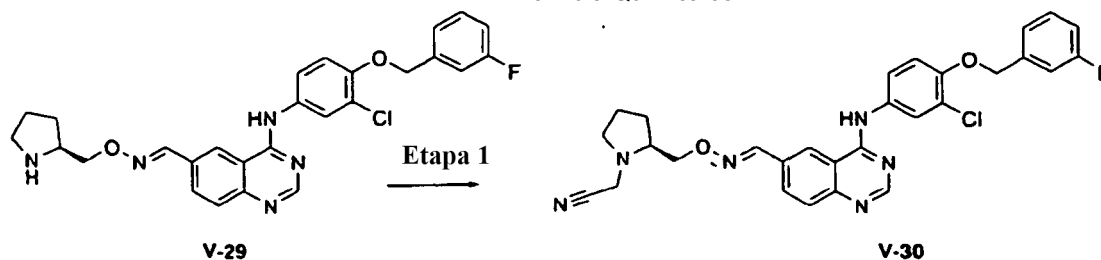
Compuesto N°	R ^A	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
V-19	Cl		9,92(1H, s), 8,63(1H, s), 8,60(1H, s), 8,33(1H, s), 8,12(1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 9,0 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,80(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 9,0 Hz), 7,47(1H, dt, J = 6,0 Hz, J = 7,8 Hz), 7,36-7,30(2H, m), 7,28(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,22-7,14(1H, m), 5,26(2H, s), 4,21(2H, t, J = 6,0 Hz), 3,8-3,5(1H, s a), 3,48-3,37(2H, m), 1,8-1,4(6H, m), 1,35-1,0(4H, m).
V-20	OMe		9,83(1H, s), 8,64(1H, s), 8,57(1H, s), 8,34(1H, s), 8,12(1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 8,7 Hz), 7,78(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,50-7,36(3H, m), 7,34-7,26(2H, m), 7,21-7,13(1H, m), 7,06(1H, d, J = 8,7 Hz), 5,13(2H, s), 4,26(2H, t, J = 5,7 Hz), 3,82(3H, s), 3,50(2H, t, J = 5,7 Hz), 3,23(2H, c, J = 7,2 Hz), 1,38(9H, s), 1,12-1,02(3H, m).
V-21	OMe		9,84(1H, s), 8,63(1H, s), 8,56(1H, s), 8,36(1H, s), 8,12(1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 8,7 Hz), 7,77(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,50-7,35(3H, m), 7,33-7,25(2H, m), 7,20-7,12(1H, m), 7,05(1H, d, J = 8,7 Hz), 5,13(2H, s), 4,27(2H, t, J = 5,7 Hz), 3,82(3H, s), 3,55-3,47(2H, m), 2,84(3H, s a), 1,36(9H, s).
V-22	OMe		9,82(1H, s), 8,64(1H, s), 8,56(1H, s), 8,33(1H, s), 8,11(1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 8,7 Hz), 7,78(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,50-7,36(3H, m), 7,33-7,26(2H, m), 7,21-7,12(1H, m), 7,05(1H, d, J = 8,7 Hz), 5,13(2H, s), 4,21(2H, t, J = 6,6 Hz), 3,82(3H, s), 3,8-3,5(1H, m), 3,47-3,35(2H, m), 1,8-1,35(6H, m), 1,41(9H, s), 1,35-0,95(4H, m).
V-28	Cl		9,91 (1H, s), 8,62(1H, s a), 8,60(1H, s), 8,36(1H, s), 8,10(1H, dd, J = 8,7 Hz), 8,01(1H, s a), 7,79(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,73(1H, d, J = 8,1 Hz), 7,52-7,44(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,19(1H, dt, J = 8,1 Hz, J = 2,4 Hz), 5,26(2H, s), 4,28(1H, s a), 4,17(1H, dd, J = 10,5 Hz, J = 6,9 Hz), 4,00(1H, s a), 3,25(3H, a), 1,92 (3H, a), 1,80 (1H, a), 1,43(9H, s)

Etapa 2 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(2-(N-etilamino)etiloxiimino)quinazolina (V-17)

- En cloroformo (1,8 ml) se disolvió 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(2-(N-(t-butoxi-carbonil)-N-etilamino)etiloxiimino)quinazolina (V-16, 54 mg), y se añadió ácido trifluoroacético (1,8 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró, y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua, y solución acuosa de clorito sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración, el residuo cristalino se lavó con una mezcla de diclorometano-hexano (1: 4) para obtener 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(2-(N-etilamino)etiloxiimino)quinazolina (V-17, 28 mg) en forma de un sólido de color blanco.
- RMN de ¹H (d₆-DMSO, δ): 9,96 (1H, s), 8,65 (1H, s a), 8,60 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75- 7,70 (1H, m), 7,52- 7,43 (1H, m), 7,36- 7,31 (2H, m), 7,28 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,23- 7,14 (1H, m), 5,26 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,93 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,66 (2H, c, J = 7,2 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 3

Fórmula Química 63



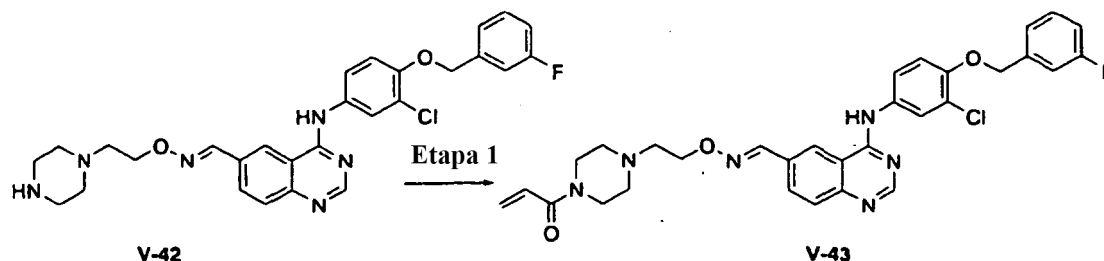
- 5 Etapa 1 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-(N-cianometilpirrolidin-2-il)metoxiimino)metilquinazolina (V-30)

En 0,4 ml de N,N-dimetilacetamida se disolvieron 40 mg del Compuesto V-29 y 8 ml de yodoacetronitrilo, y se añadieron 15 mg de carbonato potásico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se deshidrató haciéndola pasar a través de Presep (marca comercial registrada), y el filtrado se concentró. El residuo concentrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con hexano: acetato de etilo = 2: 1) para obtener 35 mg de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-(N-cianometilpirrolidin-2-il)metoxiimino)metilquinazolina (V-30).

- 15 RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 9,92 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,58 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,09 (1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 1,5 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 9,0 Hz, J = 2,6 Hz), 7,49- 7,42 (1H, m), 7,33- 7,25 (3H, m), 7,16 (1H, dt, J = 8,1 Hz, J = 1,8 Hz), 5,24 (2H, s), 4,17 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,97 (1H, d, J = 17 Hz), 3,90 (1H, d, J = 17 Hz), 3,00- 2,89 (2H, m), 2,01- 1,89 (1H, m), 1,78- 1,54 (3H, m).

20 Ejemplo 4

Fórmula Química 64



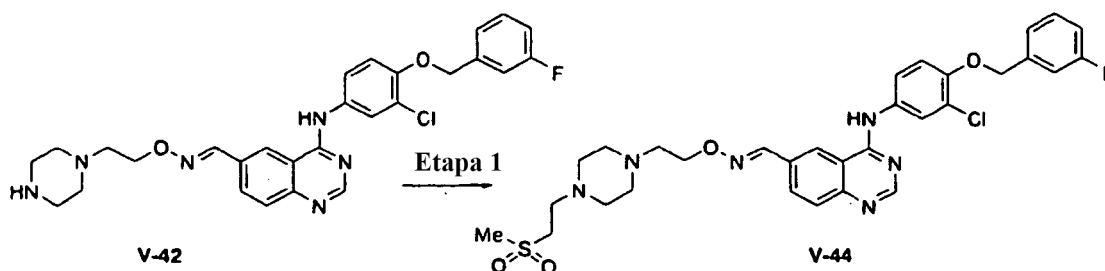
- 25 Etapa 1 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(2-(4-acriloil-1-piperazin-1-il)etoxiimino)metilquinazolina (V-43)

En 1,5 ml de tetrahidrofurano se disolvieron 40 mg del Compuesto V-42 y 6 ml de cloruro de acrilóilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la reacción, se añadió solución acuosa saturada de cloruro sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se deshidrató haciéndola pasar a través de CHEM ELUT (nombre comercial), y el filtrado se concentró. El residuo concentrado se purificó por cromatografía (eluyendo con acetato de etilo que contenía metanol al 1 %), y el residuo resultante se solidificó con hexano-acetato de etilo (6: 1) para obtener 20 mg de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(2-(4-acriloil-1-piperazin-1-il)etoxiimino)metilquinazolina (V-43).

- 35 RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 9,95 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz), 7,44- 7,51 (1H, m), 7,26- 7,35 (3H, m), 7,15- 7,22 (1H, m), 6,79 (1H, dd, J = 16,5 Hz, 10,2 Hz), 6,10 (1H, dd, J = 16,5 Hz, 2,4 Hz), 6,17 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 2,4 Hz), 5,26 (2H, s), 4,32 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,55 (4H, m), 2,72 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,50 (4H, m)

Ejemplo 5

Fórmula Química 65



- 5 Etapa 1 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(2-(4-(2-metanosulfoniletil)-1-piperazin-1-il)etoxiimino)metilquinazolina (V-44)

En 1 ml de tetrahidrofurano se disolvieron 25 mg del Compuesto V-42 y 4 ml de metilvinilsulfona, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 21 horas. Además, se añadieron 4 ml de metilvinilsulfona, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 29 horas. Después de la reacción, se añadió solución acuosa saturada de cloruro sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, y solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo concentrado se purificó por cromatografía (eluyendo con acetato de etilo) usando una columna de amino, y el residuo resultante se solidificó con hexano-acetato de etilo (6: 1) para obtener 15 mg de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(2-(4-(2-metanosulfoniletil)-1-piperazin-1-il)etoxiimino) metilquinazolina (V-44).

RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 9,95 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz), 7,49- 7,51 (1H, m), 7,26- 7,34 (3H, m), 7,15- 7,22 (1H, m), 5,26 (2H, s), 4,29 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,27 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,02 (3H, s), 2,67- 2,70 (4H, m), 2,46 (8H, m)

El siguiente compuesto se sintetizó de acuerdo con los mismos métodos que los de los Ejemplos 1 a 5.

Fórmula Química 66

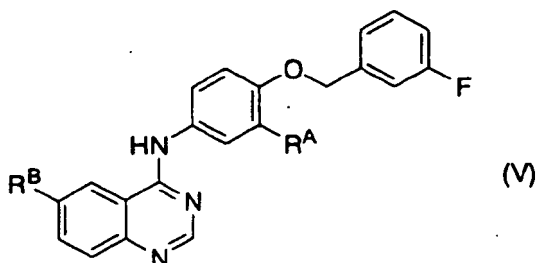


Tabla 4

Compuesto N°	R ^A	R ^B	RMN de ^1H (d_6 -DMSO)
V-2	Cl		11,69(1 H, s), 11,11(1H, s a), 8,84(1H, s), 8,83(1H, s), 8,29(1H, s), 8,26(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,95(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,88(1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,67(1H, dd, J = 2,3 Hz, J = 9,2 Hz), 7,48(1H, dt, J = 6,0 Hz, J = 7,8 Hz), 7,37-7,29 (3H, m), 7,20(1H, t a, J = 9,2 Hz), 5,30(2H, s).
V-3	Cl		9,96(1H, s), 8,65(1H, s), 8,60(1H, s), 8,34(1H, s), 8,10 (1H, d a, J = 8,7 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,73(1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 9,0 Hz), 7,48(1H, dt, J = 6,0 Hz, J = 8,1 Hz), 7,36-7,31(2H, m), 7,28(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19(1H, t a, J = 8,7 Hz), 5,26(2H, s), 3,98 (3H, s).

Compuesto N°	R ^A	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
V-4	Cl		9,95(1H, s), 8,63(1H, s), 8,60(1H, s), 8,36(1H, s), 8,10(1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 1,2 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72(1H, dd, J = 2,6 Hz, J = 8,9 Hz), 7,48(1H, dt, J = 6,0 Hz, J = 8,1 Hz), 7,36-7,29(2H, m), 7,28(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19(1H, dt, J = 2,4 Hz, J = 8,6 Hz), 5,27(2H, s), 3,97(2H, d, J = 6,9 Hz), 2,05(1H, m), 0,95(6H, d, J = 6,9 Hz).
V-5	Cl		9,96(1H, s), 8,64(1H, s), 8,60(1H, s), 8,39(1H, s), 8,11(1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 8,7 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 9,0 Hz), 7,48(1H, dt, J = 6,3 Hz, J = 7,8 Hz), 7,36-7,29(2H, m), 7,28(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19(1H, dt, J = 2,2 Hz, J = 8,6 Hz), 6,08(1H, ddt, J = 17,4 Hz, J = 10,5 Hz, J = 5,7 Hz), 5,38(1H, ddd, J = 17,4 Hz, J = 3,6 Hz, J = 1,8 Hz), 5,30-5,24(1H, m), 5,26(2H, s), 4,72(2H, dt, J = 5,7 Hz, J = 1,5 Hz).
V-6	Cl		9,93(1H, s), 8,64(1H, s), 8,60(1H, s), 8,35(1H, s), 8,11(1H, d a, J = 8,7 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 9,0 Hz), 7,51-7,44(1H, m), 7,36-7,31(2H, m), 7,28(1H, d, J = 9,3 Hz), 7,19(1H, t a, J = 8,4 Hz), 5,26(2H, s), 4,29(2H, t, J = 6,3 Hz), 2,810(2H, t, J = 4,8 Hz), 2,6-2,5(4H, m), 1,75-1,65(4H, m).
V-7	Cl		9,95(1H, s), 8,64(1H, s), 8,60(1H, s), 8,35(1H, s), 8,11(1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 1,5 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,80(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,72(1H, dd, J = 9,0 Hz, J = 2,7 Hz), 7,48(1H, dt, J = 6,0 Hz, J = 8,1 Hz), 7,36-7,31(2H, m), 7,28(1H, d, J = 9,3 Hz), 7,19(1H, t a J=9,0 Hz), 5,27(2H, s), 4,31(2H, t, J = 5,7 Hz), 3,58(4H, t, J = 5,1 Hz), 2,67(2H, t, J = 5,7 Hz), 2,46(4H, t, J = 4,5 Hz).

Tabla 5

Compuesto N°	R ^A	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
V-8	-Cl		9,94(1H, s), 8,63(1H, s), 8,59(1H, s), 8,33(1H, s), 8,10(1H, d a, J = 7,2 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,78(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71(1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 2,1 Hz), 7,47(1H, dt, J = 6,3 Hz, J = 8,1 Hz), 7,36-7,31(2H, m), 7,28(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,18(1H, t a, J = 9,0 Hz), 5,26(2H, s), 4,23(2H, t, J = 6,3 Hz), 3,57(4H, t, J = 4,5 Hz), 2,45-2,35(6H, m), 1,87(2H, quin, J = 6,8 Hz).
V-9	-Cl		9,95(1H, s), 8,63(1H, s), 8,60(1H, s), 8,34(1H, s), 8,11(1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 1,5 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz), 7,48(1H, dt, J = 6,0 Hz, J = 8,1 Hz), 7,36-7,31(2H, m), 7,28(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,18(1H, dt, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz), 5,26(2H, s), 4,28(2H, t, J = 5,7 Hz), 2,63(2H, t, J = 5,7 Hz), 2,23(6H, s).

V-10	-Cl		9,93(1H, s), 8,63(1H, s), 8,60(1H, s), 8,33(1H, s), 8,11(1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 1,5 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 8,7 Hz), 7,47(1H, dt, J = 5,7 Hz, J = 8,1 Hz), 7,36-7,31(2H, m), 7,28(1H, d, J = 9,3 Hz), 7,18(1H, dt, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz), 5,26(2H, s), 4,25(2H, t, J = 6,2 Hz), 2,79(2H, s a), 2,57(4H, c, J = 6,6 Hz), 0,99(6H, t, J = 7,1 Hz).
V-11	-Cl		9,91(1H, s), 8,61(1H, d, J = 1,5 Hz), 8,60(1H, s), 8,31(1H, s), 8,12(1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 8,7 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 8,7 Hz), 7,47(1H, dt, J = 5,7 Hz, J = 8,1 Hz), 7,36-7,31(2H, m), 7,28(1H, d, J = 9,3 Hz), 7,18(1H, dt, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz), 5,26(2H, s), 4,10(2H, t, J = 6,9 Hz), 3,01(2H, quin, J = 6,3 Hz), 2,74(2H, t, J = 6,9 Hz), 1,99(12H, d, 6,3 Hz).
V-12	-F		9,94(1H, s), 8,64(1H, s), 8,60(1H, s), 8,34(1H, s), 8,11(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,88(1H, d, J = 13,2 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,56-7,44(2H, m), 7,36-7,24(3H, m), 7,19(1H, t a, J = 8,8 Hz), 5,18(2H, s), 4,32-4,27(2H, m), 2,82-2,74(2H, m), 2,55-2,48(4H, m), 1,73-1,65(4H, m).
V-13	-OMe		9,84(1H, s), 8,64(1H, d, J = 1,5 Hz), 8,55(1H, s), 8,34(1H, s), 8,09(1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 8,7 Hz), 7,77(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49-7,36(3H, m), 7,33-7,26(2H, m), 7,20-7,12(1H, m), 7,05(1H, d, J = 9,0 Hz), 5,13(2H, s), 4,28(2H, t, J = 6,0 Hz), 3,82(3H, s), 2,76(2H, t, J = 6,0 Hz), 2,54-2,46(4H, m), 1,76-1,62(4H, m).

Tabla 6

Compuesto N°	R ^A	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
V-23	Cl		9,96(1H, s), 8,64(1H, s), 8,60(1H, s), 8,34(1H, s), 8,11(1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 8,4 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 8,7 Hz), 7,48(1H, dt, J = 6,0 Hz, J = 8,4 Hz), 7,36-7,30(2H, m), 7,28(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,23-7,15(1H, m), 5,27(2H, s), 4,24(2H, t, J = 5,7 Hz), 2,81(2H, t, J = 5,7 Hz), 2,33(3H, s).
V-24	Cl		9,95(1H, s), 8,65(1H, d, J = 1,2 Hz), 8,60(1H, s), 8,35(1H, s), 8,11(1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 8,7 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,73(1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 9,0 Hz), 7,47(1H, dt, J = 6,0 Hz, J = 8,1 Hz), 7,36-7,30(2H, m), 7,28(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,23-7,14(1H, m), 5,26(2H, s), 4,25(2H, t, J = 5,7 Hz), 2,95(2H, t, J = 5,7 Hz), 2,55-2,4(1H, m), 1,9-1,8(2H, m), 1,75-1,62(2H, m), 1,6-1,5(1H, m), 1,3-0,97(5H, m).
V-25	OMe		9,86(1H, s), 8,64(1H, s), 8,56(1H, s), 8,34(1H, s), 8,10(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,77(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,5-7,35(3H, m), 7,34-7,26(2H, m), 7,21-7,13(1H, m), 7,06(1H, d, J = 8,7 Hz), 5,13(2H, s), 4,23(2H, t, J = 6,0 Hz), 3,82(3H, s), 2,86(2H, t, J = 6,0 Hz), 2,59(2H, c, J = 7,2 Hz), 1,02(3H, t, J = 7,2 Hz).

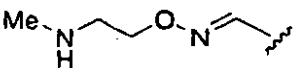
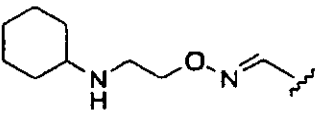
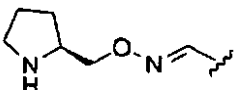
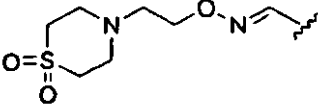
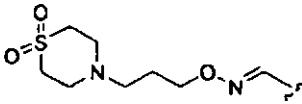
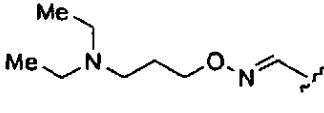
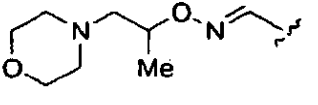
Compuesto N°	R ^A	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
V-26	OMe		9,86(1H, s), 8,64(1H, s), 8,56(1H, s), 8,33(1H, s), 8,10(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,77(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,50-7,35(3H, m), 7,33-7,26(2H, m), 7,21-7,13(1H, m), 7,05(1H, d, J = 8,4 Hz), 5,13(2H, s), 4,23(2H, t, J = 5,7 Hz), 3,82(3H, s), 2,81(2H, d, J = 6,0 Hz), 2,33(3H, s).
V-27	OMe		9,86(1H, s), 8,64(1H, s), 8,56(1H, s), 8,34(1H, s), 8,09(1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 8,7 Hz), 7,77(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,50-7,35(3H, m), 7,33-7,26(2H, m), 7,21-7,13(1H, m), 7,05(1H, d, J = 8,7 Hz), 5,13(2H, s), 4,22(2H, t, J = 5,7 Hz), 3,82(3H, s), 2,88(2H, t, J = 5,7 Hz), 2,45-2,35(1H, m), 1,88-1,76(2H, m), 1,72-1,62(2H, m), 1,6-1,5(2H, m), 1,3-0,93(4H, m).
V-29	Cl		9,94(1H, s), 8,65(1H, s), 8,60(1H, s), 8,35(1H, s), 8,11(1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 1,2 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 9,0 Hz, J = 2,1 Hz), 7,51-7,44(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,18(1H, dt, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz), 5,26(2H, s), 4,12(2H, d, J = 6,3 Hz), 3,53-3,44(1H, m), 2,96-2,82(2H, m), 1,94-1,64(3H, m), 1,53-1,41(1H, m).

Tabla 7

Compuesto N°	R ^A	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
V-30	-Cl		9,95(1H, s), 8,64(1H, s), 8,59(1H, s), 8,35(1H, s), 8,11(1H, d, J = 8,7 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71(1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 1,8 Hz), 7,44-7,51(1H, m), 7,26-7,35(3H, m), 7,15-7,22(1H, m), 5,26(2H, s), 4,31(2H, t, J = 5,7 Hz), 3,08-3,10(4H, m), 3,02-3,04(4H, m), 2,91(2H, t, J = 5,7 Hz).
V-31	-Cl		9,95(1H, s), 8,63(1H, s), 8,60(1H, s), 8,34(1H, s), 8,11(1H, d, J = 9,3 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 9,0 Hz, J = 2,4 Hz), 7,51-7,44(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,22-7,15(1H, m), 5,26(2H, s), 4,23(2H, t, J = 6,3 Hz), 3,09-3,07(4H, m), 2,92-2,90(4H, m), 2,59(2H, t, J = 6,9 Hz), 1,90-1,85(2H, m).
V-32	-Cl		9,94(1H, s), 8,64(1H, s), 8,59(1H, s), 8,33(1H, s), 8,10(1H, d, J = 8,7 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz), 7,44-7,51(1H, m), 7,26-7,35(3H, m), 7,15-7,22(1H, m), 5,26(2H, s), 4,22(2H, t, J = 6,3 Hz), 2,49-2,51(6H, m), 1,78-1,83(2H, m), 0,95(6H, t, J = 7,2 Hz).
V-33	-Cl		9,94(1H, s), 8,61(1H, s), 8,59(1H, s), 8,31(1H, s), 8,11(1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 1,5 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71(1H, dd, J = 9,3 Hz, J = 2,7 Hz), 7,44-7,51(1H, m), 7,26-7,35(3H, m), 7,15-7,22(1H, m), 5,26(2H, s), 4,50-4,56(1H, m), 3,57(4H, t, J = 4,8 Hz), 2,59-2,65(2H, m), 2,46(4H, m), 1,31(3H, d, J = 6,0 Hz).

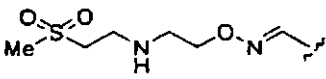
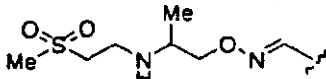
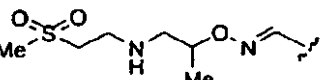
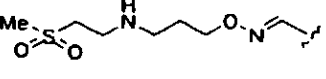
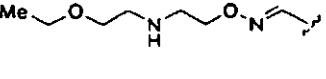
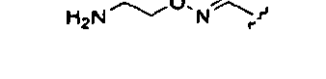
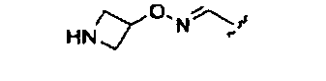
Compuesto N°	R ^A	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
V-34	-Cl		9,95(1H, s), 8,65(1H, s), 8,60(1H, s), 8,34(1H, s), 8,12(1 H, dd, J = 9,0 Hz, 1,8 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz), 7,44-7,52(1H, m), 7,27-7,35(3H, m), 7,16-7,22(1H, m), 5,27(2H, s), 4,25(2H, t, J = 5,4 Hz), 3,25(2H, t, J = 6,9 Hz), 3,02(3H, s), 2,99(2H, t, J = 6,9 Hz), 2,89(2H, t, J = 5,7 Hz)
V-35	-Cl		9,95(1H, s), 8,65(1H, s), 8,60(1H, s), 8,36(1H, s), 8,12(1 H, dd, J = 8,7 Hz, 1,8 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,80(1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz), 7,44-7,52(1H, m), 7,27-7,35(3H, m), 7,16-7,22(1H, m), 5,27(2H, s), 4,04-4,09(2H, m), 3,20-3,26(2H, m), 2,98-3,08(6H, m), 1,06(3H, d, J = 6,3 Hz)

Tabla 8

Compuesto N°	R ^A	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
V-36	-Cl		9,95(1H, s), 8,63(1H, s), 8,60(1H, s), 8,32(1H, s), 8,13(1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,80(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72(1H, dd, J = 9,3 Hz, 2,7 Hz), 7,44-7,52(1H, m), 7,27-7,35(3H, m), 7,16-7,22(1H, m), 5,27(2H, s), 4,40-4,46(1H, m), 3,27(2H, t, J = 6,9 Hz), 2,99-3,02(5H, m), 2,74-2,90(2H, m), 1,30 (3H, d, J = 6,6 Hz)
V-37	-Cl		9,95(1H, s), 8,64(1H, s), 8,60(1H, s), 8,34(1H, s), 8,11(1 H, dd, J = 9,0 Hz, 1,2 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79(1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz), 7,44-7,51(1H, m), 7,26-7,34 (3H, m), 7,16-7,22(1H, m), 5,26(2H, s), 4,25 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,25(2H, t, J = 7,2 Hz), 3,03 (3H, s), 2,98(2H, t, J = 6,9 Hz), 2,70 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,84-1,91(2H, m)
V-38	-Cl		9,96(1H, s), 8,64(1H, s), 8,60(1H, s), 8,35(1H, s), 8,11(1 H, dd, J = 8,7 Hz, 1,5 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79(1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,73(1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz), 7,44-7,52(1H, m), 7,27-7,35 (3H, m), 7,16-7,22(1H, m), 5,27(2H, s), 4,25 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,38-3,46(4H, m), 2,91(2H, t, J = 5,7 Hz), 2,73(2H, t, J = 5,4 Hz), 1,09 (3H, t, J = 6,9 Hz)
V-39	-Cl		9,96(1H, s), 8,63(1H, s), 8,60(1H, s), 8,34(1H, s), 8,11(1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 1,5 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 9,0 Hz, J = 2,4 Hz), 7,52-7,44 (1H, m), 7,35-7,27 (3H, m), 7,20(1H, dt, J = 9,3 Hz, J = 2,7 Hz), 5,27(2H, s), 4,37(2H, t, J = 6,0 Hz), 3,51(2H, t, J = 6,0 Hz)
V-40	-Cl		9,95(1 H, s), 8,64(1H, s), 8,59(1H, s), 8,40 (1H, s), 8,09(1H, d, J = 6,6 Hz), 8,01(1H, s), 7,78(1H, d, J = 6,3 Hz), 7,72(1H, d, J = 6,3 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,26(3H, m), 7,19(1H, t, J = 6,3 Hz), 5,26(2H, s), 5,09(1H, m), 3,69(2H, tipo t, J = 5,1 Hz), 3,60(2H, tipo t, J = 5,1 Hz)

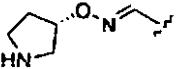
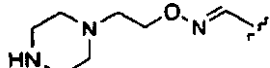
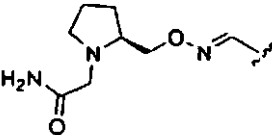
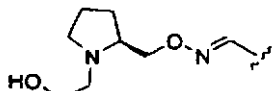
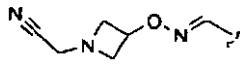
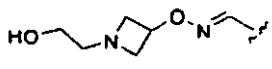
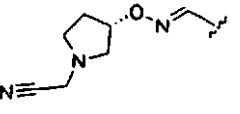
Compuesto N°	R ^A	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
V-41	-Cl		9,93(1 H, s), 8,62(1H, s a), 8,59(1H, s), 8,30 (1H, s), 8,11(1H, d, J = 6,3 Hz), 8,00(1H, d, J = 1,5 Hz), 7,79 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,72(1H, dd, J = 6,6 Hz, J = 1,8 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,19(1H, t, J = 5,7 Hz), 5,26(2H, s), 4,88(1H, s a), 3,01-2,88(3H, m), 2,79-2,73(1H, m), 1,99-1,85(2H, m)
V-42	-Cl		9,95(1 H, s), 8,63(1H, s a), 8,60(1H, s), 8,35 (1H, s), 8,11(1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 1,5 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 9,3 Hz, J = 2,7 Hz), 7,52-7,44 (1H, m), 7,35-7,27 (3H, m), 7,19(1H, dt, J = 9,3 Hz, J = 2,7 Hz), 5,27(2H, s), 4,29(2H, t, J = 6,0 Hz), 2,69(4H, t, J = 4,8 Hz), 2,63 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,39(4H, s a)

Tabla 9

Compuesto N°	R ^A	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
V-45	-Cl		9,93(1H, s), 8,63(1H, s a), 8,60(1H, s), 8,33(1H, s), 8,10 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,02(1H, d, J = 1,5 Hz), 7,79(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,73(1H, d, J = 6,9 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,19(2H, m), 7,08(1H, s a), 5,26(2H, s), 4,20(1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 4,2 Hz), 4,13(1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 4,2 Hz), 3,38(1H, d, J = 12 Hz), 3,08-2,93(3H, m), 2,38(1H, m), 1,99-1,89(1H, m), 1,76-1,57(3H, m)
V-46	-Cl		9,93(1H, s), 8,63(1H, s a), 8,60(1H, s), 8,34(1H, s), 8,11 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,1 Hz), 7,80(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,73(1H, d, J = 8,1 Hz), 7,51-7,44(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,19(1 H, m), 5,27(2H, s), 4,38(1H, s a), 4,19(1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 4,2 Hz), 4,03(1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 4,2 Hz), 3,49(2H, dd, J = 9,3 Hz, J = 4,5 Hz), 3,09-3,05 (1H, m), 2,95-2,90(1H, m), 2,84-2,82(1H, m), 2,47-2,40 (1H, m), 2,29-2,22(1H, m), 1,91-1,85(1H, m), 1,73-1,57 (3H, m)
V-47	-Cl		9,94(1H, s), 8,66(1H, s a), 8,60(1H, s), 8,43(1H, s), 8,12 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,01(1H, d, J = 1,2 Hz), 7,79(1H, d, J = 6,9 Hz), 7,72(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,19(1H, t, J = 6,0 Hz), 5,27(2H, s), 9,97 (1H, m), 3,74(2H, s), 3,68(2H, tipo t, J = 5,1 Hz), 3,37(2H, tipo t, J = 5,1 Hz)
V-48	-Cl		9,95(1H, s), 8,64(1H, s a), 8,60(1H, s), 8,39(1H, s), 8,09 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,01(1H, s a), 7,79(1H, d, J = 6,3 Hz), 7,73(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,19(1H, t, J = 6,6 Hz), 5,26(2H, s), 4,92(1H, m), 4,42 (1H, s a), 3,62(2H, t, J = 5,4 Hz), 3,14(2H, t, J = 5,4 Hz), 2,54 (2H, t, J = 4,5 Hz)
V-49	-Cl		9,94(1H, s), 8,63(1H, s a), 8,60(1H, s), 8,32(1H, s), 8,11 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,01(1H, d, J = 1,8 Hz), 7,79(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,72(1H, dd, J = 6,9 Hz, J = 1,8 Hz), 7,50-7,45 (1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,19(1 H, t, J = 6,3 Hz), 5,26(2H, s), 4,95(1H, s a), 3,87(2H, s), 2,91-2,81(3H, m), 2,57-2,51(1H, m), 2,30-2,21(1H, m), 2,00-1,91(1H, m)

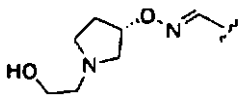
Compuesto N°	R ^A	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
V-50	-Cl		9,95(1H, s), 8,62(1H, s a), 8,59(1H, s), 8,32(1H, s), 8,10 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,00(1H, s a), 7,79(1H, d, J = 6,3 Hz), 7,72(1H, d, J = 6,3 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,19(1H, t, J = 6,0 Hz), 5,26(2H, s), 4,89(1H, s a), 4,45(1H, s a), 3,49(3H, m), 2,82-2,75(3H, m), 2,41-2,39(1H, m), 2,17(1H, m), 1,86(1H, s a)

Tabla 10

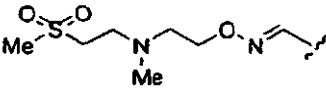
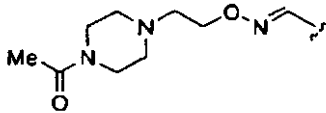
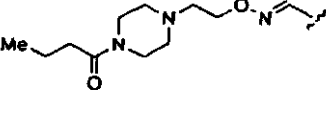
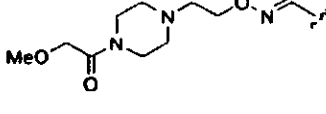
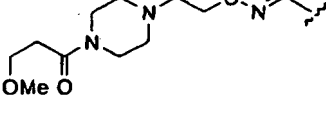
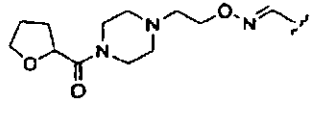
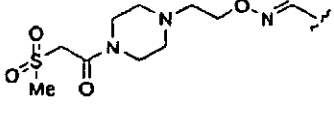
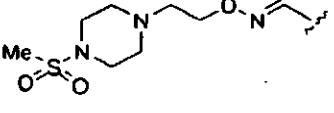
Compuesto N°	R ^A	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
V-51	-Cl		9,94(1H, s), 8,64(1H, s), 8,60(1H, s), 8,33(1H, s), 8,12(1H, d, J = 10,2 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 7,49-7,51(1H, m), 7,26-7,34(3H, m), 7,16-7,22(1H, m), 5,26(2H, s), 4,29(2H, t, J = 5,7 Hz), 3,27(2H, t, J = 7,2 Hz), 3,02(3H, s), 2,84(2H, t, J = 6,9 Hz), 2,75 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,29(3H, s)
V-52	-Cl		9,94(1H, s), 8,64(1H, s), 8,59(1H, s), 8,35(1H, s), 8,10(1H, dd, J = 8,7 Hz, 1,5 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,78(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71(1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 7,44-7,51(1H, m), 7,26-7,35(3H, m), 7,15-7,21(1H, m), 5,26(2H, s), 4,32(2H, t, J = 5,7 Hz), 3,42-3,43(4H, m), 2,71(2H, t, J = 5,7 Hz), 2,41(4H, t, J = 5,1 Hz), 1,98 (3H, s)
V-53	-Cl		9,95(1H, s), 8,63(1H, s), 8,59(1H, s), 8,35(1H, s), 8,10(1H, dd, J = 8,4 Hz, 1,2 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71(1H, dd, J = 9,3 Hz, 2,4 Hz), 7,44-7,51(1H, m), 7,26-7,34(3H, m), 7,15-7,22(1H, m), 5,26(2H, s), 4,32(2H, t, J = 5,4 Hz), 3,43-3,45(4H, m), 2,70(2H, t, J = 5,7 Hz), 2,41-2,46(4H, m), 2,26(2H, t, J = 7,2 Hz), 1,43-1,56(2H, m), 0,87(3H, t, J = 7,5 Hz)
V-54	-Cl		9,94(1H, s), 8,63(1H, s), 8,59(1H, s), 8,35(1H, s), 8,10(1H, dd, J = 8,7 Hz, 1,5 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,78(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71(1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz), 7,44-7,51(1H, m), 7,26-7,35(3H, m), 7,15-7,21(1H, m), 5,26(2H, s), 4,32(2H, t, J = 5,7 Hz), 4,06(3H, s), 3,37-3,42(4H, m), 3,27(2H, s), 2,71(2H, t, J = 5,7 Hz), 2,46(4H, m)
V-55	-Cl		9,94(1H, s), 8,63(1H, s), 8,59(1H, s), 8,35(1H, s), 8,10(1H, dd, J = 8,7 Hz, 1,5 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71(1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz), 7,44-7,51(1H, m), 7,26-7,35(3H, m), 7,15-7,21(1H, m), 5,26(2H, s), 4,32(2H, t, J = 5,7 Hz), 3,53(2H, t, J = 6,6 Hz), 3,43-3,47(4H, m), 3,21(3H, s), 2,71(2H, t, J = 6,0 Hz), 2,55(2H, t, J = 6,6 Hz), 2,42-2,50(4H, m)
V-56	-Cl		9,94(1H, s), 8,64(1H, s), 8,59(1H, s), 8,35(1H, s), 8,10(1H, dd, J = 8,7 Hz, 1,5 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,71(1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 7,44-7,51(1H, m), 7,26-7,35(3H, m), 7,15-7,22(1H, m), 5,26(2H, s), 4,61-4,66(1H, m), 4,32(2H, t, J = 5,7 Hz), 3,68-3,80(2H, m), 3,44-3,54(4H, m), 2,71 (2H, 5,7 Hz), 2,44-2,50(4H, m), 1,95-2,04(2H, m), 1,75-1,86(2H, m)

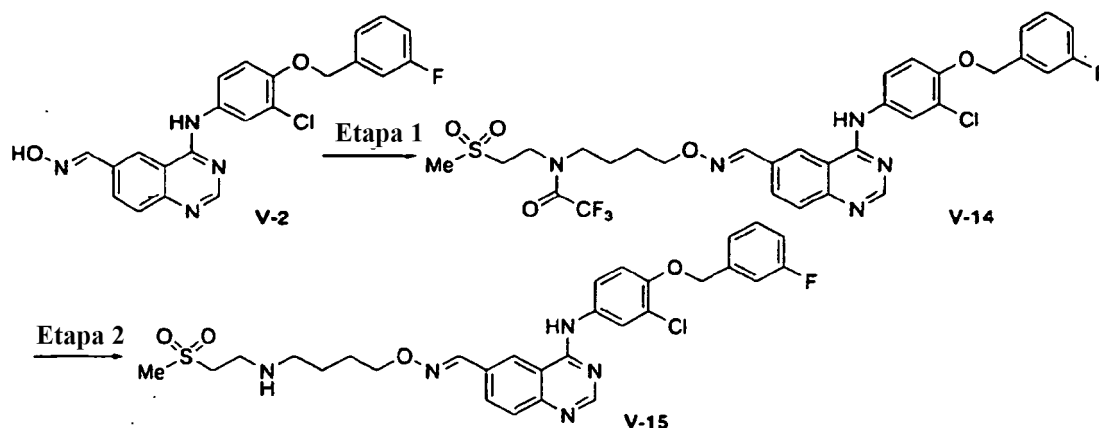
Tabla 11

Compuesto N°	R ^A	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
V-57	-Cl		9,94(1H, s), 8,64(1H, s), 8,59(1H, s), 8,35(1H, s), 6,10(1H, dd, J = 8,7 Hz, 1,2 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71(1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz), 7,44-7,51(1H, m), 7,26-7,35(3H, m), 7,16-7,21(1H, m), 5,26(2H, s), 4,45(2H, s), 4,32(2H, t, J = 5,4 Hz), 3,49-3,53(4H, m), 3,09(3H, s), 2,72(2H, t, J = 5,7 Hz), 2,44-2,50(4H, m)
V-58	-Cl		9,95(1H, s), 8,64(1H, s), 8,59(1H, s), 8,35(1H, s), 8,10(1H, d, J = 8,7 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,78(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,69-7,73(1H, m), 7,44-7,51(1H, m), 7,26-7,34(3H, m), 7,16-7,22(1H, m), 5,26(2H, s), 4,31(2H, t, J = 5,7 Hz), 3,12(4H, t, J = 5,1 Hz), 2,87(3H, s), 2,75(2H, t, J = 5,4 Hz), 2,58(4H, t, J = 5,3 Hz)

Ejemplo 6

5

Fórmula Química 67



Etapa 1 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(4-(N-(2-(metanosulfonil)etil)-N-(2,2,2-trifluoroacetamido)butiloxiimino)quinazolina (V-14)

- 10 En N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) se disolvieron 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(hidroxiimino)quinazolina (V-2, 84 mg) y N-(4-bromobutil)-N-(2-metanosulfonil)-2,2,2-trifluoroacetamida (71 mg), y se añadió carbonato potásico (41 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 13 horas con calentamiento. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió en ácido cítrico 0,5 M, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto en
- 15 bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con hexano: acetato de etilo = 1: 4) para obtener 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(4-(N-(2-(metanosulfonil)etil)-2,2,2-trifluoroacetamido)butiloxiimino)quinazolina (V-14, 41 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 20 RMN de ¹H (d₆-DMSO, δ): 9,94 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,10 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 1,5 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 2,3 Hz, J = 8,7 Hz), 7,47 (1H, dt, J = 6,0 Hz, J = 8,1 Hz), 7,367,31 (2H, m), 7,28 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,18 (1H, dt, J = 2,0 Hz, J = 8,6 Hz), 5,26 (2H, s), 4,26- 4,18 (2H, m), 3,79 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,60- 3,44 (4H, m), 3,05 (3H, s), 1,78- 1,66 (4H, m).

Etapa 2 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(4-(2-(metanosulfonil)etilamino)butiloxiimino)quinazolina (V-15)

25

En 2,6 ml de una mezcla (1: 1) de tetrahidrofurano y metanol se disolvió 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(4-(N-(2-(metanosulfonil)etil)-2,2,2-trifluoroacetamido)butiloxiimino)quinazolina (V-14, 40 mg), y se añadieron 86 ml de solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 horas, y a 40 °C durante 2 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó, y el filtrado se concentró. El residuo concentrado se purificó por cromatografía (eluyendo con acetato de etilo que contenía metanol del 0 al 3 %) usando una columna de amino, y el aceite de color amarillo

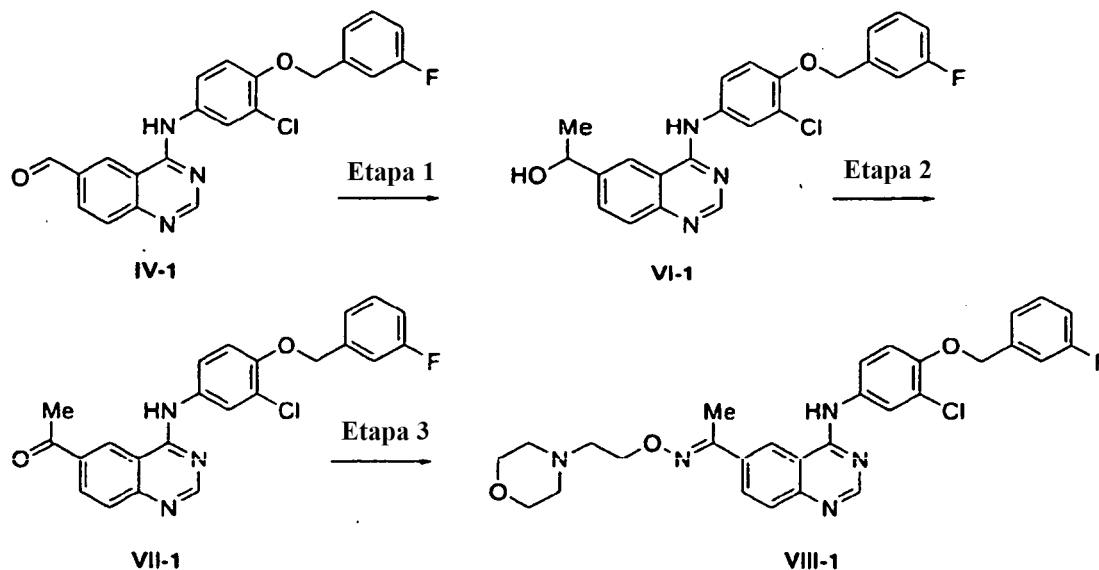
30

pálido resultante se pulverizó con una mezcla de hexano y acetato de etilo para obtener 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(4-(2-(metanosulfonyl)etilamino)butiloxiimino)quinazolina (V-15, 12 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 9,95 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,11 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,51- 7,44 (1H, m), 7,36- 7,31 (2H, m), 7,28 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,19 (1H, t, $J = 9$ Hz), 5,26 (2H, s), 4,20 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,21 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,91 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 2,56 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,73 (2H, quin, $J = 7$ Hz), 1,51 (2H, quin, $J = 7$ Hz).

Ejemplo 7

Fórmula Química 68



Etapa 1 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-hidroxietan-1-il)quinazolina (VI-1)

En 30 ml de tetrahidrofurano se disolvieron 620 mg de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-formilquinazolina (IV-1), la solución se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota 4,9 ml de bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 0,93 M). Después de la reacción a 0 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno, se añadieron agua y acetato de etilo para separar las capas. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración, el cristal resultante se lavó con cloroformo para obtener 330 mg de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-hidroxietan-1-il)quinazolina (VI-1).

RMN de ^1H (d_6 -DMSO δ): 9,81 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,03 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 1,2$ Hz), 7,78- 7,73 (2H, m), 7,51- 7,44 (1H, m), 7,35- 7,25 (3H, m), 7,18 (1H, dt, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,4$ Hz), 5,44 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 5,26 (2H, s), 4,93 (1H, m), 1,45 (3H, d, $J = 6,6$ Hz)

Etapa 2 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(etano-4-ona)quinazolina (VII-1)

En 150 ml de tetrahidrofurano se disolvieron 360 mg de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-hidroxietan-1-il)quinazolina (VI-1), y se añadieron 3,7 g de dióxido de manganeso, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de la reacción, se filtraron las sustancias inorgánicas, y el filtrado se concentró. El cristal resultante se lavó con cloroformo para obtener 320 mg de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(etano-4-ona)quinazolina (VII-1).

RMN de ^1H (d_6 -DMSO δ): 10,18 (1H, s), 9,16 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,64 (1H, s), 8,31 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,4$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz), 7,51- 7,44 (1H, m), 7,35- 7,29 (3H, m), 7,19 (1H, dt, $J = 8,1$ Hz, $J = 2,7$ Hz), 5,27 (2H, s), 2,74 (3H, s)

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con la misma manera que la de la primera etapa anterior y segunda etapa.

Fórmula Química 69

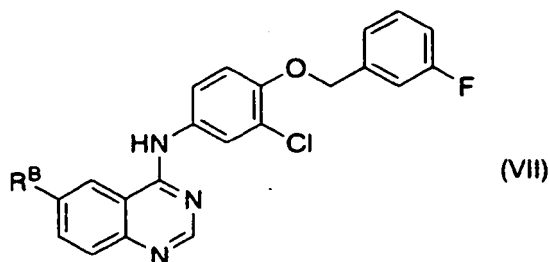


Tabla 12

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VII-2		10,17(1H, s), 9,17(1H, d, J = 1,5 Hz), 8,64(1H, s), 8,32(1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 1,5 Hz), 7,97(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,84(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz), 7,52-7,49(1H, m), 7,35-7,29(3H, m), 7,20(1H, dt, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz), 5,28(2H, s), 3,22(2H, c, J = 7,2 Hz), 1,17(3H, t, J = 7,2 Hz)
VII-3		(CDCl ₃) 8,76(1H, s), 8,65(1H, s a), 8,29(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,97(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,88(1H, s a), 7,52(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,40-7,33(1 H, m), 7,25-7,19(3H, m), 7,05-6,97(2H, m), 5,16(2H, s), 3,72-3,63(1 H, m), 1,28 (3H, d, J = 1,8 Hz), 1,26(3H, d, J = 1,8 Hz)
VII-4		10,34(1H, s), 9,23(1H, s), 8,66(1H, s), 8,44(1H, dd, J = 9 Hz, J = 1,5 Hz), 7,99(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,88(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 9 Hz, J = 2,4 Hz), 7,43-7,52(1H, m), 7,14-7,36(4H, m), 5,28(2H, s), 2,28(3H, s)
VII-5		10,14(1 H, s), 8,98(1 H, s), 8,67(1H, s), 8,11(1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 0,9 Hz), 7,98-7,82(4H, m), 7,78-7,58(4H, m), 7,52-7,43(1H, m), 7,36-7,14(4H, m), 5,26(2H, s)
VII-6		10,50(1H, s), 9,27(1H, s), 8,67(1H, s), 8,35(1H, d, J = 9,3 Hz), 7,99(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,88(1H, s a), 7,70(1H, d, J = 7,5 Hz), 7,32-7,43(1H, m), 7,36-7,14(4H, m), 5,28(2H, s)
VII-8		10,36(1H, s), 9,26(1H, s), 8,67(1H, s), 8,44(1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 1,8 Hz), 8,00(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,91(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 9,0 Hz, J = 2,4 Hz), 7,51-7,44(1H, m), 7,35-7,28(3H, m), 7,22-7,15(1H, m), 5,27 (2H, s), 4,55(2H, s).
VII-9		10,4(1H, s), 9,24(1H, s), 8,67(1H, s), 8,46(1H, d, J = 8,7 Hz), 8,01(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,90(1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,70-7,80(1H, m), 7,44-7,54(1H, m), 7,15-7,40(4H, m), 5,27(2H, s), 2,64(2H, t, J = 6,9 Hz), 1,63-1,75(2H, m), 1,05(3H, t, J = 7,5 Hz)
VII-10		10,34(1H, s), 9,24(1H, s), 8,67(1H, s), 8,42(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,99(1H, s), 7,88(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,73(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,48-7,44(1H, m), 7,34-7,27(3H, m), 7,21-7,16(1H, m), 5,27(2H, s), 4,76(2H, s), 0,94(9H, s), 0,16(6H, s).

Fórmula Química 70

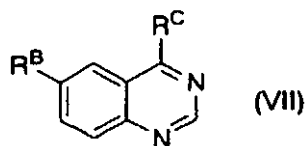


Tabla 13

Compuesto N°	R ^B	R ^C	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VII-11			10,44(1H, s), 9,24(1H, s), 8,60(1H, s), 8,43(1H, dd, J = 2,4, 11,6 Hz), 8,17(2H, s), 7,87(1H, d, J = 12,0 Hz), 7,78-7,67(2H, m), 7,41-7,34(1H, m), 7,14-7,04(3H, m), 5,72(2H, s), 2,28(3H, s)
VII-12			10,47(1H, s), 9,29(1H, d, J = 1,8 Hz), 8,62(1H, s), 8,43(1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 9,0 Hz), 8,21-8,17(2H, m), 7,89(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,78-7,68(2H, m), 7,91-7,33(1 H, m), 7,15-7,04(3H, m), 5,71(2H, s), 4,55(2H, s), 3,42(3H, s).
VII-13			10,49(1H, s), 9,25(1H, s), 8,73(1H, s), 8,44(1H, d, J = 8,8 Hz), 8,16(1H, s), 7,89(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,34(1H, dd, J = 8,4, 16,0 Hz), 6,95-6,86(2H, m), 6,82-6,77(1H, m), 5,15(2H, s), 2,27(3H, s).
VII-14			10,34(1H, s), 9,22(1H, s), 8,64-8,59(2H, m), 8,43-8,41(1 H, m), 7,98(1 H, s), 7,87-7,85(2H, m), 7,71-7,68(1H, m), 7,59-7,58(1H, m), 7,40-7,34(1H, m), 7,29-7,27(1H, m), 5,30(2H, s).
VII-15			9,21(1 H, s), 8,64-8,58(2H, m), 8,45-8,39(1H, m), 7,97(1 H, s), 7,88-7,84(1H, m), 7,71-7,66(1H, m), 7,45-7,51(1H, m), 7,27-7,23(1H, m), 7,29-7,27(1H, m), 5,30(2H, s).
VII-16			10,35(1H, s), 9,24(1H, s), 8,67(1H, s), 8,60(1H, d, J = 4,4 Hz), 8,42(1H, d, J = 8,8 Hz), 8,01(1H, s), 7,91-7,87(2H, m), 7,73-7,71(1H, m), 7,59(1H, d, J = 8,0 Hz), 7,39-7,36(1H, m), 7,29(1H, d, J = 8,8 Hz), 5,31(2H, s), 4,55(2H, s), 3,42(3H, s).

5

Tabla 14

Compuesto N°	R ^B	R ^C	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VII-17			10,32 (1H, s), 8,85(1H, s), 8,74(1H, s), 8,20(2H, d, J = 6,0 Hz), 8,01-7,96(4H, m), 7,87(1H, d, J = 6,0 Hz), 7,68-7,64 (3H, m), 3,56(3H, s).

Compuesto N°	R ^B	R ^C	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VII-18			10,52(1H, s), 9,19(1 H, s), 8,60(1H, s), 8,31(1H, d, J = 8,4 Hz), 8,40(2H, d, J = 8,4 Hz), 7,84-7,78(5H, m), 7,52-7,43(3H, m), 4,37(2H, s), 3,24(3H, s).
VII-19			10,44(1H, s), 9,28(1H, s), 8,70(1H, s), 8,95(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,92(3H, t, J = 8,8 Hz), 7,46(2H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,30-7,26(3H, m), 4,24-4,20(2H, m), 2,28 (3H, s).

Etapas 3 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-(2-(1-morfolino)etoxiimino)etil)quinazolina (VIII-1)

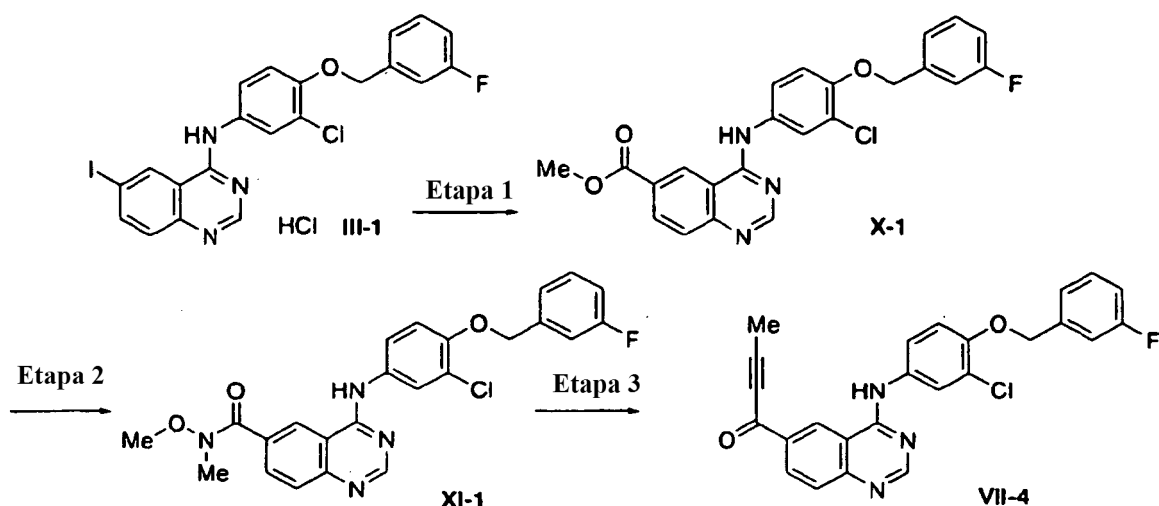
En 6 ml (20: 1) de una mezcla de tetrahidrofurano y agua se disolvieron 100 mg del Compuesto VII-1 y 78 mg de diclorhidrato de 2-(1-morfolino)etoxiamina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración, el sólido se lavó con una mezcla (2: 1) de hexano y acetato de etilo para obtener 72 mg de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-(2-(1-morfolino)etoxiimino) etil) quinazolina (VIII-1).

RMN de ¹H (d₆-DMSO, δ): 9,93 (1H, s), 8,62 (1H, s a), 8,58 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,96 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 6,6 Hz, J = 1,8 Hz), 7,51- 7,45 (1H, m), 7,35- 7,28 (3H, m), 7,19 (1H, t, J = 6,0 Hz), 5,27 (2H, s), 4,33 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,59 (4H, t, J = 4,5 Hz), 2,69 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,4 (4H, t, J = 4,5 Hz), 2,36 (3H, s)

Ejemplo de Referencia 1

Como un método para obtener un derivado de cetona (VII), se ejemplifica el siguiente método además de la primera etapa y la segunda etapa del Ejemplo 7.

Fórmula Química 71



Etapas 1 Síntesis de éster metílico del ácido 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-quinazolin-6-carboxílico (X-1)

En una mezcla de 200 ml de dimetilformamida y 200 ml de metanol se disolvieron clorhidrato de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-yodoquinazolina (III-1, 20 g) y 1,29 g de diclorobis(trifenilfosfina)paladio, y se añadieron 25,7 ml de trietilamina. El interior de un recipiente de reacción se reemplazó suficientemente con un gas de monóxido de carbono, seguido de una reacción a 80 °C durante 15 horas en atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se filtró con Celite, y el filtrado se enfrió a 0 °C con agitación. Se filtró un precipitado, se lavó con metanol frío, y se secó para obtener éster metílico del ácido 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino) quinazolin-6-carboxílico (X-1, 13,5 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 10,26 (1H, s), 9,25 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,65 (1H, s), 8,31 (1H, dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 7,49- 7,44 (1H, m), 7,35- 7,27 (3H, m), 7,20- 7,16 (1H, m), 5,27 (2H, s), 3,96 (3H, s).

5 Etapa 2 Síntesis de metoxi metil amida del ácido 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)quinazolin-6-carboxílico (XI-1)

En tetrahidrofurano (230 ml) se disolvió éster metílico del ácido 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)quinazolin-6-carboxílico (X-1, 11,6 g), se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (7,8 g), y se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano de 2 mol/l de $i\text{PrMgCl}$ (79,8 ml) durante 30 minutos enfriando con hielo. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante 20 minutos enfriando con hielo y, después de completarse la reacción, se añadieron 200 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de que se añadieran 100 ml de agua a la mezcla, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. El filtrado se concentró para obtener metoxi metil amida del ácido 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)quinazolin-6-carboxílico (XI-1, 12,7 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

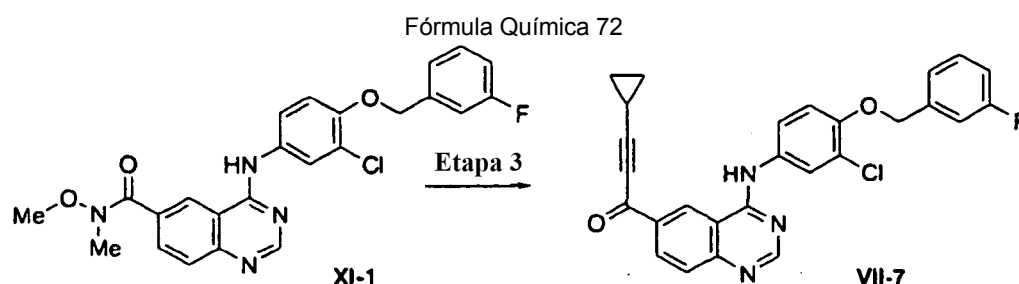
RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 10,01 (1H, s), 8,79 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,64 (1H, s), 8,05 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,00 (1H, dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,76 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 7,52- 7,44 (1H, m), 7,35- 7,26 (3H, m), 7,22- 7,16 (1H, m), 5,27 (2H, s), 3,57 (3H, s), 3,34 (3H, s).

20 Etapa 3 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-oxo-2-butin-1-il)quinazolina (VII-4)

A una solución de 4,22 ml de N,N-diisopropilamina en tetrahidrofurano (25 ml) enfriada a -78°C se le añadieron gota a gota 18,8 ml de solución en hexano de 1,6 mol/l de $n\text{-BuLi}$. Después de completarse la adición, la temperatura se elevó a 0°C , y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos y se enfrió de nuevo a -78°C . Se añadieron 1,33 ml de 2-bromo-1-propeno en tetrahidrofurano (25 ml), y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de metoxi metil amida del ácido 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)quinazolin-6-carboxílico (XI-1, 2,33 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y, después de completarse la adición, la temperatura se elevó a 0°C , seguido de agitación durante 3 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se neutralizó con 2 mol/l de ácido clorhídrico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, el filtrado se concentró, y el residuo cristalino resultante se lavó con cloruro de metileno para obtener 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-oxo-2-butin-1-il)quinazolina (VII-4, 1,71 g) en forma de un sólido de color amarillo.

35 Ejemplo de Referencia 2

Como otro método de la tercera etapa del Ejemplo de Referencia 1, existe el siguiente método.



40 Etapa 3 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-oxo-2-propin-3-ciclopropil-1-il)quinazolina (VII-7)

A una solución de 0,16 ml de etilciclopropano en tetrahidrofurano (3 ml) enfriado a -78°C se le añadieron gota a gota 1,25 ml de una solución en hexano de 1,54 mol/l de $n\text{-BuLi}$. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de metoxi metil amida del ácido 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)quinazolin-6-carboxílico (XI-1, 300 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) y, después de completarse la adición, la temperatura se elevó a 0°C , y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción para separar las capas. Después de que la capa acuosa se re-extrajera con 10 ml de acetato de etilo dos veces, se combinaron todas las capas orgánicas, y se secaron sobre sulfato sódico, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-oxo-2-propin-3-ciclopropil-1-il)quinazolina (VII-7, 265 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

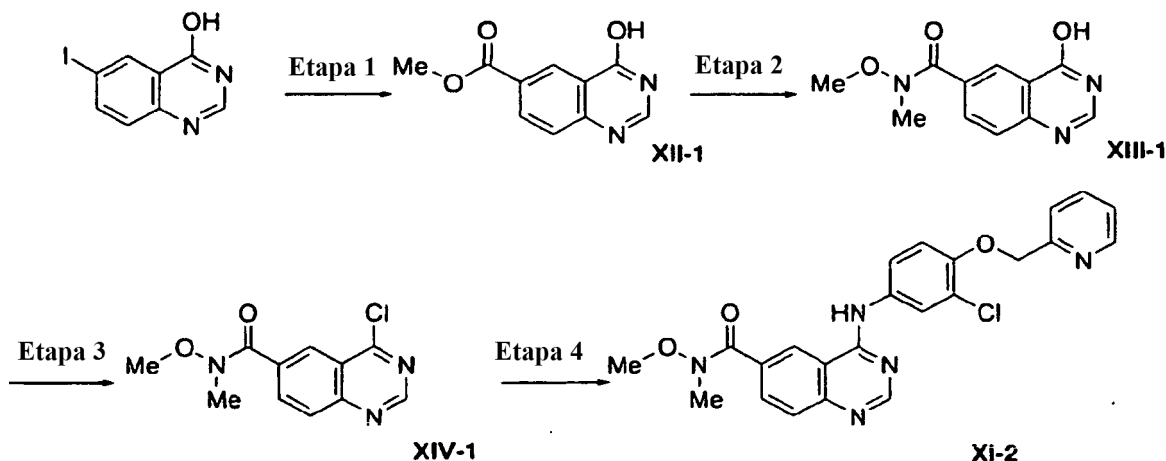
RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 10,4 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,41 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 3$ Hz), 7,40- 7,52 (1H, m), 7,15- 7,4 (4H, m), 5,28 (2H, s), 1,77- 1,87 (1H, m), 1,05- 1,20 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 3

Como un método para obtener un derivado de amida (XI), existe el siguiente método además de la primera etapa y la segunda etapa del Ejemplo de Referencia 1.

5

Fórmula Química 73



Etapa 1 Síntesis de éster metílico del ácido 4-hidroxiquinazolin-6-carboxílico (XII-1)

- 10 4-Hidroxi-6-yodoquinazolina (250 mg), una cantidad catalítica de acetato de paladio (II) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3,8 ml) y se añadieron metanol (1,5 ml) y 1,5 ml de trietilamina. Después de que el interior de un recipiente de reacción se reemplazara suficientemente con un gas de monóxido de carbono, se realizó una reacción a 80 °C durante 20 horas en atmósfera de monóxido de carbono.
- 15 Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en ácido cítrico acuoso al 10 %, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y se secó sobre sulfato sódico, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) para obtener éster metílico del ácido 4-hidroxiquinazolin-6-carboxílico (XII-1, 157 mg) en forma de un sólido de color pardo.
- 20 RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 12,48 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,19 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Etapa 2 Síntesis de metoximetilamida del ácido 4-hidroxiquinazolin-6-carboxílico (XIII-1)

- Se disolvió éster metílico del ácido 4-hidroxiquinazolin-6-carboxílico (XII-1, 4,0 g) en tetrahidrofurano (120 ml), se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (5,7 g), y una solución en tetrahidrofurano de 2 mol/l de iPrMgCl (59 ml) se añadió gota a gota durante 30 minutos. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos enfriando con hielo y, después de completarse la reacción, 40 ml de 2 mol/l ácido clorhídrico se añadieron gota a gota. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico.
- 25 Después de la concentración, el residuo cristalino se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo: metanol = 9: 1) para obtener metoximetilamida del ácido 4-hidroxiquinazolin-6-carboxílico (XIII-1, 2,9 g) en forma de un sólido de color blanco.
- 30 RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 12,42 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,57 (3H, s), 3,32 (3H, s).

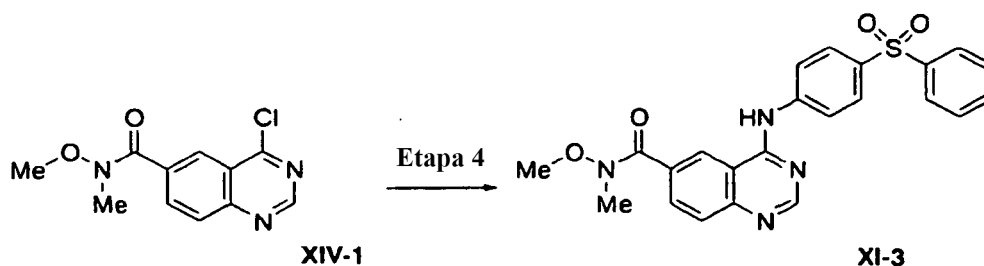
Etapa 3 Síntesis de metoximetilamida del ácido 4-cloroquinazolin-6-carboxílico (XIV-1)

- Se suspendió metoximetilamida del ácido 4-hidroxiquinazolin-6-carboxílico (XIII-1, 2,9 g) en tolueno (57 ml), y se añadieron 6,8 ml de trietilamina y 3,4 ml de oxiclورو de fósforo, seguido de agitación a 130 °C durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 50 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. Se añadió bicarbonato sódico hasta que la capa acuosa mostró un pH 8, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico. Después de la concentración, el residuo cristalino se lavó con éter dietílico, y se secó para obtener metoximetilamida del ácido 4-cloroquinazolin-6-carboxílico (XIV-1, 2,3 g) en forma de un sólido de color blanco.
- 40 RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 8,75 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,11 (1H, dd, J = 2,0 Hz, J = 8,4 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,56 (3H, s), 3,32 (3H, s).
- 45

Etapla 4 Síntesis de metoximetilamida del ácido 4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-quinazolin-6-carboxílico (XI-2)

Se disolvió metoximetilamida del ácido 4-cloroquinazolin-6-carboxílico (XIV-1, 5,78 g) en tetrahidrofurano (100 ml), y se añadieron 5,39 g de 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina, seguido de agitación a 60 °C durante 1 hora. Se filtró un precipitado, y se lavó con tetrahidrofurano para obtener metoximetilamida del ácido 4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-quinazolin-6-carboxílico (XI-2, 7,87 g) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se dejó en reposo a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se recogió por filtración, hasta obtener 2,21 g de XI-2. RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 10,02 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,62- 8,59 (2H, m), 8,04 (1H, s), 8,00- 7,98 (1H, m), 7,90- 7,86 (1H, s), 7,80- 7,78 (1H, m), 7,75- 7,73 (1H, m), 7,59- 7,57 (1H, m), 7,37- 7,35 (1H, m), 7,28- 7,26 (1H, m), 5,29 (2H, s), 3,57 (3H, s).

Fórmula Química 74



Ejemplo de Referencia 4

Como otro método de la cuarta etapa del Ejemplo de Referencia 3, existe el siguiente método.

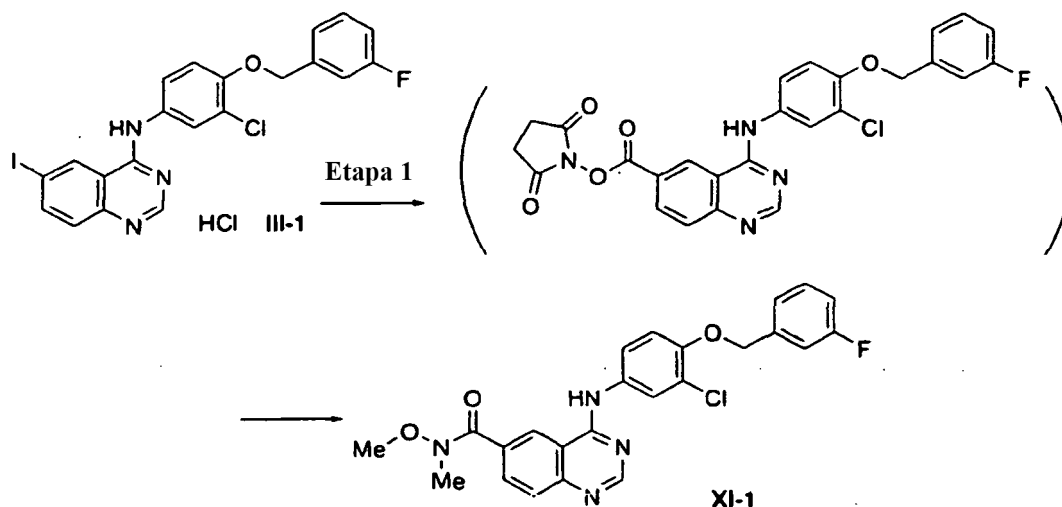
Etapla 4 Síntesis de metoximetilamida del ácido 4-(4-bencenosulfonilfenilamino)-quinazolin-6-carboxílico (XI-3)

Se añadieron metoximetilamida del ácido 4-cloroquinazolin-6-carboxílico (XIV-1, 550 mg), 611 mg de 4-bencenosulfonilfenilamina, 49 mg de acetato de paladio (II), 190 mg de Xantphos y 997 mg de carbonato de cesio a 1,4-dioxano (30 ml), y el interior de un recipiente de reacción se reemplazó con un gas nitrógeno, seguido de agitación a 100 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró con Celite, y se añadió agua al filtrado, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo: metanol = 95: 5) para obtener metoximetilamida de 4-(4-bencenosulfonilfenilamino)-quinazolin-6-carboxílico (XI-3, 651 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 10,66 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,48 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,16 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,997,94 (5H, m), 7,80- 7,61 (3H, m), 2,27 (3H, s).

Ejemplo de Referencia 5

Como un método para obtener un derivado de amida (XI), existe adicionalmente el siguiente método además de la primera etapa y la segunda etapa del Ejemplo de Referencia 1, y el Ejemplo de Referencia 3.

Fórmula Química 75

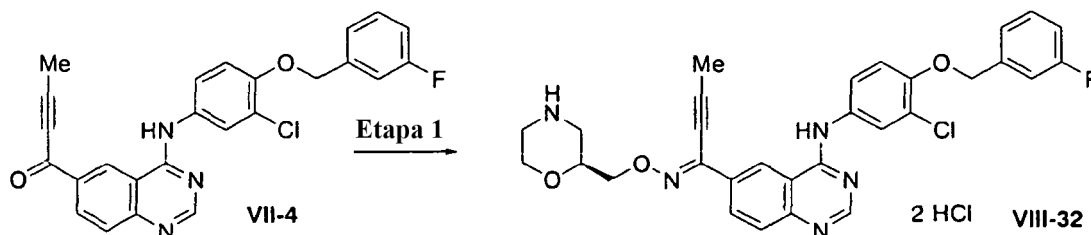


Etapa 1 Síntesis de metoximetilamida del ácido 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-quinazolin-6-carboxílico (XI-1)

Se disolvieron clorhidrato de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-yodoquinazolina (III-1, 500 mg), 32 mg de diclorobis(trifenilfosfina)paladio, y 191 mg de N-hidroxisuccinimida en 10 ml de dimetilformamida, y se añadieron 360 ml de trietilamida. El interior de un recipiente de reacción se reemplazó suficientemente con un gas de monóxido de carbono, seguido de una reacción a 80 °C durante 3 horas en atmósfera de monóxido de carbono. A 1/5 de la mezcla de reacción se le añadieron 0,3 ml de una solución acuosa de N,O-dimetilhidroxilamina al 40 %, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico en este orden, y se secó sobre sulfato sódico. El residuo concentrado del filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) para obtener metoximetilamida del ácido 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-quinazolin-6-carboxílico (XI-1, 74 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 8

[Fórmula Química 76]



(Etapa 1) Síntesis de diclorhidrato de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-((S)-morfolin-2-ilmetoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-32)

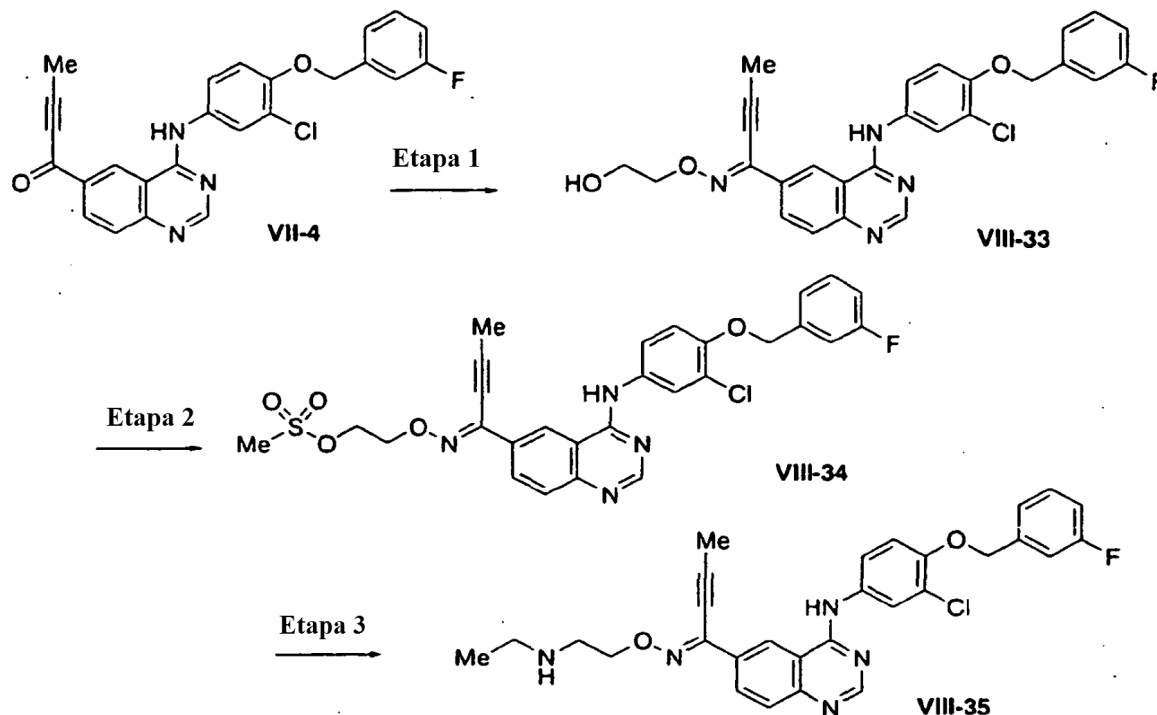
A una suspensión de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-oxo-2-buten-1-il)quinazolina (VII-4, 786 mg) y 614 mg de terc-butil éster del ácido (S)-2-aminoximetil-morfolin-4-carboxílico en 31 ml de 1, 4- dioxano se le añadieron 2,21 ml de solución acuosa de ácido metanosulfónico 2 mol/l, seguido de agitación a 80 °C durante 22 horas. Y, se añadieron adicionalmente 1,32 ml de solución acuosa de ácido metanosulfónico 2 mol/l, seguido de agitación adicional durante 5,5 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después de que una capa acuosa se re-extrajera con acetato de etilo, todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de que el filtrado se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con cloroformo: metanol = 9: 1) para obtener un aceite de color amarillo. Este aceite se disolvió en 50 ml de acetato de etilo, y se filtró, y se añadieron con agitación 0,95 ml de una solución 4 mol/l de ácido clorhídrico-acetato de etilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró un precipitado, y se lavó con acetato de etilo y hexano en este orden. Se recristalizó una sustancia recogida por filtración con metanol-acetato de etilo para obtener diclorhidrato de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-((S)-morfolin-2-ilmetoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-32, 839 mg) en forma de un cristal de color amarillo.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 11,69 (1H, s a), 9,49- 9,37 (2H, m), 9,05 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,38 (1H, dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 9,0$ Hz), 7,52- 7,45 (1H, m), 7,36- 7,30 (3H, m), 7,23- 7,16 (1H, m), 5,31 (2H, s), 4,36- 4,34 (1H, m), 4,25- 4,22 (1H, m), 4,04- 3,98 (1H, m), 3,84- 3,77 (1H, m), 3,04- 2,85 (3H, m), 2,28 (3H, s).

5

Ejemplo 9

Fórmula Química 77



- 10 Etapa 1 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-(2-hidroxi-etoxi-imino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-33)

Se disolvió 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-oxo-2-butin-1-il)quinazolina (VII-4, 10 g) en 300 ml de 1,4-dioxano, se añadieron 1,5 equivalentes de 2-(acetoxi)etoxiamina, y se añadieron 28 ml de una solución acuosa de ácido metanosulfónico 2 mol/l, seguido de agitación a 60 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y se secó sobre sulfato sódico. El residuo obtenido concentrando el filtrado se recrystalizó en etanol hídrico-agua, se filtró y se secó para obtener 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-(2-hidroxi-etoxi-imino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-33, 7,6 g) en forma de un sólido incoloro.

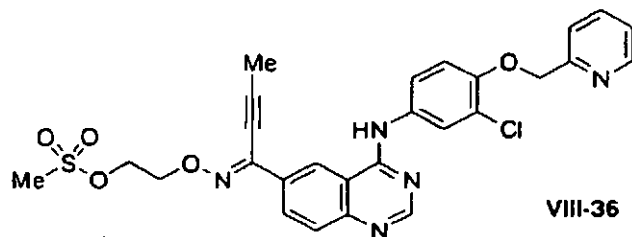
- 20 RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 10,07 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,22 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,8$ Hz), 7,50- 7,45 (1H, m), 7,35- 7,24 (3H, m), 7,20- 7,16 (1H, m), 5,27 (2H, s), 4,79 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,29 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,75 (2H, dd, $J = 5,2$ Hz, $J = 10,4$ Hz), 2,26 (3H, s).

- 25 Etapa 2 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-(2-sulfonilo-etoxi-imino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-34)

Se disolvió 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-(2-hidroxi-etoxi-imino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-33, 7,6 g) en 150 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron 4,19 ml de trietilamina y 2,33 ml de cloruro de metanosulfonilo, seguido de agitación durante 3,5 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el filtrado se concentró. Se añadió acetato de etilo al residuo concentrado, este se dejó en reposo a temperatura ambiente, precipitó un cristal, y se diluyó con hexano, y el cristal se recogió por filtración para obtener 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-(2-sulfonilo-etoxi-imino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-34, 7,66 g) en forma de un cristal de color amarillo.

- 35 RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 10,07 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,24 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,8$ Hz), 7,51- 7,45 (1H, m), 7,35- 7,27 (3H, m), 7,21- 7,17 (1H, m), 5,27 (2H, s), 4,58 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 4,54 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,24 (3H, s), 2,27 (3H, s).

Fórmula Química 78

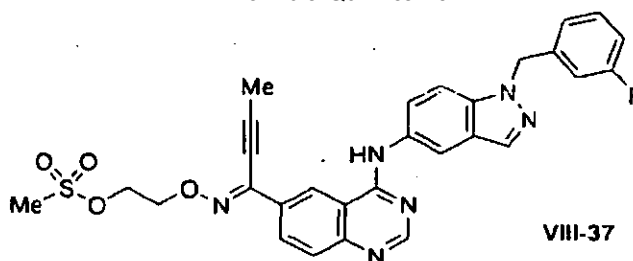


4-(3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-6-(1-(2-sulfoniloxyetoxyimino)-2-buten-1-il)quinazolina (VIII-36)

- 5 El compuesto se sintetizó de acuerdo con la misma manera que la de la primera etapa y la segunda etapa:
 RMN de ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ): 10,09 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,24 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,89 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 9,0$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,40-7,35 (1H, m), 7,29 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,31 (2H, s), 4,57 (2H, s a), 4,55 (2H, s a), 3,24 (3H, s), 2,27 (3H, s).

10

Fórmula Química 79



4-(1-(3-Fluorobencil)-1H-indazol-5-ilamino)-6-(1-(2-sulfoniloxyetoxyimino)-2-buten-1-il)quinazolina (VIII-37)

- 15 El compuesto se sintetizó de acuerdo con la misma manera que la de la primera etapa y la segunda etapa.
 RMN de ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ): 10,20 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,24 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,17 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,80 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,41-7,36 (1H, m), 7,14-7,04 (3H, m), 5,72 (2H, s), 4,58 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,54 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,24 (3H, s), 2,26 (3H, s).

- 20 Etapa 3 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-(2-etilaminoetoxyimino)-2-buten-1-il)quinazolina (VIII-35)

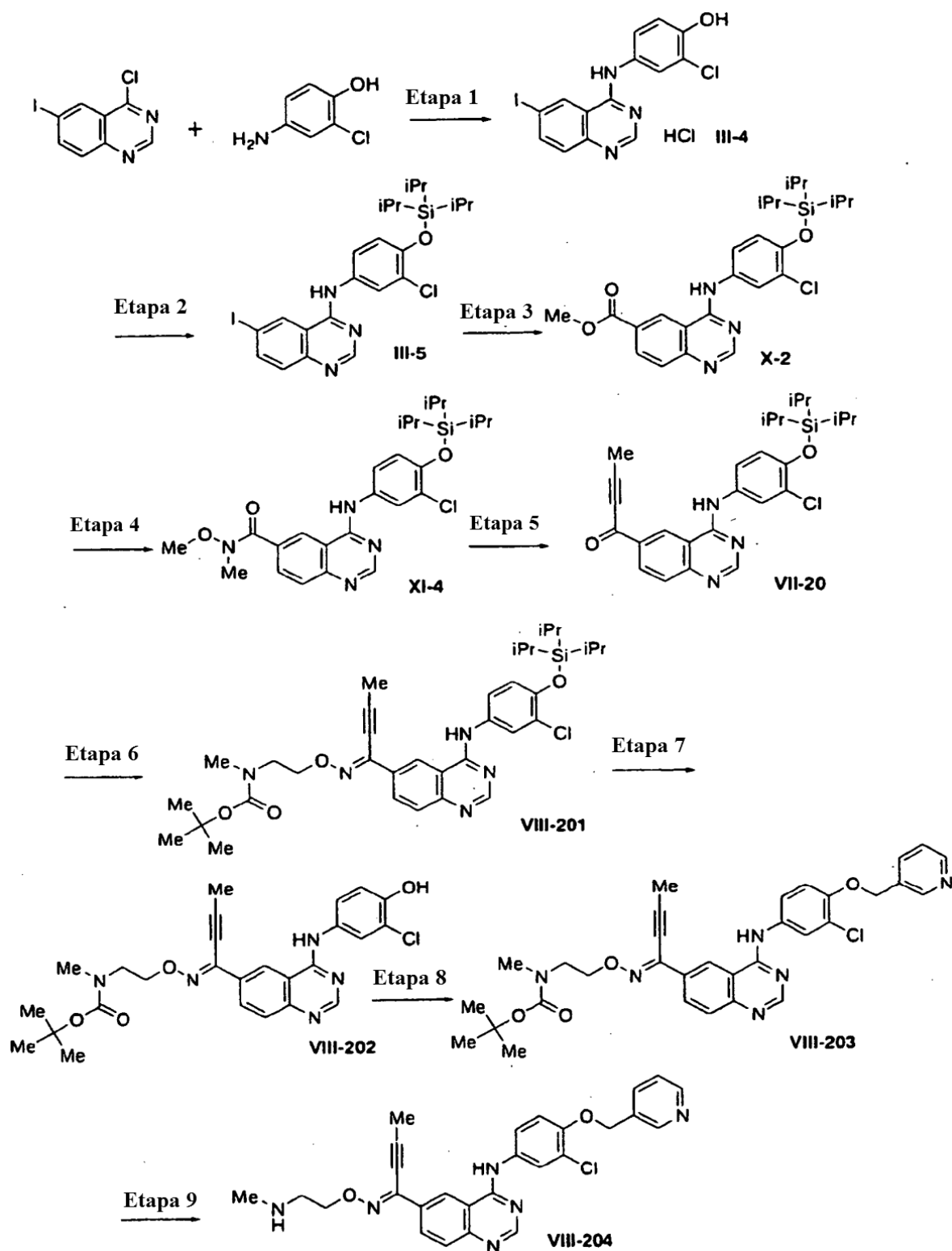
- Se disolvió 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-(2-sulfoniloxyetoxyimino)-2-buten-1-il)quinazolina (VIII-34, 100 mg) en 3 ml de N,N-dimetilformamida, y se añadieron 160 mg de solución acuosa de etilamina al 70 %, seguido de agitación a 60 °C durante 14 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el residuo concentrado del filtrado se purificó por cromatografía (eluyendo con acetato de etilo) usando una columna de amino para obtener 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(1-(2-etilaminoetoxyimino)-2-buten-1-il)quinazolina (VIII-35, 53 mg) en forma de un sólido incoloro.

- 30 RMN de ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ): 10,08 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,21 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,96 (1H, s), 7,80 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,51- 7,45 (1H, m), 7,35- 7,27 (3H, m), 7,21- 7,16 (1H, m), 5,27 (2H, s), 4,31 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,89 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,61 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 2,26 (3H, s), 1,02 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

- 35 En la aminación de la tercera etapa, puede usarse la amina que está disponible en el mercado o la amina que puede sintetizarse de acuerdo con el método descrito en J. Syn. Org. Chem., Jpn., 2001, 59: 779-789, Tetrahedron Lett., 1995, 36: 6373-6374, Synlett, 1999: 1301-1303, Tetrahedron, 2002, 58: 6267-6276 o una sal de la misma.

Ejemplo 10

Fórmula Química 80



5 Etapa 1 Síntesis de 4-(3-Cloro-4-hidroxifenilamino)-6-yodoquinazolina (III-4)

De acuerdo con la misma manera que la de la primera etapa del Ejemplo 1 y usando 20,3 g de 4-cloro-6-yodoquinazolina y 10 g de clorhidrato de 3-cloro-4-hidroxianilina, 4-(3-cloro-4-hidroxifenilamino)-6-yodoquinazolina (III-4, 26,6 g) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

10 RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 11,4 (1H, s), 10,5 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,79 (1H, s),

7,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Etapas 2 Síntesis de 4-(3-cloro-4-triisopropilsililoxifenilamino)-6-yodoquinazolina (III-5)

- 5 Se disolvieron clorhidrato de 4-(3-cloro-4-3- fluorobenciloxi)fenilamino)-6-yodoquinazolina (III-4, 20 g), 13,3 g de cloruro de triisopropilsilano, y 12,6 g de imidazol en 200 ml de N,N-dimetilformamida, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron 200 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 200 ml de acetato de etilo para separar las capas. La capa acuosa se volvió a extraer con 200 ml de acetato de etilo dos veces, y todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico en este orden, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró, y el residuo se lavó con hexano-acetato de etilo (2: 1) para obtener 4-(3-cloro-4-triisopropilsililoxifenilamino)-6-yodoquinazolina (III-5, 25,3 g) en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 9,8 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,7 Hz), 1,25- 1,40 (3H, m), 1,11 (18H, d, J = 7,2 Hz).
- 15

Etapas 3 Síntesis de éster metílico del ácido 4-(3-cloro-4-triisopropilsililoxifenilamino)-quinazolin-6-carboxílico (X-2)

- 20 A partir de 4-(3-cloro-4-triisopropilsililoxifenilamino)-6-yodoquinazolina (III- 5, 21,8 g), se obtuvo éster metílico del ácido 4-(3-cloro-4-triisopropilsililoxifenilamino)-quinazolin-6-carboxílico (X-2, 20,4 g) en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo de la misma manera que la de la primera etapa del Ejemplo de Referencia 1.
- RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 10,2 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 2,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,96 (3H, s), 1,29- 1,41 (3H, m), 1,11 (18H, d, J = 7,2 Hz).
- 25

(Etapas 4) Síntesis de metoximetilamida del ácido 4-(3-cloro-4-triisopropilsililoxifenilamino)-quinazolin-6-carboxílico (XI-4)

- 30 A partir de éster metílico del ácido 4-(3-cloro-4-triisopropilsililoxifenilamino)- quinazolin-6-carboxílico (X- 2, 10 g), se obtuvo metoximetilamida del ácido 4-(3-cloro-4-triisopropilsililoxifenilamino)-quinazolin-6-carboxílico (XI-4, 4,1 g) en forma de un sólido incoloro de acuerdo con la misma manera que la de la segunda etapa del Ejemplo de Referencia 1.
- RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 10,0 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,65 (1H, s), 7,97- 8,08 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,70- 7,75 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,58 (3H, s), 3,35 (3H, s), 1,29- 1,41 (3H, m), 1,11 (18H, d, J = 7,5 Hz).
- 35

(Etapas 5) Síntesis de 4-(3-cloro-4-triisopropilsililoxifenilamino)-6-(1-oxo-2-butin-1-il)quinazolina (VII-20)

- 40 A partir de metoximetilamida del ácido 4-(3-cloro-4-triisopropilsililoxifenilamino)-quinazolin-6-carboxílico (XI-4, 4,1 g), se obtuvo 4-(3-cloro-4-triisopropilsililoxifenilamino)-6-(1-oxo-2-butin-1-il)quinazolina (VII-20, 1,3 g) en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo de la misma manera que la de la tercera etapa del Ejemplo de Referencia 1.
- RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 10,3 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,99 (1H, s), 7,88 (1H, s, J = 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 2,28 (3H, s), 1,29- 1,41 (3H, m), 1,11 (18H, d, J = 6,9 Hz).

- 45 (Etapas 6) Síntesis de 4-(3-cloro-4-triisopropilsililoxifenilamino)-6-(1-(2-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilaminoetoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-201)

- 50 A partir de 4-(3-cloro-4-triisopropilsililoxifenilamino)-6-(1-oxo-2-butin-1-il)quinazolina (VII-20, 1,3 g), se obtuvo 4-(3-cloro-4-triisopropilsililoxifenilamino)-6-(1-(2-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilaminoetoxiimino)-2-butin-1-il) quinazolina (VIII-201, 1,1 g) en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con la misma manera que la de la segunda etapa del Ejemplo 2.
- ESI-MS (M/Z): (M⁺) = 666,71, (M+H) = 667,73

- 55 Etapas 7 Síntesis de 4-(3-cloro-4-hidroxifenilamino)-6-(1-(2-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-metil aminoetoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-202)

- Se disolvió 4-(3-cloro-4-triisopropilsililoxifenilamino)-6-(1-(2-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilaminoetoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-201, 1,1 g) en 20 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron 6,7 ml de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano de 1 mol/l, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos.
- 60 Después de completarse la reacción, se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo para separar las capas. La capa acuosa se volvió a extraer con 10 ml de acetato de etilo dos veces, y todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró, y el residuo se lavó con hexano-acetato de etilo (1: 1) para obtener 4-(3-cloro-4-hidroxi-fenilamino)-6-(1-(2-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-metil aminoetoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-202,
- 65 0,7 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 9,96 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,21

(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,757,86 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,36 (2H, s a), 3,56 (2H, s a), 2,86 (3H, s a), 2,25 (3H, s a), 1,36 (9H, s).

(Etapla 8) Síntesis de 4-(3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)fenilamino)-6-(1-(2-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilaminoetoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-203)

Se disolvieron 4-(3-cloro-4-hidroxifenilamino)-6-(1-(2-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilaminoetoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-202, 70 mg), 87 mg de bromhidrato de 3-bromometilpiridina, y 223 mg de carbonato de cesio en 1,1 ml de N,N-dimetilformamida-agua (10,1), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron 5 ml de agua y 5 ml de acetato de etilo para separar las capas. La capa acuosa se volvió a extraer con 5 ml de acetato de etilo dos veces, y todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico en este orden, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con hexano: acetato de etilo = 1: 1) para obtener 4-(3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)fenilamino)-6-(1-(2-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilaminoetoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-203, 70 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 10,0 (1H, s a), 8,74 (1H, s a), 8,72 (1H, s a), 8,60 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,97 (1H, s a), 7,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 7,6 Hz, J = 4,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,29 (2H, s), 4,37 (2H, s a), 3,56 (2H, s a), 2,86 (3H, s a), 2,25 (3H, s a), 1,36 (9H, s).

(Etapla 9) Síntesis de 4-(3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)fenilamino)-6-(1-(2-N-metilaminoetoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-204)

Partiendo de 4-(3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)fenilamino)-6-(1-(2-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilaminoetoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-203, 70 mg), y de acuerdo con la misma manera que la de la segunda etapa del Ejemplo 2, la reacción se realizó, y la purificación se realizó por recristalización en hexano-acetato de etilo para obtener 4-(3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)fenilamino)-6-(1-(2-N-metilaminoetoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-204, 7 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

10,3 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,42- 8,65 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,98 (1H, s), 7,91 (1H, s a), 7,81 (1H, s a), 7,71 (1H, s a), 7,47 (1H, s a), 7,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,30 (2H, s), 4,53 (2H, s a), 3,38 (2H, s a), 2,68 (3H, s), 2,26 (3H, s).

De acuerdo con la misma manera que la de los Ejemplos 7 a 10, se sintetizó el siguiente compuesto.

Fórmula Química 81

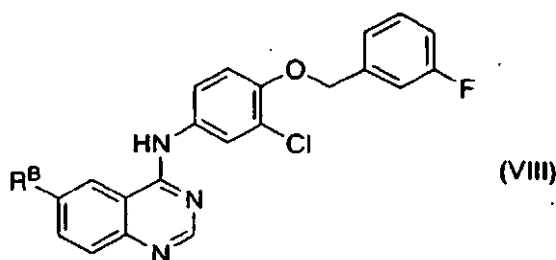


Tabla 15

Compuesto N°	R ^B	RMN de ^1H (d_6 -DMSO)
VIII-2		9,92(1H, s), 8,65(1H, s a), 8,62(1H, s), 8,22(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,96(1H, d, J = 2,1 Hz), 7,76(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,70(1H, dd, J = 6,6 Hz, J = 1,8 Hz), 1,53-7,45(1H, m), 7,35-7,28(3H, m), 7,18 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,27(2H, s), 4,30(2H, t, J = 4,5 Hz), 2,64(2H, t, J = 4,5 Hz), 2,43(4H, s a), 2,35(3H, s), 1,53-1,47(4H, m), 1,40-1,36(2H, m).
VIII-3		9,92(1H, s), 8,62(1H, s a), 8,58(1H, s), 8,23(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,96(1H, d, J = 1,8 Hz), 7,76(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,70(1H, d, J = 6,9 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,28(3H, m), 7,18(1H, t, J = 6,9 Hz), 5,27(2H, s), 4,26(2H, t, J = 4,5 Hz), 2,77(2H, t, J = 4,5 Hz), 2,55(4H, c, J = 5,4 Hz), 2,36(3H, s), 0,96(2H, t, J = 5,4 Hz)

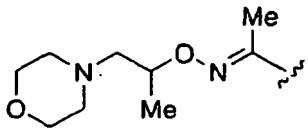
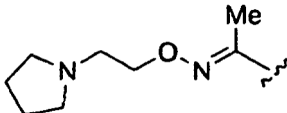
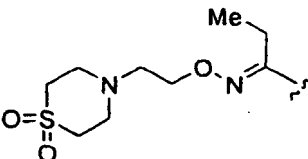
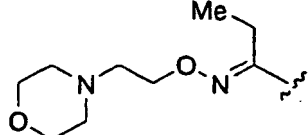
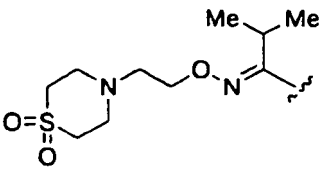
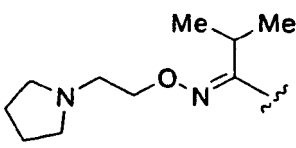
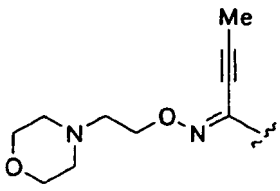
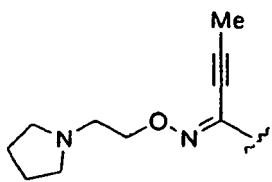
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-4		(sal mono-HCl) 11,4(1H, s a), 10,82(1H, s a), 9,07(1H, s), 8,82 (1H, s), 8,40(1H, d, J = 10,2 Hz), 7,94(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,88(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,70(1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz), 7,45-7,52(1 H, m), 7,31-7,36(3H, m), 7,17-7,23(1H, m), 5,30(2H, s), 4,94(1H, m), 3,85(4H, m), 3,36-3,60(6H, m), 2,44(3H, s), 1,38(3H, d, J = 6,3 Hz)
VIII-5		9,93(1H, s), 8,62(1H, s a), 8,58(1H, s), 8,22(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,96(1H, d, J = 1,8 Hz), 7,76(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,70(1H, dd, J = 6,6 Hz, J = 1,8 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,28(3H, m), 7,19 (1H, t, J = 6,6 Hz), 5,27(2H, s), 4,31(2H, t, J = 4,5 Hz), 2,78(2H, t, J = 4,5 Hz), 2,50(4H, a), 2,36(3H, s), 1,69(4H, a)
VIII-6		9,95(1H, s), 8,62(1H, s a), 8,58(1H, s), 8,21(1H, d, J = 6,9 Hz), 7,94(1H, d, J = 1,5 Hz), 7,77(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,69(1H, d, J = 6,9 Hz), 7,51-7,45(1H, m), 7,35-7,28(3H, m), 7,19(1H, t, J = 6,3 Hz), 5,28(2H, s), 4,32(2H, t, J = 4,2 Hz), 3,09(4H, da, J = 4,5 Hz), 3,05(4H, da, J = 4,5 Hz), 2,97-2,89(4H, m), 1,13(3H, t, J = 5,4 Hz)
VIII-7		9,95(1H, s), 8,61 (1H, s a), 8,58(1H, s), 8,20(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,94(1H, s a), 7,77(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,69(1H, d, J = 6,9 Hz), 7,51-7,45(1H, m), 7,35-7,28(3H, m), 7,19(1H, t, J = 6,0 Hz), 5,27 (2H, s), 4,32(2H, t, J = 4,2 Hz), 3,59(4H, t, J = 3,3 Hz), 2,91(2H, c, J = 5,4 Hz), 2,68(2H, t, J = 4,2 Hz), 1,13(3H, t, J = 5,4 Hz)

Tabla 16

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-8		(mezcla E/Z) 8,61 (0,5H, s), 8,58 (0,5H, s), 8,48 (0,5H, s), 8,25 (0,5H, s), 7,99 (0,5H, d, J = 2,4 Hz), 7,97 (0,5H, d, J = 2,4 Hz), 7,90 (0,5H, d, J = 7,9 Hz), 7,65-7,73 (2,5H, m), 7,50-7,55 (0,5H, m), 7,26-7,34 (3,5H, m), 7,16 (1H, d, t J = 7,9, 2,4 Hz), 5,26 (2H, s), 4,29 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,15 (1H, t, J = 7,0 Hz), 3,50-3,55 (1H, m), 3,28-3,35 (2H, m), 3,20-3,28 (2H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 2,99-3,07 (2H, m), 2,90-2,96 (1H, m), 2,87-2,95 (1H, m), 1,21 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,16 (3H, d, J = 7,0 Hz)
VIII-9		(mezcla E/Z) 8,58 (0,5H, s), 8,56 (0,5H, s), 8,44 (0,5H, s), 8,36 (0,5H, s), 7,99 (0,5H, d, J = 2,4 Hz), 7,97 (0,5H, d, J = 2,4 Hz), 7,90 (0,5H, d, J = 7,9 Hz), 7,65-7,73 (2,5H, m), 7,50-7,55 (0,5H, m), 7,26-7,34 (3,5H, m), 7,16 (1H, d, t J = 7,9, 2,4 Hz), 5,24 (2H, s), 4,21 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,05 (1H, t, J = 7,0 Hz), 2,73 (1H, t, J = 7,2 Hz), 2,57 (1H, t, J = 7,2 Hz), 2,45-2,55 (2H, m), 2,30-2,35 (2H, m), 1,64-1,70 (2H, m), 1,50-1,58 (2H, m), 1,21 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,16 (3H, d, J = 7,0 Hz)
VIII-10		(mezcla E/Z) 10,09(1H, s, mayoritario), 10,00(1H, s, minoritario), 8,74(1H, s, mayoritario), 8,59(1H, s), 8,22(1H, d, J = 9 Hz, mayoritario), 7,94-8,02(1H, m), 7,64-7,82(2H, m), 7,44-7,52(1H, m), 7,16-7,36(4H, m), 5,27 (2H, s), 4,32-4,43(2H, m), 3,56-3,62(4H, m), 2,66-2,74(2H, m), 2,34(3H, s, minoritario), 2,25(3H, s, mayoritario)
VIII-11		10,08(1H, s), 8,74(1H, s), 8,58(1H, s), 8,22(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,96(1H, s a), 7,80(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68(1H, d, J = 9,6 Hz), 7,43-7,52(1H, m), 7,14-7,36(4H, m), 5,27(2H, s), 4,37(2H, t, J = 6,0 Hz), 2,80(2H, t, J = 6,0 Hz), 2,25(3H, s), 1,69(4H, s a), 1,24 (4H, s a)

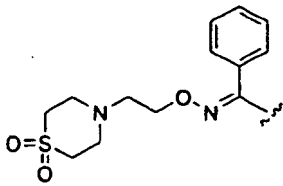
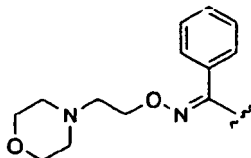
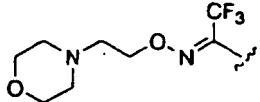
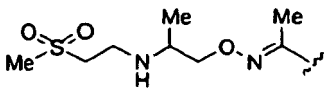
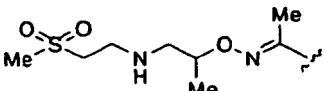
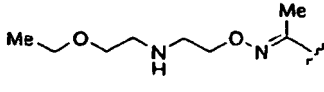
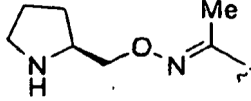
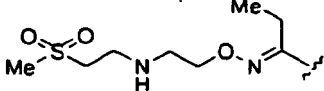
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-12		(mezcla E/Z) 9,95(1H, s, mayoritario), 9,80(1H, s, minoritario), 8,65(1H, s, minoritario), 8,58(1H, s, mayoritario), 8,54(1H, s, mayoritario), 8,44(1H, s, minoritario), 7,99(1H, d, J = 1,5 Hz, minoritario), 7,91(1H, d, J = 1,8 Hz, mayoritario), 7,15-7,92(14H, m), 5,26(2H, s), 5,25(2H, s), 4,32(2H, d, J = 3,9 Hz, mayoritario), 4,27(2H, t, J = 4,2 Hz, minoritario), 2,82-3,06(10H, m)
VIII-13		(mezcla E/Z) 9,96(1H, s, mayoritario), 9,82(1H, s, minoritario), 8,64(1H, s, minoritario), 8,57(1H, s, mayoritario), 8,53(1H, s, mayoritario), 8,44(1H, s, minoritario), 7,99(1H, d, J = 2,7 Hz, minoritario), 7,90(1H, d, J = 2,4 Hz, mayoritario), 7,14-7,88(13H, m), 5,26(2H, s, mayoritario), 5,24(2H, s, minoritario), 4,32(2H, t, J = 5,7 Hz, mayoritario), 4,27(2H, t, J = 5,4 Hz, minoritario), 3,53-3,58(4H, m, mayoritario), 3,44-3,50(4H, m, minoritario), 2,56-2,70 (2H, m), 2,32-2,46(4H, m)

Tabla 17

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-14		9,99(1H, s), 8,65(s, 1H), 8,61(1H, s), 7,98(1H, s a), 7,90(1H, d, J = 6,9 Hz), 7,87(1H, d, J = 6,9 Hz), 7,70(1H, d, J = 6,3 Hz), 7,40-7,51(1H, m), 7,27-7,35(3H, m), 7,15-7,21(1H, m), 5,27(2H, s), 4,38(2H, t, J = 3,9 Hz), 3,47-3,51(4H, m), 2,57-2,65(2H, m), 2,33-2,40(4H, m)
VIII-15		9,94(1H, s), 8,63(1H, s), 8,58(1H, s), 8,23(1H, dd, J = 8,7 Hz, 1,2 Hz), 7,96(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,76(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,70(1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 7,44-7,52(1H, m), 7,28-7,35(3H, m), 7,16-7,22(1H, m), 5,27(2H, s), 4,07-4,10(2H, m), 3,23(2H, t, J = 6,9 Hz), 3,01-3,04(6H, m), 2,38(3H, s), 1,05(3H, d, J = 6,3 Hz)
VIII-16		9,94(1H, s), 8,62(1H, s), 8,58(1H, s), 8,25(1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,5 Hz), 7,95(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,76(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,69(1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 7,44-7,52(1H, m), 7,28-7,35(3H, m), 7,16-7,22(1H, m), 5,27(2H, s), 4,39-4,45(1H, m), 3,25(2H, t, J = 6,9 Hz), 2,95-3,01(5H, m), 2,73-2,92(2H, m), 2,36(3H, s), 1,30(3H, d, J=6,3 Hz)
VIII-17		(sal di-HCl) 11,09(1 H, s a), 9,00(1H, s), 8,90(2H, s a), 8,75(1H, s), 8,34(1H, d, J = 9,3 Hz), 7,96(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,85(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72(1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz), 7,45-7,52(1 H, m), 7,31-7,35(3H, m), 7,17-7,22(1H, m), 5,29(2H, s), 4,49(2H, t, J = 5,4 Hz), 3,67(2H, t, J = 5,4 Hz), 3,49(2H, c, J = 6,9 Hz), 3,21-3,23(4H, m), 2,45(3H, s), 1,13(3H t, J = 6,9 Hz)
VIII-18		9,93(1H, s), 8,62(1H, s a), 8,58(1H, s), 8,22(1H, d, J = 6,9 Hz), 7,95(1H, s a), 7,76(1H, d, J = 6,0 Hz), 7,70(1H, d, J = 6,3 Hz), 7,50-7,45(1 H, m), 7,35-7,28(3H, m), 7,18(1H, t, J = 5,4 Hz), 5,27 (2H, s), 4,11-4,03(2H, m), 2,87-2,67(2H, m), 2,37(3H, s), 1,85-1,76(1 H, m), 1,73-1,59(2H, m), 1,48,1,39(1H, m)
VIII-19		(sal bis-trifluoroacetato) 11,40(1H, s), 9,10(2H, s), 8,89(1 H, s), 8,81 (1H, s), 8,42(1H, d, J = 6,0 Hz), 7,90-7,87(2H, m), 7,62(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,51-7,46(1H, m), 7,38-7,31(3H, m), 7,20(1H, t, J = 6,3 Hz), 5,32(2H, s), 4,48(2H, s a), 3,61-3,46(6H, m), 3,13 (3H, s), 2,97(2H, c, J = 5,7 Hz), 1,14(3H, t, J = 5,7 Hz).

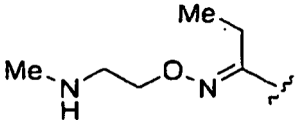
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-20		(sal bis-trifluoroacetato) 11,07(1H, s), 8,82(1H, s), 8,78(3H, s a), 8,37(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,89-7,86(2H, m), 7,64(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,51-7,46(1H, m), 7,36-7,32(3H, m), 7,20(1H, t, J = 6,3 Hz), 5,31(2H, s), 4,45(2H, s a), 2,97(2H, c, J = 5,4 Hz), 2,67(3H, s a), 1,13(3H, t, J = 5,4 Hz).

Tabla 18

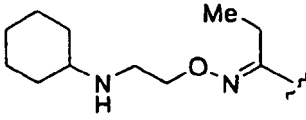
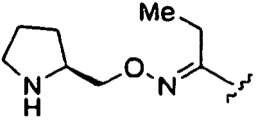
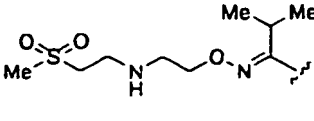
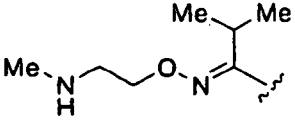
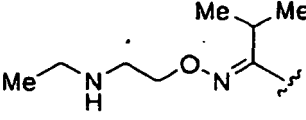
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-21		(sal bis-trifluoroacetato) 11,03H, s), 8,81(1H, s), 8,78(1 H, s), 8,71(2H, s), 8,37(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,88-7,86(2H, m), 7,64(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,51-7,46(1H, m), 7,36-7,31(3H, m), 7,20(1H, t, J = 6,3 Hz), 5,31(2H, s), 4,46(2H, s a), 3,39(2H, s a), 3,10(1H, s a), 2,97(2H, c, J = 6,3 Hz), 2,06(2H, da, J = 8,4 Hz), 1,78(2H, da, J = 8,4 Hz), 1,37-1,04(9H, m).
VIII-22		9,95(1H, s), 8,61 (1H, s a), 8,58(1H, s), 8,19(1H, d, J = 6,3 Hz), 7,94(1H, s a), 7,77(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,69(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,28(3H, m), 7,19(1H, t, J = 6,0 Hz), 5,27(2H, s), 4,14-4,07(2H, m), 3,43(1H, a), 2,95-2,82(4H, m), 1,86-1,80(1H, m), 1,69(2H, m), 1,46(1H, m), 1,14(3H, t, J = 5,4 Hz)
VIII-23		(mezcla E/Z) 8,60 (0,5H, s), 8,58 (0,5H, s), 8,47 (0,5H, s), 8,39 (0,5H, s), 7,96 (0,5H, d, J = 2,4 Hz), 7,93 (0,5H, d, J = 2,4 Hz), 7,88 (0,5H, d, J = 7,9 Hz), 7,65-7,73 (2,5H, m), 7,50-7,55 (0,5H, m), 7,26-7,34 (3,5H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,9,2,4 Hz), 5,26 (2H, s), 4,19 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,03 (1H, t, J = 7,0 Hz), 3,50-3,55 (1H, m), 3,22-3,30 (1H, m), 3,16-3,23 (1H, m), 2,96-3,03 (1H, m), 3,04 (1,5H, s), 2,90-2,95 (2H, m), 2,93 (1,5H, s), 2,70-2,80 (1H, m), 1,21 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,16 (3H, d, J = 7,0 Hz)
VIII-24		(mezcla E/Z) 8,61 (0,5H, s), 8,59 (0,5H, s), 8,47 (0,5H, s), 8,41 (0,5H, s), 7,99 (0,5H, d, J = 2,4 Hz), 7,97 (0,5H, d, J = 2,4 Hz), 7,90 (0,5H, d, J = 7,9 Hz), 7,65-7,73 (2,5H, m), 7,50-7,55 (0,5H, m), 7,26-7,34 (3,5H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,9,2,4 Hz), 5,26 (2H, s), 4,29 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,13 (1H, t, J = 7,0 Hz), 3,50-3,55 (1H, m), 3,14-3,30 (1H, m), 2,96-3,04 (1H, m), 2,54 (1,5H, s), 2,49 (1,5H, s), 1,21 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,16 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,2 Hz)
VIII-25		(mezcla E/Z) 8,61 (0,5H, s), 8,58 (0,5H, s), 8,48 (0,5H, s), 8,31 (0,5H, s), 7,99 (0,5H, d, J = 2,4 Hz), 7,97 (0,5H, d, J = 2,4 Hz), 7,90 (0,5H, d, J = 7,9 Hz), 7,65-7,73 (2,5H, m), 7,50-7,55 (0,5H, m), 7,26-7,34 (3,5H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,9,2,4 Hz), 5,26 (2H, s), 4,29 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,15 (1H, t, J = 7,0 Hz), 3,50-3,55 (1H, m), 3,24-3,30 (1H, m), 3,10-3,14 (1H, m), 2,99 (1H, c, J = 7,2 Hz), 2,89 (1H, c, J = 7,2 Hz), 1,21 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,16 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,2 Hz)

Tabla 19

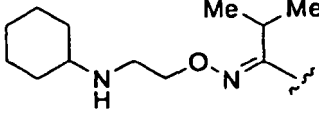
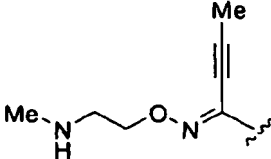
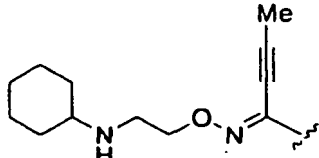
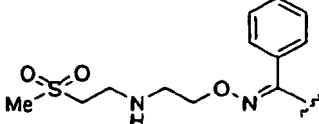
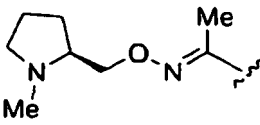
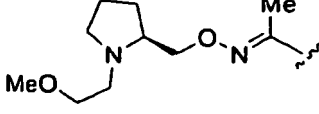
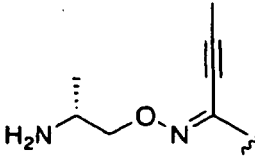
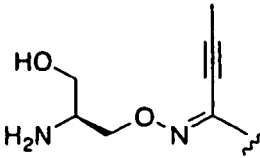
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-26		(mezcla E/Z) 8,61 (0,5H, s), 8,58 (0,5H, s), 8,48 (0,5H, s), 8,31 (0,5H, s), 7,99 (0,5H, d, J = 2,4 Hz), 7,94 (0,5H, d, J = 2,4 Hz), 7,90 (0,5H, d, J = 7,9 Hz), 7,65-7,73 (2,5H, m), 7,50-7,55 (0,5H, m), 7,26-7,34 (3,5H, m), 7,16 (1H, d, t J = 7,9, 2,4 Hz), 5,26 (2H, s), 4,29 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,11 (1H, t, J = 7,0 Hz), 3,50-3,55 (1H, m), 3,14-3,17 (1H, m), 3,00-3,04 (1H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 1,70-1,85 (2H, m), 1,00-1,30 (6H, m), 1,23 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,16 (3H, d, J = 7,0 Hz)
VIII-27		10,10(1H, s), 8,76(1H, s), 8,60(1H, s), 8,25(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,96(1H, s a), 7,82(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,69(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,43-7,52(1 H, m), 7,14-7,36(4H, m), 5,28(2H, s), 4,43(2H, s a), 2,98(2H, s a), 2,54(3H, s), 2,27(3H, s a), 1,60(1H, s)
VIII-28		10,10(1H, s), 8,77(1H, s), 8,60(1H, s), 8,25(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,95(1H, s a), 7,82(1H, d, J = 9,6 Hz), 7,69(1H, d, J = 9,3 Hz), 7,43-7,52(1 H, m), 7,14-7,36(4H, m), 5,28(2H, s), 4,45(2H, s a), 2,91(2H, s a), 2,27(3H, s), 2,00(2H, s a), 1,73(2H, s a), 1,60 (1H, s a), 1,23(7H, s a)
VIII-29		(mezcla E/Z) 9,94(1H, s, mayoritario), 9,78(1H, s, minoritario), 8,62(1H, s, minoritario), 8,56(1H, s, mayoritario), 8,51(1H, s a, mayoritario), 8,42(1H, s a, minoritario), 7,12-7,53(14H, m), 5,24(2H, s, a), 4,15-4,28(2H, m), 3,13-3,25(2H, m), 2,80-3,00(7H, m)
VIII-30		9,93(1H, s), 8,62(1H, s a), 8,58(1H, s), 8,22(1H, d, J = 6,3 Hz), 7,96(1H, d, J = 1,2 Hz), 7,76(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,70(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,28(3H, m), 7,19(1H, t, J = 6,6 Hz), 5,27(2H, s), 4,23(1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 4,2 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 4,2 Hz), 2,98-2,93(1H, m), 2,59-2,54(1H, m), 2,36(6H, s), 2,17(1H, dd, J = 13 Hz, J = 6,6 Hz), 1,97-1,88(1H, m), 1,71-1,54(3H, m)
VIII-31		9,92(1H, s), 8,62(1H, s a), 8,58(1H, s), 8,22(1H, d, J = 6,9 Hz), 7,96(1H, s a), 7,76(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,70(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,50-7,45(1 H, m), 7,35-7,28(3H, m), 7,19(1H, t, J = 6,6 Hz), 5,27 (2H, s), 4,18(1 H, dd, J = 7,8 Hz, J = 4,5 Hz), 4,06(1H, dd, J = 7,8 Hz, J = 4,5 Hz), 3,43(1 H, t, J = 4,8 Hz), 3,24(3H, s), 3,08-2,99(2H, m), 2,88-2,81(1 H, m), 2,36(3H, s), 2,27(1H, dd, J = 13 Hz, J = 6,6 Hz), 1,93-1,84(1 H, m), 1,72-1,54(3H, m)

Tabla 20

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-40		10,08(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,58(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96(1H, s), 7,80(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,51-7,45(1H, m), 7,35-7,27 (3H, m), 7,19(1 H, t, J = 8,0 Hz), 5,27(2H, s), 4,04(2H, t, J = 5,6 Hz), 3,08-3,05(1H, m), 2,22(3H, s), 1,04(3H, d, J = 6,4 Hz).
VIII-41		10,13-10,09(1H, m), 8,82(1H, s), 8,74(1H, s), 8,21(1H, d, J = 14,0 Hz), 7,69-7,62(1 H, m), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,26(3H, m), 7,18(1H, t, J = 8,2 Hz), 5,27(2H, s), 4,69(1H, s a), 4,25-4,21 (1H, m), 4,13-4,09(1H, m), 3,46-3,44(2H, m), 3,09(1H, t, J = 5,6 Hz), 2,26(3H, s)

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-42		10,2(1 H, s), 8,78(1H, s), 8,59(1H, s), 8,24(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96(1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,66-7,73(1H, m), 7,43-7,50 (1H, m), 7,23-7,36(3H, m), 7,15-7,22(1H, m), 5,27(2H, s), 4,31-4,48(2H, m), 3,07-3,15(2H, m), 2,27(3H, s)
VIII-43		10,10(1 H, s a), 8,75(1 H, d, J = 2,0 Hz), 8,59(1H, s), 8,17(1H, dd, J = 2,4, 11,6 Hz), 7,96(1H, d, J = 3,2 Hz), 7,80(1H, d, J = 12,0 Hz), 7,68(1H, dd, J = 3,6, 12,0 Hz), 7,51-7,44(1H, m), 7,34-7,26(3H, m), 7,22-7,15(1H, m), 5,27(2H, s), 4,94(2H, s), 3,71(3H, s), 2,27 (3H, s)
VIII-44		(CDCl ₃) 8,71 (1H, s), 8,53(1H, s), 8,39(1H, s), 8,23(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,88(1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,81(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,57(1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,40-7,33(1H, m), 7,26-7,21(2H, m), 7,06-6,97(2H, m), 5,17(2H, s), 4,49(2H, t, J = 5,4 Hz), 3,40(2H, d, J = 6,0 Hz), 3,25(3H, s), 3,19-2,98(3H, m), 2,25(3H, s), 1,06 (3H, d, J = 6,6 Hz).
VIII-45		(sal di-HCl) 12,2(1 H, s), 9,61(2H, s a), 9,38(1H, s), 8,93(1H, s), 8,46(1H, d, J = 8,8 Hz), 8,03(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,93(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,69(1H, dd, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz), 7,44-7,52(1H, m), 7,30-7,36(3H, m), 7,15-7,23(1 H, m), 5,32(2H, s), 4,61(2H, s a), 3,65-3,70(2H, m), 3,45-3,56(5H, m), 3,12(3H, s), 2,28(3H, s)
VIII-46		10,07(1H, s a), 8,73(1H, s), 8,58(1H, s), 8,21(1H, d, 6,6 Hz), 7,96(1H, s), 7,79(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,68(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,49-7,44(1H, m), 7,34-7,25(3H, m), 7,19-7,15(1H, m), 5,26 (2H, s), 4,31(2H, t, 4,5 Hz), 2,95(2H, t, 4,5 Hz), 2,25(3H, s), 2,16(1H, m), 0,36(2H, m), 0,25 (2H, m)
VIII-47		(sal di-HCl) 12,26(1H, s a), 9,36(1H, s), 8,91(1H, s), 8,45(1H, d, 6,6 Hz), 8,29(1H, m), 8,00(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,91(1H, s), 7,68 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,51-7,45(1H, m), 7,36-7,31(3H, m), 7,23-7,17(1H, m), 5,32(2H, s), 4,59(2H, m), 3,48(2H, m), 3,41 (2H, m), 3,10(2H, m), 2,28(3H, s), 1,82(3H, s)

Tabla 21

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-48		(sal di-HCl) 12,49(1H, s a), 9,43(1H, s), 8,93(1H, s), 8,43(1H, d, 6,6 Hz), 8,09(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,93(1H, s), 7,70(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,51-7,45(1H, m), 7,36-7,31(3H, m), 7,23-7,17 (1H, m), 5,32(2H, s), 4,61(2H, m), 4,24 (1H, m), 3,80(1H, m), 3,68(1H, m), 3,49(2H, m), 3,20 (1H, m), 3,05(1 H, m), 2,28(3H, s), 1,99(1H, m), 1,83(2H, m), 1,58(1H, m)
VIII-49		(sal di-HCl) 12,44(1H, s a), 9,41(1H, s), 8,92(1H, s), 8,43(1H, d, 6,6 Hz), 8,08(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,92(1H, s), 7,70(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,51-7,45(1H, m), 7,36-7,31(3H, m), 7,23-7,16 (1H, m), 5,31(2H, s), 4,61(2H, m), 4,24 (1H, m), 3,80(1H, m), 3,68(1H, m), 3,48(2H, m), 3,19 (1H, m), 3,05(1 H, m), 2,28(3H, s), 1,99(1H, m), 1,84(2H, m), 1,58(1H, m).

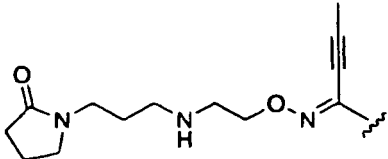
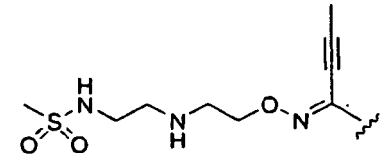
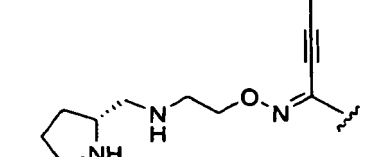
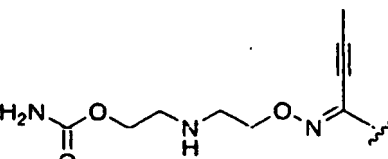
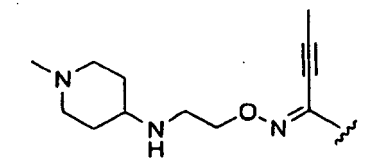
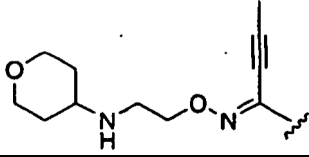
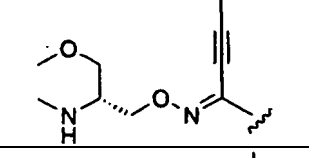
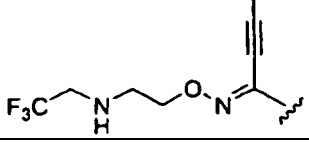
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-50		(sal di-HCl) 12,37(1H, s a), 9,41(1H, s), 8,91(1H, s), 8,41(1 H, d, 6,0 Hz), 8,04(1 H, d, J = 6,0 Hz), 7,91H, s), 7,68 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,45(1H, m), 7,36-7,31(3H, m), 7,20-7,14(1H, m), 5,29(2H, s), 4,58(2H, m), 3,44(2H, m), 3,31(2H, m), 3,22(2H, m), 2,95(2H, m), 2,27-1,55 (9H, m)
VIII-51		(sal di-HCl) 10,07(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,58(1H, s), 8,20(1H, d, 6,6 Hz), 7,96(1H, s), 7,79(1H, d, J = 6,6 Hz) 7,69(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,66(1H, s), 7,49-7,43(1H, m), 7,34-7,24(3H, m), 7,19-7,15(1H, m), 5,26(2H, s), 4,32 (2H, m), 3,61 (1H, m), 2,93(2H, m), 2,61(2H, d, 4,5 Hz), 2,25(3H, s), 2,09(3H, m), 1,70(1H, m)
VIII-52		10,07(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,58(1H, s), 8,20(1H, d, 6,6 Hz), 7,96(1H, s), 7,79(1H, d, J = 6,6 Hz) 7,69(1H, d, J = 6,6 Hz); 7,66(1 H, s), 7,49-7,43(1H, m), 7,34-7,24(3H, m), 7,19-7,15(1 H, m), 5,26(2H, s), 4,32(2H, m), 3,61 (1H, m), 2,93(2H, m), 2,61(2H, d, 4,5 Hz), 2,25(3H, s), 2,09(3H, m), 1,70(1H, m)
VIII-53		(sal di-HCl) 12,04(1H, s a), 9,26(1H, s), 8,91(1H, s), 8,45(1H, d, 10,5 Hz), 7,99(1H, d, 9,0 Hz), 7,91(1H, s), 7,67(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,53-7,45(1H, m), 7,37-7,31(3H, m), 7,23-7,17(1H, m), 6,65(2H, s), 5,32(2H, s), 4,58(2H, m), 4,23(2H, m), 3,50(2H, m), 3,30(2H, m), 2,28(3H, s)
VIII-54		(sal tri-HCl) 10,88(1H, s a), 9,68(1H, s a), 9,33(1H, s), 8,83(1H, s), 8,61 (1H, s a), 8,54(2H, d, J = 5,2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 7,96 Hz), 7,95(1H, s), 7,71(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49-7,45(1H, m), 7,33(2H, d, J = 5,6 Hz), 7,24-7,17(1H, m), 5,31(2H, s), 4,61(2H, s a), 2,91(2H, s a), 2,68(3H, s), 2,37-2,33(2H, m), 2,29(3H, s), 2,05-1,79(5H, m), 1,24 (2H, s).

Tabla 22

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-55		10,07(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,59(1H, s), 8,31(1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96(1H, s), 7,80(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,69 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,50-7,45 (3H, m), 7,18(1H, t, J = 6,4 Hz), 5,27(2H, s), 4,33-4,30(2H, m), 3,81(2H, d, J = 7,2 Hz), 2,93 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,67-2,65(1H, m), 2,33(3H, s), 1,76(2H, d, J = 11,6 Hz), 1,24-1,16(4H, m).
VIII-56		10,08(1H, s), 8,75(1H, s), 8,59(1H, s), 8,21(1H, d, J = 10,0 Hz), 7,80(1H, d, J = 10,0 Hz), 7,69(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47(1H, t, J = 6,8 Hz), 7,35-7,17(4H, m), 5,27(2H, s), 3,29 (3H, s), 3,08-2,93(1H, m), 2,41(3H, s), 2,26(3H, s).
VIII-57		10,1(1 H, s), 8,75(1 H, s), 8,59(1 H, s), 8,22(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,96(1H, s), 7,80(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43-7,51(1H, m), 7,23-7,36(3H, m), 7,18(1H, t, J = 6,4 Hz), 5,27(2H, s), 4,33(2H, t, J = 5,6 Hz), 3,30-3,33(2H, m), 2,98-3,05(2H, m), 2,25(3H, s)

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-58		10,1(1 H, s), 8,75(1 H, s), 8,59(1 H, s), 8,23(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96(1H, s), 7,80(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,74(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43-7,50(1H, m), 7,25-7,35(3H, m), 7,18(1H, t, J = 7,6 Hz), 6,99-7,08(2H, m), 5,27(2H, s), 4,35(2H, t, J = 5,6 Hz), 3,48-3,53(2H, m), 2,68(3H, d, J = 4,4 Hz), 2,26(3H, s)
VIII-59		(sal di-HCl) 11,83(1 H, s a), 9,02(1H, s), 8,93(1H, s), 8,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,89(1 H, d, 8,7 Hz), 7,87(1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,62(1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 9,0 Hz), 7,53-7,45(1H, m), 7,38-7,31(3H, m), 7,82-7,20(1H, m), 5,32(2H, s), 4,37(2H, m), 3,56-3,25(10H, m), 2,26(3H, s).
VIII-60		10,08(1H, s), 8,74(1H, s), 8,59(1H, s), 8,22(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,76(1H, s), 7,81(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69(1H, d, J = 7,2 Hz), 7,47(1H, t, J = 7,2 Hz), 7,35-7,27(2H, m), 7,22-7,17(1H, m), 5,27(2H, s), 4,31-4,26(2H, m), 3,51-3,44 (2H, m), 2,93-2,88 (2H, m), 2,83 (3H, s), 2,63-2,59(1H, m), 2,26 (3H, s), 1,91-1,88(2H, m), 1,33-1,24(2H, m).
VIII-61		10,07(1H, s), 8,75(1H, s), 8,59(1H, s), 8,21(1H, d, J = 7,2 Hz), 7,96(1H, s), 7,80(1H, d, J = 7,2 Hz), 7,69(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48(1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 7,2 Hz), 7,34-7,27(3H, m), 7,18(1H, t, J = 7,2 Hz), 5,27(2H, s), 4,32(2H, t, J = 6,8 Hz), 4,15(1H, s a), 3,72(1H, d, J = 12,8 Hz), 3,05(1H, t, J = 10,8 Hz), 2,94(1H, t, J = 5,6 Hz), 2,26(3H, s), 1,97(3H, s), 1,24(2H, s a).

Tabla 23

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-62		(sal di-HCl) 12,14(1 H, s a), 9,16-9,08(1H, m), 8,91(2H, s), 8,44(1H, d, J = 8,0 Hz), 8,91(2H, s), 8,44(1H, d, J = 8,0 Hz), 8,02(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,91(1H, s), 7,68(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51-7,46(1 H, m), 7,37-7,31(2H, m), 7,21-7,18(1H, m), 5,32 (2H, s), 4,62(2H, s a), 3,44-3,38(2H, m), 3,32-3,21(2H, m), 3,08-3,07(1H, m), 2,99-2,91(1H, m), 2,28(3H, s), 2,08-2,02 (1H, m), 1,24-1,19(1H, m), 0,91(3H, d, J = 6,4 Hz).
VIII-63		10,08(1H, s), 8,75(1 H, s), 8,68(1H, s), 8,22(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,79(1H, s), 7,80(1H, d, J = 7,2 Hz), 7,70(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,18(1H, t, J = 8,8 Hz), 5,27(2H, s), 4,34(2H, t, J = 5,6 Hz), 3,35-3,32(2H, m), 2,92 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,65-2,61(1H, m), 2,26(3H, s), 1,75-1,70 (1H, s a), 0,84(3H, d, J = 5,6 Hz).
VIII-64		10,09(1H, s), 8,58(1H, s), 8,22(1H, dd, J = 8,7 Hz, 1,8 Hz), 7,95(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,80(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,68(1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz), 7,51-7,44 (1H, m), 7,35-7,16(4H, m), 3,22 (3H, s), 2,77(2H, t, J = 5,7 Hz), 2,60(2H, t, J = 5,7 Hz), 2,29(3H, s), 2,24 (3H, s).
VIII-65		10,09(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,58(1H, s), 7,96(1H, d, J = 2,1 Hz), 7,80(1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,68(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,35-7,26(3H, m), 7,19(1H, t, J = 8,1 Hz), 5,27(2H, s), 4,32(2H, t, J = 6,0 Hz), 3,23(3H, s), 2,85(2H, t, J = 6,0 Hz), 2,87-2,59(4H, m), 2,24(3H, s), 0,98(3H, t, J = 7,2 Hz).

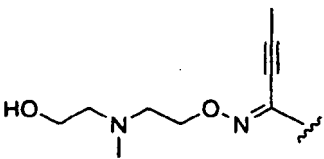
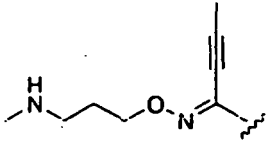
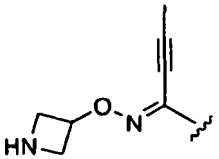
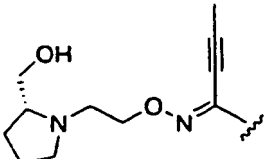
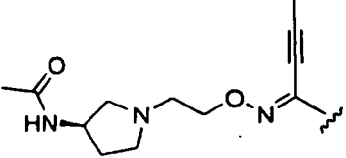
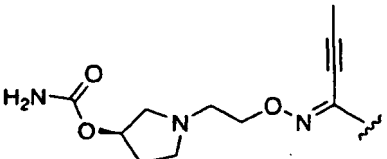
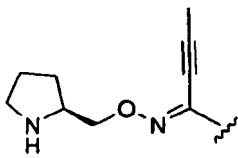
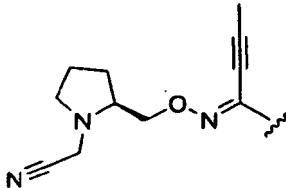
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-66		(sal di-HCl) 10,70(1H, s a), 9,92(1H, s a), 8,94(1H, s), 8,69(1H, s), 8,30(1H, d, J = 12), 7,95-7,94(1H, m), 7,86(1H, d, J = 12), 7,71-7,68(1H, m), 7,52-7,44(1H, m), 7,35-7,28(3H, m), 7,22-7,15(1H, m), 5,40(1H, a), 5,30(2H, s), 4,74-4,60(2H, m), 3,83-3,75(2H, m), 3,70-3,55(2H, m), 2,92(3H, s), 2,28(3H, s)
VIII-67		10,09(1H, s), 8,75(1 H, s), 8,59(1H, s), 8,22(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,95(1H, d, J = 2,1 Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,69(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,51-7,34 (1H, m), 7,34-7,26(2H, m), 7,21-7,16 (1H, m), 5,27(2H, s), 4,34(2H, t, J = 6,3 Hz), 2,96(2H, t, J = 6,9 Hz), 2,56(3H, s), 2,26(3H, s).
VIII-68		10,4(1H, s), 9,06(1H, s), 8,59(1H, s), 8,30(1H, d J=8 Hz), 8,01(1H, s), 7,81(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,74(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44-7,50(1H, m), 7,24-7,36(3H, m), 7,18(1H, t, J = 7,2 Hz), 5,27(2H, s), 4,21-4,36(4H, m), 3,98-4,04(1H, m), 2,25(3H, s)

Tabla 24

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-69		(sal di-HCl) 9,37(1 H, s), 8,91(1H, s), 8,42(1H, d, 7,8 Hz), 8,00(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,92(1H, s), 7,69(1H, d, J = 7,8 Hz), 7,51-7,45(1H, m), 7,36-7,31(3H, m), 7,22-7,17(1H, m), 5,32(2H, s), 4,75-4,60(2H, m), 3,85-3,10(7H, m), 2,27 (3H, s), 2,15-1,74(4H, m)
VIII-70		10,07(1H, s a), 8,74(1H, s a), 8,59(1H, s), 8,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98-7,96(2H, m), 7,80(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, d J=8,8 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,20-7,16(1H, m), 5,27 (2H, s), 4,37(2H, t, J = 5,6 Hz), 4,16 (1H, s a), 2,79-2,66(4H, m), 2,46-2,42(3H, m), 2,25(3H, s), 2,06(1H, s a), 1,78(3H, s), 1,56-1,51(1H, m).
VIII-71		(sal di-HCl) 9,29(1H, m), 8,91(1H, s), 8,42 (1H, m), 7,99(1H, d, 8,7 Hz), 7,92(1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,53-7,45(1H, m), 7,37-7,31 (3H, m), 7,23-7,17(1H, m), 6,68(2H, s a), 5,32(2H, s), 5,11(1H, m), 4,66(3H, m), 3,72-3,70(5H, m), 3,51(1H, m), 3,26(2H, m), 2,28(3H, s)
VIII-72		10,08(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,56(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8,0 Hz), 7,93(1H, s), 7,79(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67-7,65 (1H, m), 7,50-7,40(1H, m), 7,33-7,24 (2H, m), 7,20-7,12 (1H, m), 5,25(2H, s), 4,36-4,30 (1H, m), 4,22-4,17(1H, m), 4,08-3,92(2H, m), 2,98(2H, s a), 2,24(3H, s), 2,00-1,90(1H, m), 1,80-1,70(2H, m), 1,62-1,52(1H, m)
VIII-73		10,08(1H, s a), 8,80(1H, s), 8,57(1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,97(1H, s), 7,79(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,71-7,68 (1H, m), 7,46(1H, dd, J = 8,0, J = 14,4), 7,34-7,25(2H, m), 7,19-7,15 (1H, m), 5,26(2H, s), 4,22-4,20(2H, m), 2,98-2,84(2H, m), 2,25(2H, s), 1,92-1,82(1H, m), 1,79-1,62(2H, m), 1,54-1,45(1H, m).

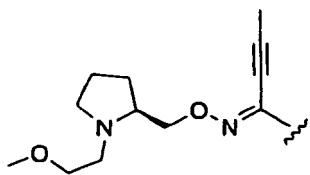
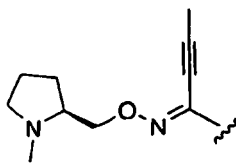
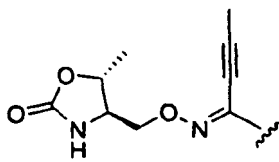
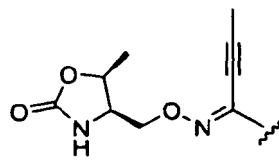
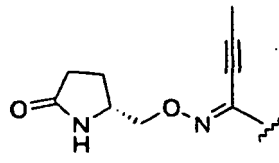
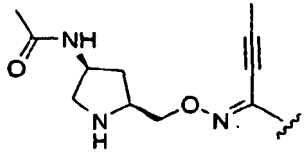
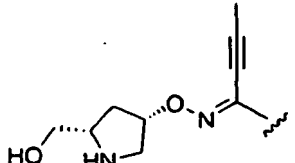
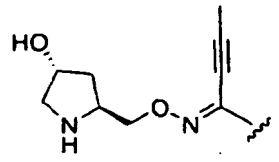
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-74		10,07(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,58(1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,95(1H, s), 7,79(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69-7,67 (1H, m), 7,47(1H, dd, J = 8,4, J = 15,2), 7,34-7,26(2H, m), 7,19-7,15 (1H, m), 5,26(2H, s), 4,23-4,13(2H, m), 3,43 (2H, t, J = 6,0), 3,23(3H, s), 3,11-3,03(2H, m), 2,91-2,86 (1H, m), 2,53-2,47(1H, m), 2,30-2,24(1H, m), 2,24(3H, s), 1,90-1,83(1 H, m), 1,72-1,67(2H, m), 1,59-1,53(1H, m).
VIII-75		10,07(1H, s), 8,73(1H, s), 8,57(1H, s), 8,20(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,95-7,94(1H, m), 7,79(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68-7,63(1 H, m), 7,46(1H, dd, J = 8,0, J = 14,0), 7,33-7,25 (2H, m), 7,19-7,14 (1H, m), 5,26(2H, s), 4,27-4,18(2H, m), 2,95-2,92(1 H, m), 2,62-2,57(1H, m), 2,41(3H, s), 2,23 (3H, s), 2,19-2,15(1H, m), 1,96-1,87 (1H, m), 1,74-1,61 (2H, m), 1,59-1,53(1 H, m).

Tabla 25

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-76		10,09(1H, s a), 8,76(1H, d, J = 1,8 Hz), 8,58(1H, s), 8,22(1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 8,7 Hz), 7,96(1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,87-7,78(2H, m), 7,68 (1H, dd, J = 2,1 Hz, J = 9,0 Hz), 7,52-7,44(1H, m), 7,35-7,26(3H, m), 7,22-7,16(1H, m), 5,27(2H, s), 4,57-4,49(1H, m), 4,35-4,27(2H, m), 3,77-3,71(1H, m), 2,26(3H, s), 1,36(3H, d, J = 6,3 Hz).
VIII-77		10,08(1H, s a), 8,75(1H, d, J = 1,8 Hz), 8,58(1H, s), 8,22(1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 9,0 Hz), 7,96(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,80(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,76(1 H, dd, J = 2,4 Hz, J = 9,0 Hz), 7,51-7,44(1 H, m), 7,35-7,26(3H, m), 7,21-7,15(1 H, m), 5,26(2H, s), 4,85-4,76(1H, m), 4,39(1H, dd, J = 5,7 Hz, J = 11,4 Hz), 4,30(1 H, dd, J = 4,5 Hz, J = 11,4 Hz), 4,11-4,07 (1H, m), 2,25(3H, s), 1,40(3H, d, J = 6,6 Hz).
VIII-78		10,07(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,58(1H, s), 8,21(1H, d, 9,0 Hz), 7,97 (1H, s), 7,82-7,78(2H, m), 7,69(1H, d, 9,0 Hz), 7,51-7,44(1H, m), 7,35-7,26(3H, m), 7,22-7,15(1H, m), 5,27(2H, s), 4,24(2H, d, 4,8 Hz), 3,91 (1H, m), 2,31-2,06(6H, m), 1,95-1,87(1 H, m)
VIII-79		10,09(1H, s), 8,74(1H, s), 8,59(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,97 (1H, s), 7,91-7,89(1H, m), 7,80(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,69(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,51-7,45(1 H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,20-7,17(1H, m), 5,27(2H, s), 4,26-4,06(3H, m), 3,46(1H, t, J = 6,8 Hz), 3,02-2,98 (1H, m), 2,58(1 H, dd, J = 12,0 Hz, J = 5,6 Hz), 2,26(3H, s), 2,20-2,10 (1H, m), 1,77(3H, m), 1,38-1,31(1H, m).
VIII-80		10,3(1 H, s), 8,95(1H, s), 8,57(1H, s), 8,22(1H, d, J = 9,6), 8,01(1H, s), 7,80-7,73(2H, m), 7,47-7,41(1H, m), 7,34-7,25(2H, m), 7,20-7,12(1H, m), 5,37(1H, a), 5,26(2H, s), 5,10(1H, s a), 3,78-3,48(5H, m), 2,46-2,35(1H, m), 2,26(3H, s), 2,05-1,96(1H, m).
VIII-81		10,45(1H, s), 8,92(1H, s), 8,65(1H, s), 8,31(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,97 (1H, s), 7,77(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,71(1H, d, J = 9,2 Hz), 7,51-7,45 (1H, m), 7,35-7,28(2H, m), 7,19(1H, t, J = 8,4 Hz), 5,28(2H, s), 4,56-4,47(3H, m), 4,15(1H, s a), 3,60(1H, s a), 3,12(1H, s a), 2,28 (3H, s), 2,09(1H, dd, J = 13,2 Hz, J = 6,0 Hz), 1,862-1,81(1H, m).

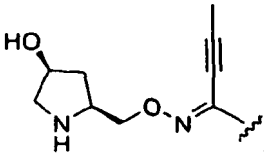
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-82		10,08(1H, s), 8,75(1H, s), 8,59(1H, s), 8,22(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,97 (1H, s), 7,80(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69(1H, d, J = 8,0 Hz), 7,51-7,45 (1H, m), 7,35-7,27(m, 3H), 7,20-7,17(1H, m), 5,27(2H, s), 4,67 (1H, s a), 4,29-4,19(3H, m), 3,45-4,40(1H, m), 2,88(1H, dd, J = 11,2 Hz, J = 5,6 Hz), 2,70(1 H. dd, J = 11,0, J = 3,6 Hz), 2,27(3H, s), 2,10-2,02(1H, m), 1,46-1,39(1H, m).

Tabla 26

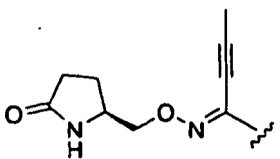
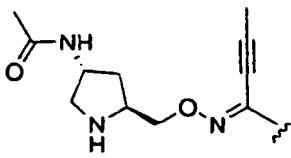
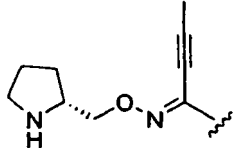
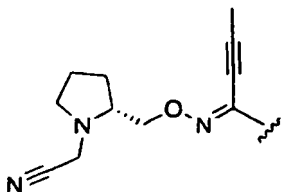
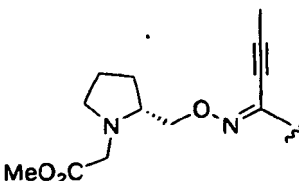
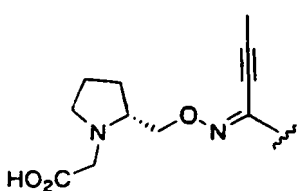
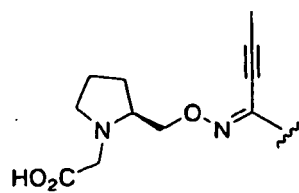
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-83		10,07(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,58(1H, s), 8,21(1H, d, 8,7 Hz), 7,97 (1H, s), 7,82-7,78(2H, m), 7,69(1H, d, 9,0 Hz), 7,51-7,44(1H, m), 7,35-7,26(3H, m), 7,22-7,15(1H, m), 5,27(2H, s), 4,24(2H, d, 4,8 Hz), 3,91(1 H, m), 2,31-2,06(6H, m), 1,95-1,87(1H, m)
VIII-84		10,35(1H, s), 9,08(1H, s), 8,60(1H, s), 8,40(1H, s), 8,22(1H, d, J = 8,4 Hz), 8,09(1H, s), 7,83-7,82(2H, m), 7,49-7,47(1H, m), 7,33-7,19(4H, m), 5,27(2H, s), 4,43-4,16(4H, m), 3,01-2,98(2H, M), 2,28(3H, s), 1,92(2H, s a), 1,83(3H, s).
VIII-85		10,1(1H, s a), 8,82(1H, s), 8,58(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8,8), 7,98 (1H, s), 7,80(1H, d, J = 8,4), 7,72-7,70(1H, m), 7,50-7,44(1H, m), 7,34-7,26(3H, m), 7,20-7,15(1H, m), 5,26(2H, s), 4,22(2H, s), 3,57(1H, a), 2,96-2,89(2H, m), 2,26(3H, s), 1,98-1,62(3H, m), 1,58-1,45(1 H, m).
VIII-86		10,07(1H, s a), 8,75(1H, s), 8,57(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,95(1H, s), 7,79(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,71-7,68(1H, m), 7,50-7,44 (1H, m), 7,34-7,26(2H, m), 7,19-7,15(1H, m), 5,26(2H, s), 4,22-4,20(2H, m), 3,03-2,95(2H, m), 2,26(3H, s), 2,02-1,93(1H, m), 1,80-1,73(2H, m), 1,62-1,56(1H, m)
VIII-87		10,0(1H, s a), 8,73(1H, s), 8,57(1H, s), 8,19(1H, d, J = 9,2), 7,95 (1H, s), 7,79(1H, d, J = 8,8), 7,69-7,67(1H, m), 7,50-7,44(1H, m), 7,34-7,26(3H, m), 7,20-7,16(1H, m), 5,26(2H, s), 4,24-4,17(2H, m), 3,77(1H, d, J = 17,2), 3,58(1H, s), 3,50(1H, d, J = 17,6), 3,22-3,12(1 H, m), 3,10-3,00(1H, m), 2,58-2,52(1H, m), 2,23(3H, s), 1,98-1,89(1H, m), 1,77-1,70(2H, m), 1,59-1,52(1H, m).
VIII-88		10,8(1H, s), 8,98(1H, s), 8,58(1H, s), 8,20-8,16(2H, m), 7,91-7,88(1H, m), 7,80(1H, d, J = 7,6), 7,50-7,44(1H, m), 7,34-7,30(2H, m), 7,23(1H, d, J = 8,8), 7,20-7,15(1H, m), 5,26 (2H, s), 4,23-4,41(2H, m), 3,76(1H, d, J = 16,4), 3,52(1H, d, J = 16,4), 3,61-3,52(1 H, m), 3,45-3,36(1H, m), 2,91-2,85(1H, m), 2,25(3H, s), 2,09-2,02(1H, m), 1,91-1,79(2H, m), 1,73-1,66(1H, m).
VIII-89		10,87(1H, s), 8,97(1H, s), 8,58(1H, s), 8,20-8,15(2H, m), 7,91-7,88(1H, m), 7,80(1H, d, J = 8,8), 7,50-7,44(1H, m), 7,34-7,30(2H, m), 7,23(1H, d, J = 8,8), 7,20-7,15(1H, m), 5,26 (2H, s), 4,22-4,41(2H, m), 3,76(1H, d, J = 16,4), 3,52(H, d, J = 16,4), 3,61-3,52(1 H, m), 3,45-3,36(1H, m), 2,91-2,85(1H, m), 2,25(3H, s), 2,09-2,02(1H, m), 1,91-1,79(2H, m), 1,73-1,66(1H, m).

Tabla 27

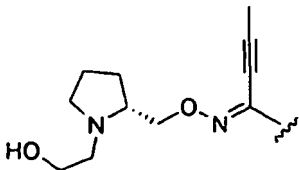
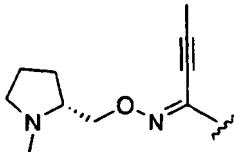
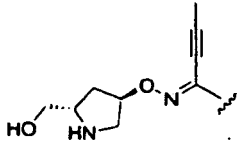
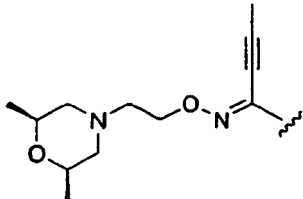
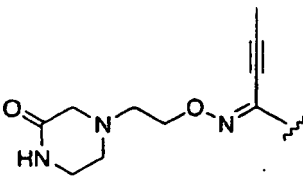
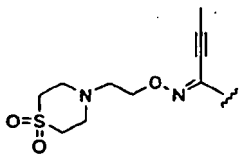
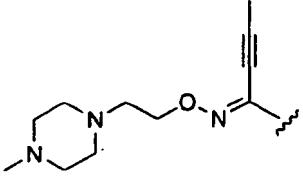
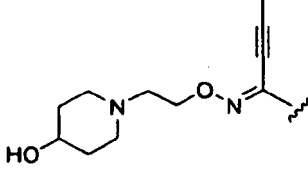
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-90		10,0(1H, s), 8,72(1H, s), 8,56(1H, s), 8,21-8,19(1H, m), 7,93(1H, s), 7,80-7,78(1H, m), 7,67-7,65(1H, m), 7,49-7,42(1H, m), 7,33-7,25(3H, m), 7,19-7,14(1H, m), 5,26(2H, s), 4,40(1H, s a), 4,27-4,19(1H, m), 4,16-4,09(1H, m), 3,10-2,94(2H, m), 2,90-2,80(1H, m), 2,23(3H, s), 1,93-1,82(1H, m), 1,75-1,62(2H, m), 1,61-1,52(1H, m).
VIII-91		10,08(1H, s), 8,74(1H, s), 8,56(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,93(1H, s), 7,89(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68-7,63(1H, m), 7,46(1H, dd, J = 8,0, J = 14,0), 7,33-7,24(2H, m), 7,19-7,14(1H, m), 5,25(2H, s), 4,27-4,18(2H, m), 2,95-2,92(1H, m), 2,62-2,57(1H, m), 2,41(3H, s), 2,23(3H, s), 2,46-2,39(1H, m), 2,04-1,95(1H, m), 1,78-1,73(2H, m), 1,65-1,56(1H, m)
VIII-92		10,0(1H, s), 8,72(1H, s), 8,57(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8,4), 7,94(1H, s), 7,79(1H, d, J = 8,8), 7,68-7,66(1H, m), 7,49-7,44(1H, m), 7,34-7,25(3H, m), 7,19-7,15(1H, m), 5,26(2H, s), 4,93(1H, s a), 3,02(1H, d, J = 10,7), 2,25(3H, s), 2,09-2,01(1H, m), 1,77-1,70(1H, m)
VIII-93		10,07(1H, s a), 8,74(1H, s a), 8,59(1H, s), 8,22(1H, d, J = 7,6 Hz), 7,96(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,80(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69(1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 8,8 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,20-7,17(1H, m), 5,27(2H, s), 4,40(2H, t, J = 5,6 Hz), 3,56(2H, t, J = 8,0 Hz), 2,85(2H, t, J = 8,4 Hz), 2,69(2H, t, J = 5,6 Hz), 2,25(3H, s), 1,04(6H, d, J = 5,6 Hz).
VIII-94		10,07(1H, s a), 8,74(1H, s a), 8,59(1H, s), 8,22(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,97(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,80(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72(1H, s a), 7,69(1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 8,8 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,21-7,16(1H, m), 5,27(2H, s), 4,41(2H, t, J = 5,6 Hz), 3,17(2H, s a), 3,10(2H, s), 2,80(2H, t, J = 5,6 Hz), 2,70(2H, t, J = 5,6 Hz), 2,26(3H, s).
VIII-95		10,27(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,58(1H, s), 8,23-8,21(1H, m), 7,95(1H, s), 7,80(1H, d, J = 8,8), 7,69-7,67(1H, m), 7,50-7,44(1H, m), 7,34-7,26(2H, m), 7,20,7,16(1H, m), 5,27(2H, s), 4,39(2H, t, J = 5,6 Hz), 3,18(8H, s a), 2,96(2H, t, J = 5,6 Hz), 2,55(3H, s)
VIII-96		10,1(1H, s), 8,79(1H, s), 8,59(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8 Hz), 7,96(1H, s), 7,79(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44-7,50(1H, m), 7,24-7,36(3H, m), 7,18(1H, t, J = 7,2 Hz), 5,27(2H, s), 4,37(2H, t, J = 10 Hz), 3,29-3,34(2H, m), 2,70(2H, t, J = 6,4 Hz), 2,26-2,35(4H, m), 2,25(3H, s), 2,14(3H, s)
VIII-97		10,1(1H, s), 8,74(1H, s), 8,59(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96(1H, s), 7,80(1H, s), 7,69(1H, s), 7,42-7,50(1H, m), 7,13-7,36(4H, m), 5,27(2H, s), 4,52(1H, s), 4,36(2H, s a), 3,40-3,50(1H, s a), 2,80(2H, s a), 2,69(2H, s a), 2,10-2,27(5H, m), 1,69(2H, s a), 1,40(2H, s a)

Tabla 28

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-98		8,74(1H, s), 8,58(1H, s), 8,21(1H, d, J = 9,2 Hz), 7,96(1H, s), 7,79(1H, d, J = 9,2 Hz), 7,68(1H, d, J = 9,2 Hz), 7,48(1H, dd, J = 5,8 Hz, J = 7,2 Hz), 7,35-7,26(3H, m), 7,18(1H, t, J = 9,2 Hz), 5,27(2H, s), 4,36(2H, t, J = 9,2 Hz), 3,38(1H, dd, J = 5,8 Hz, J = 7,2 Hz), 2,86(2H, d, J = 11,6 Hz), 2,68(2H, t, J = 6,0 Hz), 2,25(3H, s), 2,06(2H, t, J = 11,2 Hz), 1,66(2H, d, J = 11,7 Hz), 1,09(2H, t, J = 7,2 Hz).
VIII-99		10,1(1 H, s a), 8,78 (1H, s a), 8,59(1H, s), 8,22(1H, d, J = 8,0 Hz), 7,97(1H, s), 7,81(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70(1H, d, J = 6,4 Hz), 7,49-7,45(1H, m), 5,27 (2H, s), 4,49-4,12(2H, m), 3,41-3,38(1H, m), 2,82-2,65(2H, m), 2,25(3H, s), 1,79 (3H, s), 1,09(2H, t, J = 7,2 Hz).
VIII-100		10,07(1H, s), 8,74(1H, s), 8,59(1H, s), 8,21(1H, d, J = 9,2 Hz), 8,59(1H, s), 8,21(1H, d, J = 9,2 Hz), 7,96(1H, s), 7,80(1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,68(1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,19(1H, t, J = 8,0 Hz), 7,04(1H, t, J = 6,0 Hz), 5,20(2H, s), 4,30(2H, s a), 3,10(1H, s a), 2,91(3H, s), 2,63(2H, d, J = 2,4 Hz), 2,55(3H, s), 2,03-1,99(2H, m), 1,77(2H, d, J = 22,0 Hz), 1,48-1,38(2H, m), 1,24(2H, s a).
VIII-101		10,09(1H, s a), 8,75(1H, s), 8,58(1H, s), 8,20(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,95(1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,80(1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,51-7,44(1H, m), 7,35-7,26(3H, m), 7,21-7,16(1 H, m), 5,27(2H, s), 4,20-4,09(2H, m), 3,79(1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 10,8 Hz), 3,68-3,64(1H, m), 3,13-3,08(1H, m), 2,82-2,71(3H, m), 2,26(3H, s).
VIII-102		10,11(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,57(1H, s), 8,22-8,19(1 H, m), 7,96(1H, m), 7,80(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,69-7,66(1H, m), 7,51-7,44(1H, m), 7,35-7,26(3H, m), 7,21-7,16(1H, m), 5,27(2H, s), 4,20-4,09(2H, m), 3,79(1H, dd, J = 3,0 Hz, J = 10,8 Hz), 3,68-3,64(1H, m), 3,25-3,18(1H, m), 3,13-3,05 (1H, m), 2,82-2,71(2H, m), 2,26(3H, s).
VIII-103		10,09(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,59(1H, s), 8,21(1H, d, 9,0 Hz), 7,96(1H, s), 7,79(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,68(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,49-7,44(1H, m), 7,34-7,22 (3H, m), 7,19-7,15 (1H, m), 5,27(2H, s), 4,11(2H, d, J = 4,8 Hz), 2,95-2,50(6H, m), 2,34-2,26(4H, m)
VIII-104		10,07(1H, s), 8,75(1H, d, J = 1,8 Hz), 8,58(1H, s), 8,22(1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 9,0 Hz), 7,96(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,68(1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 9,3 Hz), 7,51-7,44(1H, m), 7,35-7,26(3H, m), 7,21-7,15(1H, m), 5,27(2H, s), 4,35 (1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 11,7 Hz), 4,24(1H, dd, J = 3,9 Hz, J = 11,7 Hz), 4,12(1H, d, J = 17,4 Hz), 3,90-3,76(3H, m), 3,50 (1H, dt, J = 2,4 Hz, J = 11,1 Hz), 2,83-2,71(2H, m), 2,26(3H, s).

Tabla 29

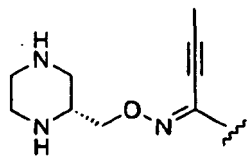
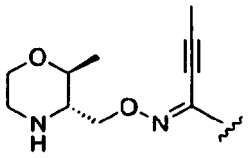
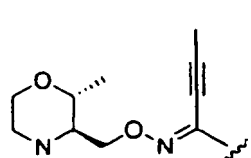
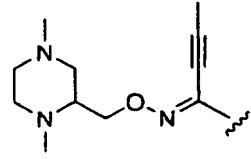
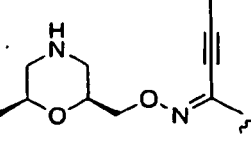
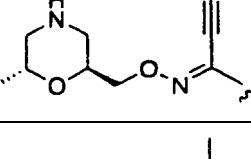
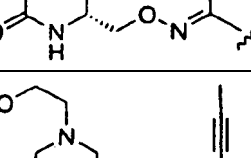
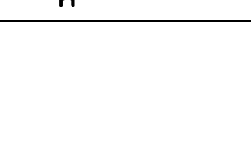
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-105		10,09(1H, s a), 8,73(1H, s), 8,58(1H, s), 8,20(1H, d, 7,8 Hz), 7,96(1H, s), 7,79(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,69(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51-7,42(1H, m), 7,35-7,25(3H, m), 7,22-7,16(1H, m), 5,27(2H, s), 4,31(2H, d, 4,5 Hz), 2,95-2,53(5H, m), 2,34-2,10(5H, m)
VIII-106		10,1(1H, s), 8,75(1H, s), 8,59(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,97(1H, s), 7,80(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,69(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43-7,52(1H, m), 7,15-7,37(4H, m), 5,27(2H, s), 4,23-4,29(1 H, m), 4,11-4,17(1 H, m), 3,69(1H, d, J = 12 Hz), 3,37-3,45(1H, m), 3,23-3,32(1H, m), 2,66-2,80(3H, m), 2,28-2,40(1H, m), 2,26(3H, s), 1,16(3H, d, J = 6 Hz)
VIII-107		10,1(1H, s), 8,75(1H, s), 8,59(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,97(1H, s), 7,80(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,69(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43-7,52(1H, m), 7,15-7,37(4H, m), 5,27(2H, s), 4,23-4,29(1 H, m), 4,11-4,17(1 H, m), 3,69(1H, d, J = 12 Hz), 3,37-3,45(1H, m), 3,23-3,32(1H, m), 2,66-2,80(3H, m), 2,28-2,40(1H, m), 2,26(3H, s), 1,16(3H, d, J = 6 Hz)
VIII-108		10,09(1H, s a), 8,75(1H, s), 8,59(1H, s), 8,21(1H, d, 10,5 Hz), 7,96(1H, s), 7,80(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,68(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,52-7,44(1H, m), 7,35-7,25(3H, m), 7,22-7,16(1H, m), 5,27(2H, s), 4,44(1H, m), 4,18(1H, m), 2,80-2,60(4H, m), 2,32-2,00(12H, m)
VIII-109		10,1(1H, s), 8,74(1H, s), 8,59(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8,0 Hz), 7,96(1H, s), 7,80(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,66-7,70(1H, m), 7,43-7,50(1H, m), 7,15-7,36(4H, m), 5,72(2H, s), 4,10-4,27(2H, m), 3,75-3,82(1H, m), 3,45-3,55(1H, m), 2,85(1H, d, J = 10 Hz), 2,74(1H, d, J = 11 Hz), 2,37(1H, t, J = 11 Hz), 2,26(4H, s a), 1,03(3H, d, J = 6,4 Hz).
VIII-110		10,1(1H, s), 8,74(1H, s), 8,58(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96(1H, s), 7,80(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68(1H, s, J = 9,6 Hz), 7,42-7,52(1H, m), 7,14-7,37(4H, m), 5,27(2H, s), 4,38-4,55(2H, m), 3,80-4,05(2H, m), 2,75-2,85(2H, m), 2,65-2,72(1H, m), 2,30-2,40(1H, m), 2,26(3H, s), 1,06(3H, d, J = 5 Hz)
VIII-111		10,08(1H, s), 8,74(1H, s), 8,59(1H, s), 8,20(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,98(1H, d, J = 0,9 Hz), 7,83-7,72(2H, m), 7,10(1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 9,0 Hz), 7,51-7,44(1 H, m), 7,34-7,26(3H, m), 7,22-7,16(1H, m), 5,27(2H, s), 4,32(2H, m), 3,65(1H, m), 3,17(2H, s), 3,10-2,84(3H, m), 2,26(3H, s).
VIII-112		(sal di-HCl) 12,03(1H, s a), 8,93(1H, s), 8,46(1H, d, J = 9,0 Hz), 8,02(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,92(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,68-7,67(1 H, m), 7,52-7,36(1H, m), 7,35-7,31(3H, m), 7,23-7,19(1H, m), 5,31(2H, s), 4,58(2H, m), 4,33(1H, s a), 3,99-3,23(12H, m), 2,29(3H, s).

Tabla 30

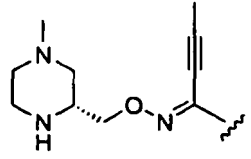
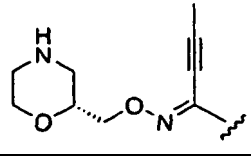
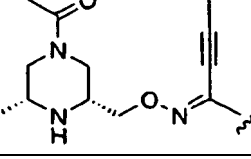
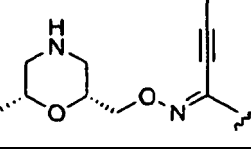
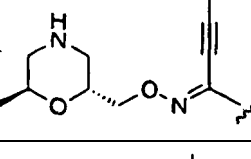
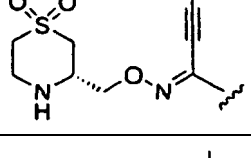
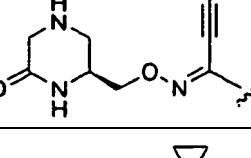
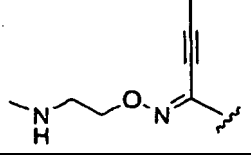
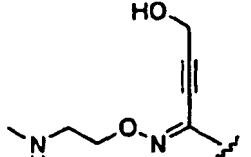
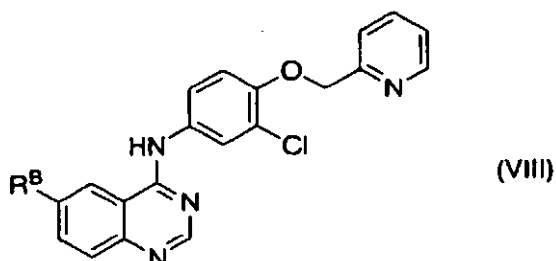
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-113		10,09(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,58(1H, s), 8,20(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,68(1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 9,0 Hz), 7,51-7,44(1H, m), 7,36-7,16(4H, m), 5,27(2H, s), 4,15 (2H, m), 3,07(1H, m), 2,87-2,55(4H, m), 2,26(3H, s), 2,15(3H, s), 1,90(1H, m), 1,71(1H, m).
VIII-114		(sal di-HCl) 11,65(1 H, s a), 9,46-9,35(2H, m), 9,04(1H, s), 8,88(1H, s), 7,95(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,89(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,66-7,62(1H, m), 7,52,7,45(1 H, m), 7,36-7,31(3H, m), 7,23-7,17(1H, m), 5,31(2H, s), 4,35-4,34(2H, m), 4,24-4,21(1H, m), 4,04-3,98(1H, m), 3,85-3,77 (1H, m), 3,05-2,85(3H, m), 2,28(3H, s).
VIII-115		
VIII-116		10,1(1H, s), 8,74(1H, s), 8,59(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8,0 Hz), 7,96 (1H, s), 7,80(1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,66-7,70 (1H, m), 7,43-7,50(1H, m), 7,15-7,36(4H, m), 5,72(2H, s), 4,10-4,27(2H, m), 3,75-3,82(1H, m), 3,45-3,55(1H, m), 2,85(1H, d, J = 10 Hz), 2,74(1H, d, J = 11 Hz), 2,37 (1H, t, J = 11 Hz), 2,26(4H, s a), 1,03(3H, d, J = 6,4 Hz).
VIII-117		10,1(1H, s), 8,74(1H, s), 8,58(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, s), 7,80(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68(1H, s, J = 9,6 Hz), 7,42-7,52(1H, m), 7,14-7,37(4H, m), 5,27(2H, s), 4,38-4,55(2H, m), 3,80-4,05(2H, m), 2,75-2,85(2H, m), 2,65-2,72(1H, m), 2,30-2,40(1H, m), 2,26(3H, s), 1,06(3H, d, J=5 Hz)
VIII-118		10,10(1H, s), 8,76(1H, s), 8,59(1H, s), 8,22(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,81(2H, d, J = 8,7 Hz), 7,69(1H, dd, J = 2,1 Hz, J = 8,7 Hz), 7,44-7,52(1H, m), 7,27-7,35(2H, m), 7,16-7,22(1H, m), 5,27(2H, s), 4,20-4,35(2H, m), 3,84-3,98(1H, m), 2,85-3,15(6H, m), 2,28(3H, m).
VIII-119		(sal di-HCl) 9,14(1H, s), 8,91(1H, s), 8,61-8,55(1H, m), 8,41(1H, d, J = 9,0 Hz), 8,22(1H, d, J = 9,0 Hz), 8,00-7,97(1H, m), 7,91(1H, s), 7,66(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,52-7,45(1H, m), 7,37-7,30(3H, m), 7,23-7,17(1H, m), 5,32(2H, s), 4,40(2H, m), 4,18(1H, m), 3,65-3,20 (4H, m), 2,287(3H, s)
VIII-120		10,1(1H, s), 8,71(1H, s), 8,59(1H, s), 8,16(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, s), 7,80(1H, d, J = 9,2 Hz), 7,69(1H, d, J = 9,2 Hz), 7,44-7,51(1H, m), 7,14-7,36(4H, m), 5,27(2H, s), 4,31(2H, t, J = 5,6 Hz), 2,85(2H, t, J = 5,6 Hz), 2,35(3H, s), 1,70-1,78(1H, m), 1,02-1,07(2H, m), 0,90-0,95(2H, m)

Tabla 31

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-121		10,1(1 H, s), 8,82(1H, s), 8,61 (1H, s), 8,27(1H, d, J = 7,6 Hz), 7,97(1H, s), 7,84(1H, d, J = 9,6 Hz), 7,70(1H, d, J = 7,6 Hz), 7,43-7,51(1H, m), 7,25-7,36(3H, m), 7,15-7,22(1H, m), 5,62(1H, s), 5,72(2H, s), 4,49-4,55(4H, m), 3,29-3,40(2H, m), 2,66(3H s)

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-122		10,05(1H, s), 8,76(1H, s), 8,60(1H, s), 8,20(1H, d, J = 9,2 Hz), 7,97(1H, s), 7,82(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68(1H, d, J = 9,2 Hz), 7,53-7,45(1H, m), 7,37-7,27(3H, m), 7,19(1H, t, J = 8,4 Hz), 5,63(1H, t, J = 5,2 Hz), 5,27(2H, s), 4,70(2H, d, J = 5,2 Hz), 4,40(2H, t, J = 6,0 Hz), 2,81(2H, t, J = 6,0 Hz), 2,53(4H, s a), 1,68(4H, s a).
VIII-123		10,02 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,60(1H, s), 8,22(1H, d, J = 9,3 Hz), 8,00(1H, s), 7,83(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,73(1H, d, J = 9,6 Hz), 7,51-7,44(1H, m), 7,35-7,29(2H, m), 7,22-7,16(1H, m), 5,27(2H, s), 4,53(2H, s), 3,40(5H, s a), 2,51(5H, s a).
VIII-124		10,13(1H, s), 8,80(1H, s), 8,61(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,99(1H, s), 7,83(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,71(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,51-7,45(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,19(1H, t, J = 8,4 Hz), 5,27(2H, s), 4,53(2H, s), 4,46(2H, t, J = 5,6 Hz), 2,93(2H, s a), 2,65(4H, s a), 1,72(4H, s a).
VIII-125		10,09(1H, s), 8,76(1H, s a), 8,59(1H, s), 8,19(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,96(1H, s a), 7,82(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,67(1H, d a, J = 7,5 Hz), 7,51-7,44(1H, m), 7,35-7,26(3H, m), 7,21-7,16(1H, m), 5,27(2H, s), 4,52(2H, s), 4,23(1 H, dd, J = 5,7 Hz, J = 10,8 Hz), 4,17(1H, dd, J = 6,3 Hz, J = 10,8 Hz), 3,79(1H, dd, J = 3,0 Hz, J = 10,8 Hz), 3,65(1H, d a, J = 7,8 Hz), 3,40(3H, s), 3,27-3,20(1H, m), 3,13-3,04(1H, m).
VIII-126		10,10(1H, s a), 8,76(1H, d, J = 1,5 Hz), 8,59(1H, s), 8,19(1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 8,7 Hz), 7,96(1H, d, J = 2,1 Hz), 7,83(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,71-7,64(1H, m), 7,52-7,44(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,22-7,16(1H, m), 5,27(2H, s), 4,53(2H, s), 4,23(1H, dd, J = 6,3 Hz, J = 11,4 Hz), 4,17(1 H, dd, J = 6,3 Hz, J = 10,8 Hz), 3,80(1H, dd, J = 3,0 Hz, J = 10,8 Hz), 3,68-3,64(1H, m), 3,12-3,07(1H, m), 2,82-2,70(2H, m).
VIII-127		10,1(1H, s), 8,76(1H, s), 8,59(1 H, t, J = 5,6 Hz), 8,20(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98(1H, s), 7,81(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44-7,51 (1H, m), 7,15-7,37(4H, m), 5,27(2H, s), 4,34(2H, t, J = 6 Hz), 2,86(2H, t, J = 5,6 Hz), 2,61(2H, t, J = 7,2 Hz), 2,36(3H, s), 1,67(2H, c, J = 7,2 Hz), 1,05(3H, t, J = 7,2 Hz)

Fórmula Química 82



[Tabla 32]

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-128		10,0(1H, s), 8,74(1H, s), 8,60-8,58(2H, m), 8,21(1H, d, J = 8,8), 7,96(1H, s), 7,90-7,86(1H, m), 7,79(1H, d, J = 8,8), 7,68-7,66(1H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,6), 7,38-7,35(1 H, m), 7,27(1H, d, J = 8,8), 5,30(2H, s), 4,61-4,60(1H, m), 4,37-4,35 (2H, m), 3,52-3,38(1H, m), 2,93-2,92(1H, m), 2,76-2,66(2H, m), 2,24(3H, s), 2,00-1,95(1H, m), 1,89-1,84(1 H, m), 1,79-1,77(1H, m), 1,62-1,59 (1H, m), 1,45-1,36(1H, m), 1,10-1,02(1H, m).
VIII-129		10,09(1H, s), 8,61-8,59(2H, m), 8,21(1H, d, J = 9,2 Hz), 8,07(1 H, s), 7,89(1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,80(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68(1H, d, J = 9,2 Hz), 7,37(1H, t, J = 7,6 Hz), 7,28(1H, d, J = 8,8 Hz), 5,31(2H, s), 4,60(2H, d J=6,0 Hz), 2,27(3H, s), 0,89(3H, d, J = 7,6 Hz).
VIII-130		(sal tri-HCl) 12,58(1H, s), 9,44(1H, s), 9,33(1H, s a), 9,09 (1H, s a), 8,95(1H, s), 8,78(1H, d, J = 4,4 Hz), 8,46(1H, d, J = 8,8 Hz), 8,23 (1H, t, J = 6,8 Hz), 8,09(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,86(1H, d, J = 8,0 Hz), 7,72-7,67 (2H, m), 7,39(1 H, d, J = 9,2 Hz), 5,51(2H, s), 4,61 (2H, s a), 3,61-3,47(5H, m), 2,28(3H, s), 1,28(3H, d, J = 6,4 Hz).
VIII-131		10,0(1H, s), 8,74(1H, s), 8,60-8,58(2H, m), 8,20(1H, d, J = 8,8), 7,97(1H, s), 7,90- 7,86(1H, m), 7,79(1H, d, J = 8,4), 7,69-7,67(1H, m), 7,58(1H, d, J = 7,6), 7,38-7,35(1H, m), 7,27(1H, d, J = 9,2), 5,30(2H, s), 4,24-4,23(2H, m), 3,44-3,34(2H, m), 2,97-2,92(1H, m), 2,38(3H, s), 2,26 (3H, s).
VIII-132		10,08(1H, s), 8,98(1H, s), 8,61-8,59(2H, m), 8,23(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98(1H, s), 7,89(1H, t, J = 7,2 Hz), 7,80(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69(1H, d, J = 9,2 Hz), 7,59(1H, t, J = 8,0 Hz), 7,37(1H, d, J = 7,6 Hz), 7,28(1H, d, J = 8,8 Hz), 5,31(2H, s), 4,33(2H, t J=4,8 Hz), 3,26(2H, t, J = 6,4 Hz), 3,03(5H, s a), 2,94(2H, s a), 2,26(3H, s).
VIII-133		10,0(1H, s), 8,74(1H, s), 8,60-8,58(2H, m), 8,21(1H, d, J = 8,0), 7,97(1H, m), 7,90-7,86(1H, m), 7,80(1H, d, J = 8,8), 7,69-7,67(1H, m), 7,59(1H, d, J = 8,0), 7,38-7,35 (1H, m), 7,28(1H, d, J = 9,2), 5,30(2H, s), 4,32-4,29(2H, m), 3,22-3,18(2H, m), 2,90-2,87(2H, m), 2,57-2,53(2H, m), 2,25(3H, s), 2,20-2,16(2H, m), 1,91-1,84(2H, m), 1,62-1,55(1 H, m)
VIII-134		10,11(1H, s a), 8,75(1H, s), 8,61-8,59(2H, m), 8,22(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,91-7,78(3H, m), 7,67(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,59(1H, d, J = 7,8 Hz), 7,40-7,36(1H, m), 7,29(1H, d, J = 9,0 Hz), 5,31(2H, s), 4,32(2H, m), 3,13(2H, m), 2,93 (2H, m), 2,66(2H, m), 2,26(3H, s), 1,78(3H, s)

Tabla 33

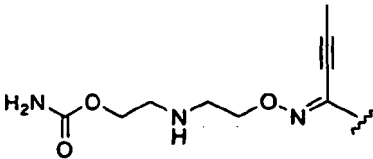
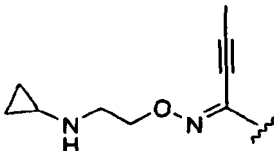
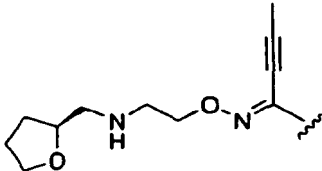
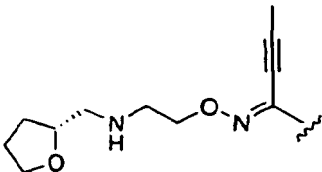
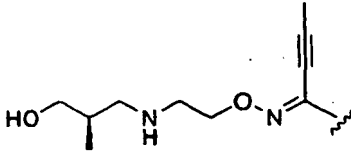
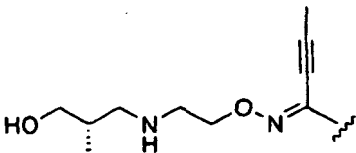
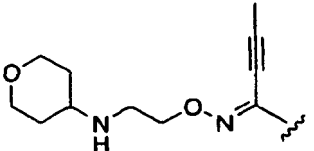
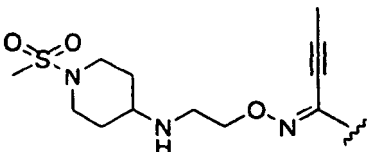
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-135		10,09(1H, s a), 8,75(1H, s), 8,61-8,59(2H, m), 8,22(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,97(1H, s), 7,92-7,86 (1H, m), 7,81(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,69(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,59(1H, d, J = 7,8 Hz), 7,40-7,36(1H, m), 7,29(1H, d, J = 9,0 Hz), 6,47(2H, s a), 5,31(2H, s), 4,34(2H, m), 3,99(2H, m), 2,99(2H, m), 2,84 (2H, m), 2,26(3H, s)
VIII-136		10,10(1H, s a), 8,75(1H, s), 8,61-8,59(2H, m), 8,22(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,97(1H, s), 7,92-7,86 (1H, m), 7,81(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,69(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,59(1H, d, J = 7,8 Hz), 7,40-7,36(1H, m), 7,29(1H, d, J = 9,0 Hz), 5,31(2H, s), 4,33 (2H, t, 6,0 Hz), 3,00(2H, t, 6,0 Hz), 2,25(3H, s), 2,23(1H, m), 0,408(2H, m), 0,29(2H, m)
VIII-137		(sal tri-HCl) 12,14(1H, s a), 9,28(1H, s), 8,93(1H, s), 8,64 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,44(1H, d, J = 10,5 Hz), 8,02-7,91(3H, m), 7,69-7,62(1H, m), 7,46-7,42(1H, m), 7,37(1H, d, 9,0 Hz), 5,38(2H, s), 4,59(2H, m), 4,19(1H, m), 3,81(1H, m), 3,71 (1H, m), 3,47(2H, m), 3,21(1H, m), 3,02(1H, m), 2,28(3H, s), 2,02(1H, m), 1,84(2H, m), 1,56(1H, m)
VIII-138		(sal tri-HCl) 9,28(1H, s), 8,93(1H, s), 8,64(1H, d, J = 4,2 Hz), 8,44(1H, d, J = 10,5 Hz), 8,02-7,91 (3H, m), 7,69-7,62(1H, m), 7,46-7,42(1H, m), 7,37(1H, d, 9,0 Hz), 5,38(2H, s), 4,59(2H, m), 4,19(1H, m), 3,81(1H, m), 3,71 (1H, m), 3,47(2H, m), 3,21(1H, m), 3,02(1H, m), 2,28(3H, s), 2,02(1H, m), 1,84(2H, m), 1,56(1H, m)
VIII-139		10,08(1H, s), 8,75(1H, s), 8,61-8,58(2H, m), 8,22(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98(1H, s), 7,89(1H, t, J = 8,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,37(1H, t, J = 6,4 Hz), 7,37(1H, t, J = 6,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,31(2H, s), 4,34(2H, t, J = 6,4 Hz), 3,33 (1H, t, J = 6,4 Hz), 2,92(2H, t, J = 5,2 Hz), 2,65-2,61(1H, m), 2,26(3H, s), 1,75-1,70(1H, m), 0,83(3H, d, J = 6,8 Hz).
VIII-140		10,09(1H, s), 8,75(1H, s), 8,59(2H, s a), 8,22(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98(1H, s), 7,89(1H, t, J = 6,4 Hz), 7,80(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69(1H, t, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,37 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,28(1H, d, J = 8,8 Hz), 5,31(2H, s), 4,34 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,32(2H, t, J = 6,4 Hz), 2,92(2H, t, J = 5,6 Hz), 2,65-2,61(1H, m), 2,26(3H, s), 1,75-1,68(1H, m), 1,24(1H, s a), 0,83(3H, d, J = 6,8 Hz).
VIII-141		(sal tri-HCl) 12,48(1H, s), 9,48(1H, s), 9,42(1H, s a), 9,29 (2H, s a), 8,94(1H, s), 8,72(1H, s), 8,47 (1H, s), 8,13-8,06 (1H, m), 7,92(1H, s), 7,76(1H, s a), 7,68(1H, s a), 7,59(1H, s a), 7,39(1H, s a), 5,46(2H, s), 4,62 (2H, s a), 3,88(4H, s a), 2,28(3H, s), 2,01-1,94(4H, m), 1,69-1,60(4H, m).

Tabla 34

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-142		10,07(1H, s), 8,74(1H, s), 8,59(2H, s), 8,20(1H, s a), 7,97 (1H, s), 7,89(1H, s a), 7,80(1H, d, J = 8,0 Hz), 7,68 (1H, s a), 7,58(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38(1H, s a), 7,28(1H, d, J = 9,2 Hz), 5,31(2H, s), 4,31(2H, s a), 3,45(2H, s a), 2,94(2H, s a), 2,85-2,81(5H, m), 2,26(3H, s), 1,89-1,85(2H, m), 1,36-1,28 (2H, m).

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-143		10,09(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,61-8,59(2H, m), 8,22(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,97(1H, s), 7,92-7,86(1H, m), 7,81(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,69(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,59(1H, d, J = 7,8 Hz), 7,40-7,36(1H, m), 7,29(1H, d, J = 9,0 Hz), 5,31(2H, s), 4,23(2H, t, 5,4 Hz), 3,47(2H, t, 5,4 Hz), 2,91(2H, t, 5,4 Hz), 2,65 (2H, m), 2,25(3H, s)
VIII-144		(sal tri-HCl) 12,4(1H, s), 10,5(1H, s), 9,34(1H, s), 8,93(1H, s), 8,68-8,67(1 H, m), 8,45(1H, d, J = 9,2), 8,05-8,02(2H, m), 7,92-7,91(1H, m), 7,71-7,66(2H, m), 7,52-7,49(1H, m), 7,37(1 H, d, J = 8,8), 5,41(2H, s), 4,73-4,67(1H, m), 3,30(6H, s), 2,27(3H, s), 1,29-1,25(1H, m).
VIII-145		10,08(1H, s), 8,75(1H, s), 8,59(2H, s a), 8,22(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,98(1H, s a), 7,89(1H, t, J = 8,0 Hz), 7,80(1H, d, J = 9,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38(1H, d, J=6,4 Hz), 7,28(1H, d, J = 8,8 Hz), 5,31(2H, s), 4,36(4H, t J=6,4 Hz), 3,49(2H, s a), 2,79(2H, t, J = 6,0 Hz), 2,30(3H, s), 2,25(3H, s).
VIII-146		(sal tri-HCl) 12,70(1H, s), 10,83(1H, s a), 9,49(1H, s), 8,95 (1H, s), 8,77(1 H, s a), 8,44(1H, d, J = 8,84 Hz), 8,23 (1H, s a), 8,10(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,95(1H, s), 7,85(1H, d, J = 6,8 Hz), 7,74-7,68(2H, m), 7,39(1H, d, J = 8,4 Hz), 5,51(2H, s), 4,70 (2H, s a), 7,75-7,42(4H, m), 3,48-3,44(1 H, m), 3,40(1H, s a), 3,30(3H, s), 2,90(3H, s), 2,28(3H, s).
VIII-147		10,28-10,03(1H, m), 8,75(1H, s), 8,61-8,58(2H, m), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98(1H, s), 7,89(1H, t, J = 8,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,68(1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37(1H, t, J = 6,0 Hz), 7,28(1H, t, J = 8,8 Hz), 5,31(2H, s), 4,33(2H, t J=6,4 Hz), 2,31(3H, s), 2,06(3H, s), 1,88(2H, t, J = 6,4 Hz).
VIII-148		10,09(1H, s a), 8,75(1H, s), 8,61-8,57(2H, m), 8,22(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,98(1H, s), 7,92-7-86(1H, m), 7,80(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,68(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,59(1H, d, J = 7,8 Hz), 7,40-7,36(1H, m), 7,28(1H, d, J = 9,0 Hz), 5,31(2H, s), 4,37 (2H, m), 2,82(2H, m), 2,54(4H, m), 2,25(3H, s), 1,69(4H, m)

Tabla 35

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-149		10,09(1H, s), 8,75(1H, s), 8,70(2H, s), 8,20(1H, d, J = 8,0 Hz), 8,07(2H, s), 7,98(1H, t, J = 4,8 Hz), 7,88(1H, t, J = 8,0 Hz), 7,68(1H, d, J = 8,0 Hz), 7,38(1H, s), 7,28(1H, d, J = 9,6 Hz), 5,31(2H, s), 4,42(2H, s), 4,29-4,24(1H, m), 2,91-2,76(2H, m), 2,25(3H, s), 2,17-2,12(1H, m), 1,75 (3H, s), 1,53-1,34(1H, m), 1,11(2H, d, J = 4,4 Hz).
VIII-150		10,09(1H, s), 8,75(1H, s), 8,59(2H, s), 8,21(1H, s a), 7,98 (1H, s), 7,89(1H, s), 7,79(1H, s), 7,68(1H, s), 7,58(1H, s), 7,37(1H, s), 7,28(1H, s), 5,31(2H, s), 4,36(2H, s a), 2,71(2H, s a), 2,25(3H, s), 1,81(1H, s a), 1,66(2H, s a), 1,52 (1H, s a), 1,24(2H, s a).

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-151		10,09(1H, s a), 8,75(1H, s), 8,61-8,59(2H, m), 8,22(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,97(1H, s), 7,92-7,86(1H, m), 7,80(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,69(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,59(1H, d, J = 7,8 Hz), 7,40-7,36(1H, m), 7,28 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,48(2H, s a), 5,31(2H, s), 4,94 (1H, m), 4,37 (2H, m), 2,81-2,63(5H, m), 2,44 (1H, m), 2,25(3H, s), 2,14(1H, m), 1,69(1H, m)
VIII-152		10,13(1H, s a), 8,79(1H, s), 8,61-8,58(2H, m), 8,23(1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 8,7 Hz), 7,98(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,92-7,86 (1H, m), 8,80(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,79(1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 9,0 Hz), 7,59(1H, d, J = 7,8 Hz), 7,39-7,35(1H, m), 7,28 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,31(2H, s), 4,91(1H, s a), 4,36-4,24 (3H, m), 3,59(1H, m), 2,99-2,81(2H, m), 2,26(3H, s), 2,13(1H, m), 1,50(1H, m).
VIII-153		10,0(1H, a), 8,64(1H, s), 8,62-8,55(2H, m), 8,20(1H, d, J = 8,8), 7,96(1H, s), 7,90-7,87(1H, m), 7,79(1H, d, J = 8,4), 7,68-7,66(1H, m), 7,58(1H, d, J = 8,4), 7,38-7,35(1H, m), 7,27(1H, d, J = 8,8), 5,30(2H, s), 4,18-4,08(2H, m), 3,43-3,40(1H, m), 3,69(3H, s), 2,84-2,77(2H, m), 2,25 (3H, s), 1,88-1,55(3H, m), 1,50-1,38(1H, m).
VIII-154		10,08(1H, a), 8,75(1H, s), 8,60-8,58(2H, m), 8,21-8,19 (1H, m), 7,98-7,97(1 H, m), 7,93-7,86(1H, m), 7,79(1H, d, J = 8,8), 7,70-7,67(1H, m), 7,58(1H, d, J = 8,0), 7,38-7,35 (1H, m), 7,27(1H, d, J = 9,2), 5,30(2H, s), 4,30-4,20(2H, m), 3,01-2,96(1H, m), 2,68(1H, a), 2,41(3H, s), 2,24(3H, s), 1,99-1,89(1 H, m), 1,73-1,66(2H, m), 1,62-1,53(1H, m).
VIII-155		10,0(1H, s a), 8,73(1 H, s), 8,60-8,58(2H, m), 8,31(1 H, s), 8,22-8,20(1H, m), 7,96(1H, s), 7,90-7,86(1H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,8), 7,68-7,66(1H, m), 7,59(1H, d, J = 7,6), 7,38-7,35(1H, m), 7,28(1H, d, J = 9,2), 5,30(2H, s), 4,93 (1H, s a), 3,02(1 H, d, J = 11,6), 2,24(3H, s), 2,06-2,01(1H, m), 1,77-1,70(1H, m).

Tabla 36

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-156		10,13(1H, s a), 8,81(1H, s), 8,61-8,59(2H, m), 8,24(1H, d, J = 10,5 Hz), 7,99(1 H, s), 7,92-7,88(1H, m), 7,81(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,70(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,59(1H, d, J = 7,8 Hz), 7,38-7,36(1H, m), 7,28(1H, d, J = 9,0 Hz), 5,31(2H, s), 4,92(1H, s), 4,28(3H, m), 3,82 (1H, m), 3,09(1H, d, 11,4 Hz), 3,83(1H, d, 11,4 Hz), 2,27(3H, s), 1,87(1H, m), 1,65(1 H, m)
VIII-157		10,03(1H, a), 8,73(1H, s), 8,59-8,58(1H, m), 8,55(1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8,8), 7,94(1 H, s), 7,89-7,85(1H, m), 7,78(1H, d, J = 8,4), 7,66-7,64(1 H, m), 7,57(1 H, d, J = 7,6), 7,38-7,35(1 H, m), 7,25(1H, d, J = 8,8), 5,28(2H, s), 4,20-4,08(2H, m), 2,85-2,74(2H, m), 2,24 (3H, s), 1,82-1,76(1H, m), 1,73-1,58(2H, m), 1,48-1,39(1H, m)
VIII-158		10,07(1H, a), 8,74(1H, s), 8,60-8,58(2H, m), 8,22-8,19(1H, m), 7,98-7,97(1H, m), 7,93-7,86(1H, m), 7,80(1H, d, J = 9,2), 7,70-7,67(1 H, m), 7,59(1 H, d, J = 7,6), 7,38-7,35(1 H, m), 7,28(1H, d, J = 9,2), 5,30(2H, s), 4,30-4,20(2H, m), 3,01-2,96(1H, m), 2,65 (1H, a), 2,40(3H, s), 2,24(3H, s), 1,99-1,89 (1H, m), 1,73-1,66 (2H, m), 1,62-1,53(1 H, m).

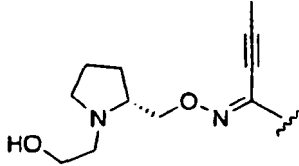
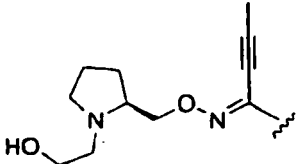
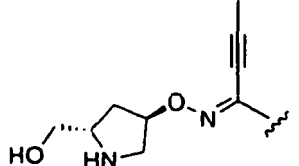
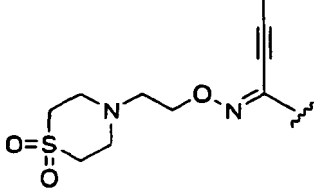
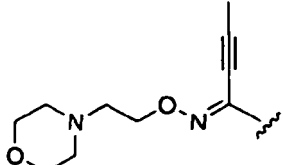
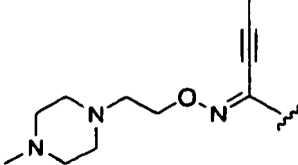
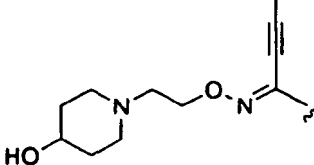
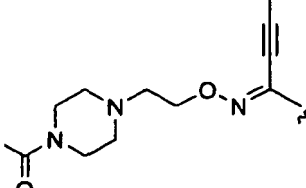
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-159		10,08(1H, s), 8,73(1H, s), 8,59-8,56(2H, m), 8,21-8,19(1H, m), 7,94(1H, s), 7,90-7,86(1 H, m), 7,79(1H, d, J = 8,8), 7,66-7,64(1H, m), 7,58(1H, d, J = 7,6), 7,38-7,35(1H, m), 7,26(1H, d, J = 9,2), 5,29(2H, s), 4,44(1H, s a), 4,25-4,21(1H, m), 4,15-4,11(1H, m), 3,05-2,96(2H, m), 2,46-2,39(1H, m), 2,23(2H, s), 1,92-1,82(1H, m), 1,73-1,63(2H, m), 1,59-1,54(1H, m).
VIII-160		10,0(1H, s), 8,72(1H, s), 8,61-8,53(2H, m), 8,21-8,19(1H, m), 7,94(1H, s), 7,89-7,86(1 H, m), 7,79(1H, d, J = 8,8), 7,66-7,64(1H, m), 7,58(1H, d, J = 8,0), 7,38-7,35(1H, m), 7,26(1H, d, J = 9,2), 5,29(2H, s), 4,44(1H, s a), 4,25-4,21(1H, m), 4,15-4,11(1H, m), 3,05-2,96(2H, m), 2,45-2,39(1H, m), 2,23(3H, s), 1,92-1,82(1H, m), 1,73-1,63(2H, m), 1,60-1,53(2H, m).
VIII-161		10,0(1H, s a), 8,73(1H, s), 8,60-8,57(2H, m), 8,21(1H, d, J = 8,4), 7,95(1H, s), 7,90-7,86(1 H, m), 7,79(1H, d, J = 8,8), 7,67-7,65(1H, m), 7,58(1H, d, J = 7,6), 7,38-7,35(1H, m), 7,27(1H, d, J = 8,8), 5,30(2H, s), 4,93(1H, s a), 3,02(1H, d, J = 11,6), 2,24(3H, s), 2,06-2,01(1H, m), 1,77-1,70(1H, m)
VIII-162		10,07(1H, s), 8,75(1H, s), 8,61-8,59(2H, m), 8,23(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,89(1H, t, J = 8,4 Hz), 7,80(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68(1H, d, J = 6,4 Hz), 7,57(1H, t, J = 11,8 Hz), 7,28(1H, d, J = 8,8 Hz), 5,31(2H, s), 4,40(2H, t J=5,2 Hz), 3,32(4H, s), 3,09(4H, s a), 2,96(2H, t, J = 5,6 Hz), 2,26(3H, s).

Tabla 37

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-163		10,07(1H, s), 8,75(1H, s), 8,59(2H, s a), 8,21(1H, d, J = 4,8 Hz), 7,98(1H, s), 7,89(1H, t, J = 7,6 Hz), 7,80(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60(1H, t, J = 8,4 Hz), 7,37(1H, t, J = 7,6 Hz), 7,28(1H, d, J = 8,8 Hz), 5,31(2H, s), 4,40(2H, t J=4,8 Hz), 3,60 (4H, s a), 2,72(4H, t, J = 4,8 Hz), 2,25(3H, s).
VIII-164		10,0(1H, s), 8,73(1 H, s), 8,60-8,57(2H, m), 8,20(1H, d, J = 8,8), 7,96(1H, s), 7,90-7,86(1H, m), 7,79(1H, d, J = 8,4), 7,67-7,65 (1H, m), 7,58(1H, d, J=7,6), 7,38-7,35(1H, m), 7,27(1H, d, J = 8,8), 5,30(2H, s), 4,38-4,35(2H, m), 2,71-2,68(2H, m), 2,31 (1H, a), 2,24(3H, s), 2,13(3H, s).
VIII-165		10,0(1H, s), 8,73(1H, s), 8,62-8,54(2H, m), 8,21-8,19(1H, m), 7,96(1H, s), 7,90-7,86(1H, m), 7,80-7,78(1H, m), 7,68-7,66 (1H, m), 7,59(1H, d, J = 8,0), 7,38-7,36(1H, m), 7,27(1H, d, J = 8,8), 5,30(2H, s), 4,54(1H, s a), 4,37-4,34(2H, m), 2,83-2,75 (2H, m), 2,69-2,66(2H, m), 2,24(3H, s), 2,17-2,11(2H, m), 1,71-1,69(2H, m), 1,71-1,69(2H, m), 1,44-1,32(2H, m).
VIII-166		10,08(1H, s), 8,75(1H, s), 8,59(2H, s a), 8,22(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,80(1H, s), 7,89(1H, t, J = 6,4 Hz), 7,80(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70-7,67 (1H, m), 7,59(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,37(1H, s a), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,31(2H, s), 4,41(2H, t J=4,4 Hz), 3,43(2H, s a), 2,76(2H, s a), 2,26(3H, s), 1,99(3H, s).

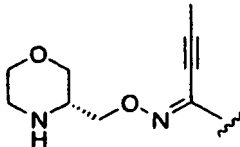
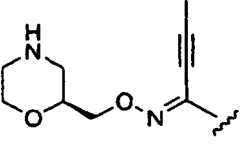
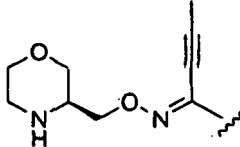
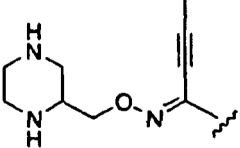
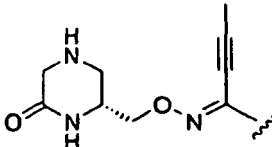
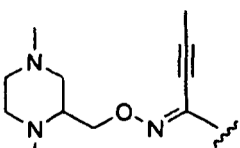
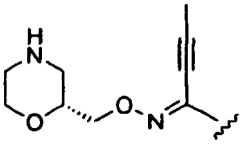
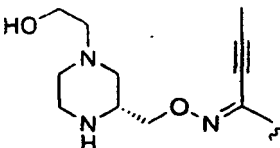
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-167		10,10(1H, s), 8,73(1H, s), 8,60-8,56(2H, m), 8,20(1H, d, J = 8,8), 7,94(1H, s), 7,90-7,86(1H, m), 7,79(1H, d, J = 8,8), 7,68-7,64(1H, m), 7,58(1H, d, J = 7,6), 7,38-7,35(1H, m), 7,27 (1H, d, J = 9,2), 5,29(2H, s), 4,20-4,08(2H, m), 3,79(1H, d, J = 10,4), 3,65(1H, d, J = 11,2), 3,25-3,20(1H, m), 3,09(1H, a), 2,83-2,70(2H, m), 2,25(3H, s)
VIII-168		10,0(1H, s), 8,73(1 H, s), 8,59-8,57(2H, m), 8,19(1H, d, J = 8,8), 7,95(1H, s), 7,89-7,85(1H, m), 7,78(1H, d, J = 8,8), 7,68-7,65 (1H, m), 7,58(1H, d, J = 7,6), 7,37-7,34(1H, m), 7,26(1H, d, J = 8,8), 5,29(2H, s), 4,26-4,14(2H, m), 3,75-3,72(2H, m), 2,85 (1H, d, J = 12,4), 2,69-2,61(2H, m), 2,45(1H, d, J = 10,8), 2,25 (3H, s).
VIII-169		10,0(1H, s), 8,74(1 H, s), 8,60-8,58(2H, m), 8,20(1H, d, J = 8,8), 7,96(1H, s), 7,90-7,86(1H, m), 7,80(1H, d, J = 8,8), 7,68-7,66 (1H, m), 7,59(1H, d, J = 7,6), 7,38-7,33(1H, m), 7,27(1ah, d, J = 9,2), 5,30(2H, s), 4,20-4,08(2H, m), 3,79(1H, d, J = 10,4), 3,65(1H, d, J = 11,2), 3,25-3,20(1H, m), 3,09(1H, a), 2,83-2,70 (2H, m), 2,26(2H, s).

Tabla 38

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-170		10,09(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,61-8,58(2H; m), 8,22(1H, d, J = 10,5 Hz), 7,97(1H, s), 7,92-7,86(1H, m), 7,80(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,68(1H, d, J = 10,5 Hz) 7,59(1H, d, J = 8,1 Hz), 7,39-7,35(1H, m), 7,28(1H, d, J = 9,0 Hz), 5,31(2H, s), 4,12(2H, d, 4,5 Hz), 2,95-2,53 (5H, m), 2,34-2,09(5H, m)
VIII-171		10,08(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,61-8,59(2H, m), 8,21(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,98(1H, s), 7,92-7,86(1H, m), 7,81(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75(1H, s), 7,67(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,59(1H, d, J = 7,8 Hz), 7,40-7,36(1H, m), 7,29(1H, d, J = 9,0 Hz), 5,31(2H, s), 4,31(2H, m), 3,66(1H, m), 3,27-3,10(2H, m), 2,99-2,80(2H, m)
VIII-172		10,09(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,61-8,59(2H, m), 8,22(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,97(1H, s), 7,92-7,86(1H, m), 7,81(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,68(1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,59(1H, d, J = 7,8 Hz), 7,40-7,36(it, m), 7,29 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,31(2H, s), 4,44(1 H, m), 4,16(1 H, m), 2,70-2,51 (4H, m), 2,30-2,16(10H, m), 2,09-1,88(2H, m)
VIII-173		10,0(1H, a), 8,74(1H, s), 8,60-8,58(2H, m), 8,20(1H, d, J = 8,8), 7,97(1H, s), 7,90-7,86(1H, m), 7,80(1H, d, J = 8,4), 7,68-7,66(1H, m), 7,59(1 H, d, J = 8,0), 7,38-7,35(1H, m), 7,28(1H, d, J = 9,2), 5,30 (2H, s), 4,26-4,14(2H, m), 3,75-3,72(2H, m), 3,48-3,42(2H, m), 2,85(1H, d, J = 12,4), 2,69-2,60(2H, m), 2,45(1H, d, J = 10,4), 2,26 (3H, s)
VIII-174		(sal tri-HCl) 12,31(1H, s a), 9,41(1H, s), 8,97(1H, s), 8,73(1H, d, J = 1,8 Hz), 8,49(1 H, d, 8,7 Hz), 8,17-8,05(2H, m), 7,94(1H, s), 7,77 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,69(1H, d, 8,7 Hz), 7,59(1H, t, J = 5,7 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,46(2H, s), 4,60(2H, m), 4,3,5-3,31(12H, m), 2,30(3H, s).

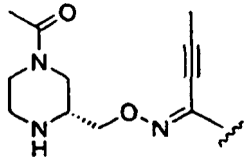
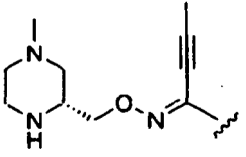
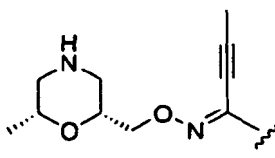
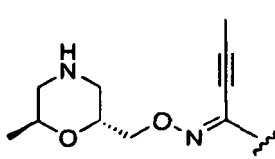
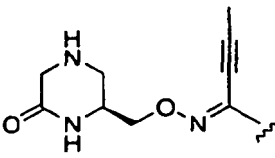
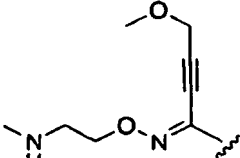
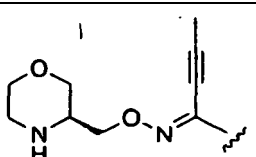
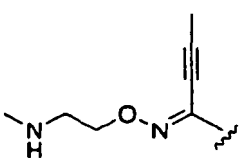
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-175		
VIII-176		(sal tri-HCl) 12,31(1H, s a), 9,41(1H, s), 8,97(1H, s), 8,73(1H, d, J = 5,4 Hz), 8,49(1H, d, J = 8,7 Hz), 8,13(1H, s), 8,07(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,94(1H, s), 7,72(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,02(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,59(1H, s), 7,38(1H, d, J = 9,0 Hz), 5,46(2H, s), 4,65-3,62(10H, m), 2,89(3H, s), 2,30(3H, s).

Tabla 39

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-177		10,1(1H, s), 8,74(1H, s), 8,59(2H, s a), 8,21(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,97(1H, s), 7,85-7,92(1H, m), 7,80(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67(1H, d, J = 9,6 Hz), 7,59(1H, d, J = 6,4 Hz), 7,34-7,40(1H, m), 7,29(1H, d, J = 8,8 Hz), 5,31(2H, m), 4,10-4,35(2H, m), 3,75-3,82(1H, m), 3,48(1H, m), 2,85(1H, d, J = 12 Hz), 2,74(1H, d, J = 13 Hz), 2,34-2,41(1H, m), 2,26(4H, s a), 1,03(3H, d, J = 6,0 Hz)
VIII-178		10,1(1H, s), 8,74(1H, s), 8,59(2H, s a), 8,21(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,97(1H, s), 7,79-7,93(2H, m), 7,66-7,70(1H, m), 7,59(1H, d, J = 6,4 Hz), 7,38(1H, s a), 7,29(1H, d, J = 8,8 Hz), 5,31(2H, m), 4,37-4,56(2H, m), 3,95-4,02(1 H, m), 3,80-3,88(1H, m), 2,62-2,85(3H, m), 2,31-2,4(1H, m), 2,26(3H, s), 1,06(3H, d, J = 5,2 Hz)
VIII-179		10,06(1H, s a), 8,75(1H, s), 8,61-8,59(2H, m), 8,22(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,97(1H, s), 7,92-7,86(1H, m), 7,81(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,76(1H, s), 7,69(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,59(1H, d, J = 7,8 Hz), 7,40-7,36(1H, m), 7,29(1H, d, J = 9,0 Hz), 5,31(2H, s), 4,30(2H, m), 3,65(1H, m), 3,16(2H, m), 2,99-2,80(2H, m), 2,26(3H, s)
VIII-180		10,0(1H, s a), 8,76(1H, s), 8,60-8,58(2H, m), 8,19(1H, d, J = 8,8), 7,97(1H, s), 7,89-7,86(1H, m), 7,81(1H, d, J = 8,8), 7,68-7,66(1H, m), 7,58(1H, d, J = 7,6), 7,38-7,35(1H, m), 7,27(1H, d, J = 8,8), 5,30(2H, s), 4,51(2H, s), 4,38-4,35(2H, m), 3,40(3H, s), 2,87-2,84(2H, m), 2,34(3H, s)
VIII-181		10,0(1H, s), 8,76(1H, s), 8,59(2H, s), 8,19(1H, d, J = 8,8), 7,97(1H, s), 7,90-7,86(1H, m), 7,82(1H, d, J = 8,8), 7,69-7,66(1H, m), 7,59(1H, d, J = 8,0), 7,38-7,35(1H, m), 7,28(1H, d, J = 8,8), 5,30(2H, s), 4,52(2H, s), 4,25-4,15(2H, m), 3,82-3,79(1H, m), 3,67-3,64(1H, m), 3,40(3H, s), 3,26-3,21(2H, m), 3,14-3,05(1H, m), 2,81-2,72(2H, m)
VIII-182		10,1(1H, s), 8,79(1H, s), 8,60(2H, s), 8,25(1H, d, J = 7,6 Hz), 7,98(1H, s), 7,89(1H, s a), 7,81(1H, d, J = 7,6 Hz), 7,69(1H, d, J = 7,6 Hz), 7,60(1H, d, J = 7,2 Hz), 7,38(1H, s a), 7,29(1H, d, J = 8,4 Hz), 5,31(2H, s), 4,43(2H, s a), 3,14(2H, s a), 2,52(3H, s), 2,27(3H, s)

Fórmula Química 83

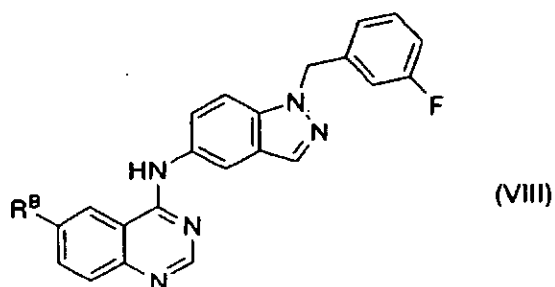


Tabla 40

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-183		10,19(1H, s), 8,78(1H, s), 8,53(1H, s), 8,23(1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 4,0 Hz), 8,17(1H, s), 8,14(1H, s), 7,80-7,65 (3H, m), 7,40-7,35(1H, m), 7,13-7,04(3H, m), 5,72(2H, s), 4,32(2H, t, J = 6,0 Hz), 2,86(2H, t, J = 6,0 Hz), 2,35(3H, s), 2,25(3H, s).
VIII-184		(sal di-HCl) 12,46(1H, s), 9,37(1H, s), 8,87(1H, s), 8,48 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,27(1 H, t, J = 5,4 Hz), 8,24(1H, s), 8,03 (2H, m), 7,85(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,68(1H, d, 9,0 Hz), 7,35 (1H, s), 7,13-7,05(3H, m), 5,75(2H, s), 4,58(2H, m), 7,13-7,05(3H, m), 5,75(2H, s), 4,58(2H, m), 3,51-3,37 (4H, m), 3,11(2H, m), 2,27(3H, s), 1,01(1H, s).
VIII-185		(sal di-HCl) 10,12(1 Hs), 8,82(1 H, d, J = 1,5 Hz), 8,52(1H, s), 8,22(1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 8,7 Hz), 8,14(1H, s), 7,80 (1H, s), 7,80(1H, s), 7,77-7,68(3H, m), 7,40-7,33(1H, m), 7,12-7,09(3H, m), 5,71(2H, s), 4,86(1H, s a), 4,28 (3H, m), 3,58(1H, m), 2,95-2,78(2H, m), 2,25(3H, s), 2,11(1H; m), 1,47(1H, m).
VIII-186		10,18(1H, s), 8,78(1H, s), 8,52(1H, s), 8,23-8,12(3H, m), 7,79-7,65(3H, m), 7,41-7,32(1H, m), 7,18(7,02)(3H, m), 5,71 (2H, s), 4,31(2H, m), 3,14(2H, m), 2,29(2H, m), 2,87(3H, s) 2,77(6H, m), 2,24(3H, s).
VIII-187		10,19(1 Hs), 8,78(1 H, s), 8,52(1H, s), 8,23-8,12(3H, m), 7,80-7,65(3H, m), 7,38-7,33(1H, m), 7,13-7,03(3H, m), 6,49(2H, s a), 5,71(2H, s), 4,31(2H, m), 4,04-3,95(2H, m), 2,92(2H, m), 2,78(2H, m), 2,25(3H, s).
VIII-188		(sal di-HCl) 12,09(1 H, s), 8,96(1H, s), 8,83 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,06(1H, s), 7,97(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,83(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,67(1H, d, J = 1,8 Hz), 7,65(1H, dd, J = 2,1 Hz, J = 9,0 Hz), 7,41-7,34(1H, m), 7,14-7,05 (3H, m), 5,71(2H, s), 4,54(2H, m), 4,19(1H, m), 3,83-3,70(2H, m), 3,68-2,95(5H, m), 2,27(3H, s), 2,04 (1H, m), 1,93(1H, m), 1,56(1H, m).

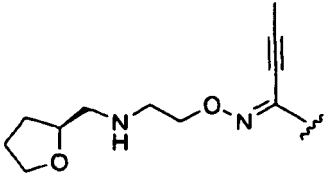
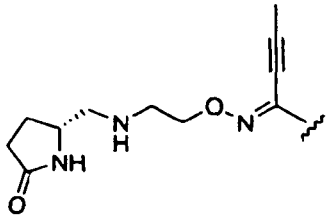
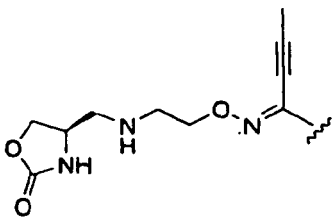
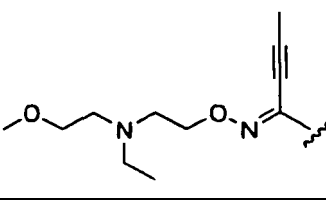
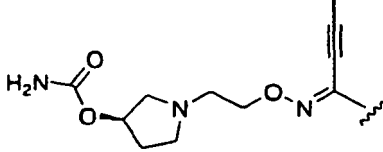
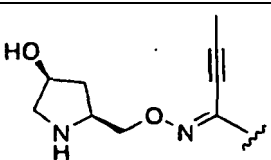
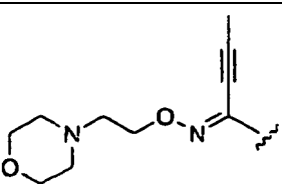
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-189		(sal di-HCl) 12,21(1H, s a), 8,97(1H, s a), 8,84(1H, s), 8,43(1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 9,0 Hz), 8,07(1H, s), 8,01(1H, s), 7,99(1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,84(1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,67(1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 9,0 Hz), 7,41-7,32(1H, m), 7,14-7,05 (3H, m), 5,74(2H, s), 4,59(2H, m), 4,21(1H, m), 3,82-3,65(2H, m), 3,62-3,05(8H, m), 2,28(3H, s), 2,02 (1H, m), 1,83(1H, M), 1,55(1H, m).

Tabla 41

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-190		(sal di-HCl) 12,18(1 H, s), 9,29(1H, s), 8,45(1 H, dd, J = 1,2, J = 9,0 Hz), 8,23(1H, s), 8,06(1H, s), 8,06(1H, d, J = 1,2 Hz), 7,99(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,87-7,82(1H, m), 7,67(1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 9,0 Hz), 7,39-7,14(1H, m), 7,14-7,05(3H, m), 5,74(2H, s), 4,61(2H, m), 3,95(1H, m), 8,23(2H, m), 3,13 (3H, m), 2,28(3H, s), 2,17(1H, m), 1,78(1H, m).
VIII-191		(sal di-HCl) 12,18(1H, s), 9,12(1H, s), 8,87(1H, s), 8,46(1H, d, J = 8,7 Hz), 8,43(1H, s), 8,23(1H, s), 8,04-7,97(2H, m), 7,87-7,82(1H, m), 7,64(1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 9,0 Hz), 7,37-7,14(1H, m), 7,11-7,05(3H, m), 5,74(2H, s), 4,61(2H, m), 4,09-3,26(7H, m), 2,26(3H, s), 2,17(1H, m), 1,79 (1H, s).
VIII-192		10,17(1H, s), 8,78(1H, s), 8,51(1H, s), 8,20(1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 8,7 Hz), 8,14(1H, s), 7,80-7,65(3H, m), 7,40-7,33(1H, m), 7,13-7,03(3H, m), 5,71(2H, s), 4,31 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,41(2H, t, J = 6,3 Hz), 3,22(3H, s), 2,85 (2H, m), 2,70-2,57(4H, m), 2,23(3H, s), 0,99(2H, t, J = 7,2 Hz).
VIII-193		10,19(1H, s), 8,78(1H, s), 8,52(1H, s), 8,21(1H, d, J = 8,4 Hz), 8,16(1H, s), 8,13(1H, s), 7,78-7,65(3H, m), 7,49-7,33(1H, m), 7,13-7,04(3H, m), 6,48(2H, s a), 5,71 (2H, s), 4,93(1H, m), 4,36(2H, t, J = 5,7 Hz), 2,80(3H, m), 2,71(2H, m), 2,42(1H, m), 2,24(3H, s), 2,10(1h, m), 1,66 (1H, m).
VIII-194		10,21(1 H, s), 8,82(1 H, d, J = 1,5 Hz), 8,52(1 H, s), 8,22(1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 8,7 Hz), 8,14(1H, s), 7,80(1H, s), 7,77-7,66(3H, m), 7,40-7,33(1H, m), 7,12-7,04(3H, m), 5,71(2H, s), 4,86(1H, s a), 4,28(3H, m), 3,58(1H, m), 2,95-2,78(2H, m), 2,25(3H, s), 2,11(1H, m), 1,47(1H, m).
VIII-195		10,17(1 H, s), 8,78(1H, d, J = 1,8 Hz), 8,52(1H, s), 8,19(1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 10,5 Hz), 8,13(1H, s), 7,80(1H, s), 7,77-7,33(1H, m), 7,12-7,03(3H, m), 5,71(2H, s), 4,39(2H, t, J = 5,7 Hz), 3,58(4H, t, J = 4,8 Hz), 2,71(2H, t, J = 6,0 Hz), , 2,50 (2H, m), 2,24(3H, s).

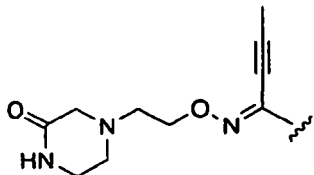
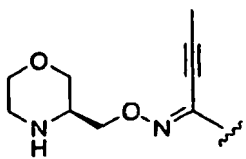
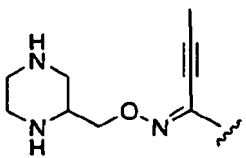
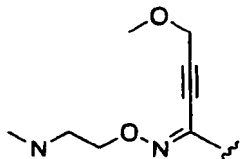
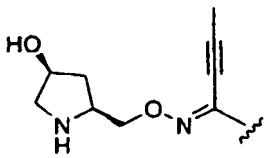
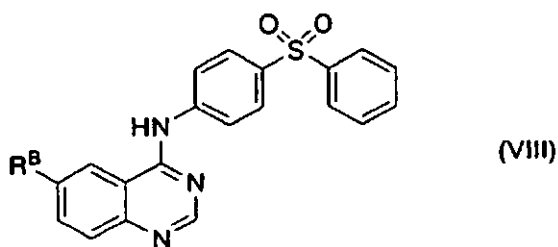
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-196		10,19(1 H, s), 8,78(1H, d, J = 1,5 Hz), 8,19(1 H, dd, J = 1,8 Hz, J = 10,5 Hz), 8,16(1H, s), 8,13(1H, d, J = 1,5 Hz), 7,80(1H, s), 7,80-7,66(4H, m), 7,40-7,33(1H, m), 7,13-7,06(3H, m), 5,71(2H, s), 4,41(2H, t, J = 5,2 Hz), 3,16(2H, m), 3,10(2H, s), 2,80(1H, t, J = 5,7 Hz), 2,67(3H, s), 2,25(3H, s).

Tabla 42

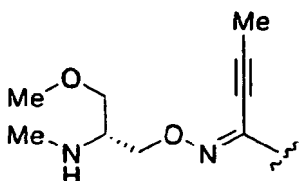
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-197		10,21(1H, s), 8,79(1H, d, J = 1,8 Hz), 8,53(1H, s), 8,21(1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 8,7 Hz), 8,17(1H, s), 8,13(1H, d, J = 1,5 Hz), 7,79(1H, d, J = 13,2 Hz), 7,76(1H, d, J = 13,2 Hz), 7,67(1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 9,0 Hz), 7,41-7,34(1H, m), 7,16-7,04(3H, m), 5,72(2H, s), 4,20-4,09(2H, m), 3,79(1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 10,8 Hz), 3,68-3,64(1H, m), 3,30-3,19(1H, m), 3,13-3,10(1H, m), 2,78-2,74(3H, m), 2,26(3H, s).
VIII-198		10,20(1H, s a), 8,79(1H, s), 8,53(1H, s), 8,22-8,13(3H, m), 7,81-7,66(3H, m), 7,41-7,33(1H, m), 7,13-7,04(3H, m), 5,72(2H, s), 4,13(2H, d, J = 5,2 Hz), 3,00-2,51(6H, m), 2,39-2,26(4H, m)
VIII-199		(sal di-HCl) 12,69(1Hbrs), 9,44(1H, s), 8,69(1H, s), 8,47(1H, d, J = 8,1 Hz), 8,23(1H, d, J = 2,1 Hz), 7,38(1H, s), 7,19-7,01(1H, m), 5,74(2H, s), 4,64(5H, m), 4,01(1H, m), 3,39-3,21(4H, m), 2,59(3H, s).
VIII-200		10,19(1H, s), 8,81(1H, s), 8,53(1H, s), 8,21-8,14(3H, m), 7,82(7,82-7,65(3H, m), 7,91(1H, m), 7,15-7,04(13H, m), 5,71(2H, s), 4,68(1H, s a), 4,51(2H, s), 4,27(2H, m), 4,18(1H, m), 3,42(2H, m), 3,45(3H, s), 2,87(1H, m), 2,69(1H, m), 2,04(1H, m), 1,41(1H, m).

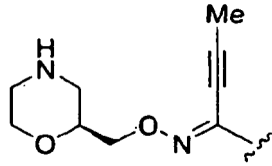
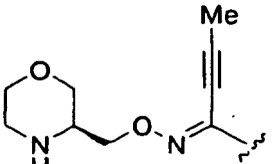
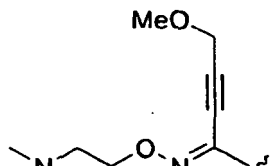
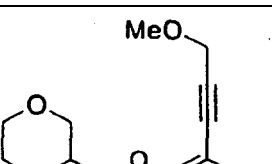
Fórmula Química 84



5

Tabla 43

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-205		10,43-10,40(1H, m), 8,79(1H, s), 8,70(1H, s), 8,25(1H, d, J = 8,4 Hz), 8,11(2H, s a), 7,98-7,96(4H, m), 7,85(1H, d, J = 7,2 Hz), 7,69-7,62(3H, m), 4,24-4,20(2H, m), 3,28(3H, s), 2,94(1H, t, J = 6,4 Hz), 2,38(3H, s), 2,25(3H, s).

Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-206		10,44(1H, s a), 8,78(1H, d, J = 1,5 Hz), 8,67(1H, s a), 8,24(1H, d, J = 9,0 Hz), 8,16-8,05(2H, m), 7,99-7,94(4H, m), 7,84(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71-7,60(3H, m), 4,24(1H, dd, J = 6,3 Hz, J = 11,7 Hz), 4,16(1H, dd, J = 4,8 Hz, J = 11,7 Hz), 3,75-3,71(2H, m), 3,51-3,37 (1H, m), 2,84(1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 12,3 Hz), 2,73-2,58(2H, m), 2,50-2,42(1H, m), 2,25(3H, s).
VIII-207		10,45(1H, s a), 8,78(1H, d, J = 1,5 Hz), 8,67(1H, s a), 8,24(1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 8,7 Hz), 8,12-8,09(2H, m), 7,99-7,95(4H, m), 7,85(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71-7,61(3H, m), 4,18(1H, dd, J = 6,0 Hz, J = 11,1 Hz), 4,12(1H, dd, J = 6,3 Hz, J = 11,1 Hz), 3,78(1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 10,5 Hz), 3,65(1H, dt, J = 11,1 Hz, J = 2,7 Hz), 3,11-3,07(1H, m), 2,81-2,69(3H, m), 2,25(3H, s).
VIII-208		10,42(1H, s), 8,84(1H, s), 8,69(1H, s), 8,25(1H, d, J = 8,8 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,00-7,97(3H, m), 7,87(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,97-7,62(5H, m), 4,51(2H, s), 4,42(2H, t, J = 5,2 Hz), 3,37(3H, s), 2,97(2H, t, J = 4,8 Hz), 2,41(3H, s).
VIII-209		10,45(1H, s a), 8,80(1H, s a), 8,68(1H, s a), 8,23(1H, d, J = 7,5 Hz), 8,14-8,06(2H, m), 7,99-7,95(4H, m), 7,87(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,69-7,60(3H, m), 4,52(2H, s), 4,23(1H, dd, J = 6,3 Hz, J = 10,8 Hz), 4,17(1H, dd, J = 6,3 Hz, J = 10,8 Hz), 3,80(1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 11,1 Hz), 3,67-3,64(1H, m), 3,40(3H, s), 3,12-3,07(1H, m).

Fórmula Química 85

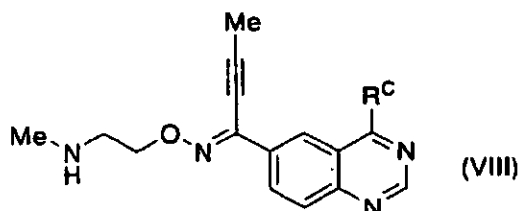
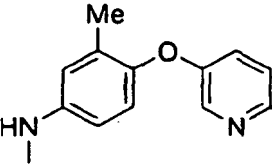
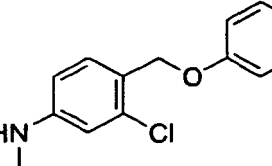


Tabla 44

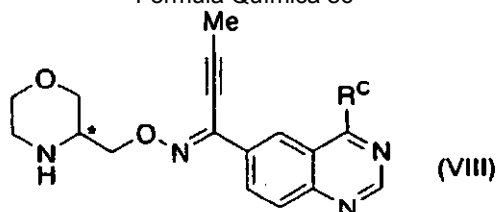
Compuesto N°	R ^C	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-210		10,13(1H, s), 8,82(1H, s), 8,60(1H, s), 8,26(1H, d, J = 9,2 Hz), 8,18(1H, s), 7,82(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,74(1H, s), 7,64(1H, d, J = 9,2 Hz), 7,27-7,22(2H, m), 6,99(1H, d, J = 8,4 Hz), 4,50(2H, t, J = 5,2 Hz), 2,64(3H, s), 2,50(2H, s a), 2,45(3H, s), 2,28(3H, s), 2,23(3H, s).
VIII-211		10,26(1H, s a), 8,80(1H, s), 8,66(1H, s), 8,26-8,23(1H, m), 8,14(1H, s), 7,88-7,79(2H, m), 7,62(1H, d, J = 8,4), 7,34(1H, dd, J = 8,4, 15,2), 6,95-6,88(2H, m), 6,82-6,78(1H, m), 5,16(2H, s), 4,35(2H, t, J = 6,0 Hz), 2,92(2H, t, J = 6,0 Hz), 2,38(3H, s), 2,26(3H, s), 2,26(3H, s).

Compuesto N°	R ^c	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-212		10,0(1H, s a), 8,74(1H, s), 8,62-8,58(3H, m), 8,21(1H, d, J = 8,8), 7,97(1H, s), 7,80(1H, d, J = 8,8), 7,69-7,67(1 H, m), 7,48-7,47(2H, m), 7,25(1H, d, J = 9,2), 5,32(2H, s), 4,34-4,31(2H, s), 2,89-2,86(2H, m), 2,36(3H, s), 2,25(3H, s).
VIII-213		10,43(1H, s), 9,23(1H, s), 9,21(1H, s), 8,64(1H, s), 8,26(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,93(2H, d, J = 3,9 Hz), 7,84(1H, d, J = 6,9 Hz), 7,45(2H, d, J = 5,7 Hz), 7,35(1H, d, J = 5,4 Hz), 7,27(2H, t, J = 5,7 Hz), 4,56(2H, d, J = 3,9 Hz), 2,64(3H, s), 2,28(3H, s), 1,99(3H, s).
VIII-214		8,85(1H, s), 8,80(1H, s), 8,26(1H, d, J = 6,6 Hz), 8,12(1H, d, J = 6,3 Hz), 7,99-7,96(4H, m), 7,85(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,71-7,62(3H, m), 4,33(2H, t, J = 4,2 Hz), 2,86(2H, t, J = 4,5 Hz), 2,35(3H, s), 2,25(3H, s).
VIII-215		10,15(1H, s), 8,77(1H, s), 8,55(1H, s), 8,47(1H, s), 8,24(1H, d, J = 9,2 Hz), 8,07(1H, d, J = 9,2 Hz), 7,81(1H, d, J = 9,2 Hz), 7,47-7,39(1H, m), 7,32-7,28(2H, m), 7,16(1H, t, J = 7,6 Hz), 7,00(1 H, d, J = 8,8 Hz), 5,41(1H, s), 4,41(2H, t, J = 5,6 Hz), 3,10(2H, t, J = 5,2 Hz), 2,49(3H, s), 2,26(3H, s).
VIII-216		10,3(1 H, s), 8,84(1H, s), 8,72(1H, s), 8,42-8,65(2H, m), 8,26(1H, d, J = 7,6 Hz), 7,98(1H, s), 7,91(1H, s a), 7,81(1H, s a), 7,71(1H, s a), 7,47(1H, s a), 7,34(1H, d, J = 8,0 Hz), 5,30(2H, s), 4,53(2H, s a), 3,38(2H, s a), 2,68(3H, s), 2,26(3H, s).

Tabla 45

Compuesto N°	R ^c	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-217		10,1(1H, s), 8,76(1H, s), 8,59(1H, s), 8,57(1H, s), 8,24(1H, d, J = 10 Hz), 7,94(1H, s a), 7,67-7,73(3H, m), 7,29-7,35(2H, m), 5,24(2H, s), 4,40(2H, t, J = 5,6 Hz), 3,06(2H, t, J = 5,2 Hz), 2,49(3H, s), 2,48(3H, s), 2,26(3H, s)

Fórmula Química 86



5

(en la que un átomo marcado con * es un átomo de carbono asimétrico)

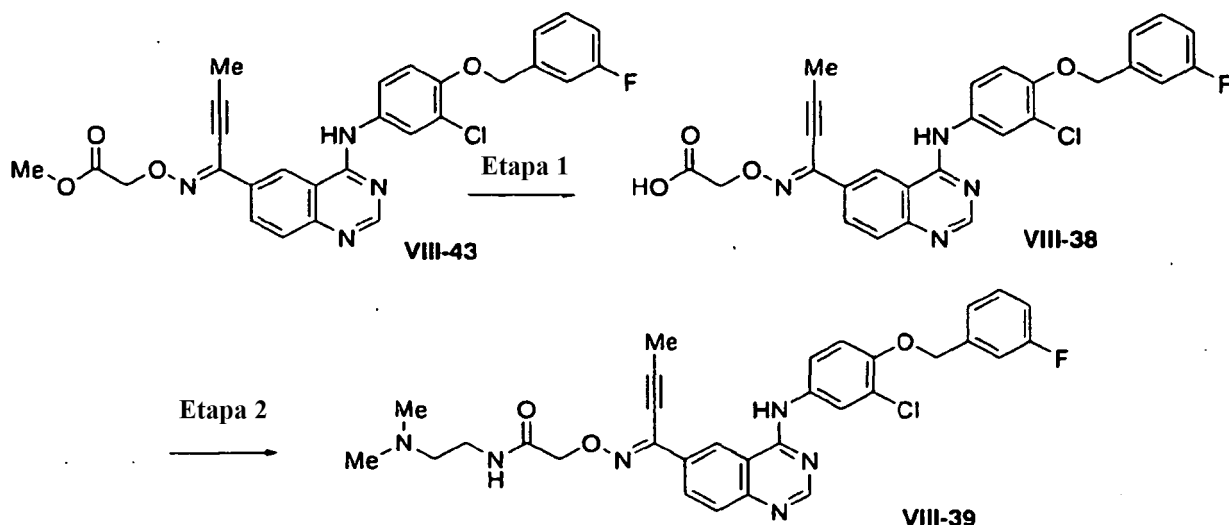
Tabla 46

Compuesto N°	*	R ^c	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
VIII-218	S		(sal tri-HCl) 12,18(1H, s a), 9,78(1H, m), 9,61(1H, m), 9,36(1H, s), 8,94(1 H, s), 8,48(1 H, dd, J = 1,8 Hz, J = 9,0 Hz), 8,41 (1H, d, J = 3 Hz), 8,03(1 H, d, J = 9 Hz), 7,76-7,73(2H, m), 7,64-7,60(2H, m), 7,13(1H, d, J = 8,7 Hz), 4,51-4,49(2H, m), 2,60(3H, s), 2,29(3H, s), 2,27(3H, s).
VIII-219	R		10,46(1H, s a), 8,78(1H, d, J = 1,5 Hz), 8,67(1H, s), 8,24(1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 8,7 Hz), 8,12-8,09(2H, m), 7,99-7,95(4H, m), 7,85(1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71-7,60(3H, m), 4,17(1H, dd, J = 5,7 Hz, J = 11,1 Hz), 4,12(1 H, dd, J = 6,3 Hz, J = 11,1 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 10,5 Hz), 3,65(1H, dt, J = 10,8 Hz, J = 2,7 Hz), 3,26-3,18(1H, m), 3,13-3,05 (1H, m), 2,82-2,70(2H, m), 2,25(3H, s).
VIII-220	S		10,26(1H, s a), 8,79(1H, s), 8,67(1H, s), 8,23(1H, d, J = 8,8 Hz), 8,14(1H, s), 7,84(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,62(1H, d, J = 8,8 Hz), 7,35(1 H, dd, J = 8,0, J = 15,6), 6,96-6,86(2H, m), 6,82-6,78(1H, m), 5,16(2H, s), 4,20-4,11(2H, m), 3,79(1H, d, J = 10,8 Hz), 3,66 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,22(2H, t, d=10,4), 3,10-3,02 (1H, m), 2,81-2,68(2H, m), 2,26(3H, s).
VIII-221	R		10,26(1H, s a), 8,79(1H, s), 8,67(1H, s), 8,23(1H, d, J = 9,6 Hz), 8,14(1H, s), 7,85-7,83(1H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,35(1H, dd, J = 8,0, J = 15,6), 6,95-6,88(2H, m), 6,82-6,78(1H, m), 5,16(2H, s), 4,20-4,11(2H, m), 3,79(1H, d, J = 10,8 Hz), 3,66 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,22(2H, t, d=10,4), 3,10-3,02 (1H, m), 2,81-2,68(2H, m), 2,26(3H, s)

Ejemplo 11

5

Fórmula Química 87



(Etapa 1) Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(carboximatoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-38)

10 Se disolvió 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(metoxycarbonilmetoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-43, 1,2 g) en una mezcla de 12 ml de tetrahidrofurano y 12 ml de metanol, y se añadieron 1,5 ml de una solución acuosa

de hidróxido sódico de 2 mol/l, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de acetato de etilo, se añadieron 1,6 ml de 2 mol/l de ácido clorhídrico, y se añadió agua, de esta manera, precipitó una sustancia objetivo. Se recogió un precipitado por filtración, se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó para obtener 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(carboximatoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-38, 0,9 g) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 10,18 (1H, s a), 8,77 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,19 (1H, dd, J = 2,0, 11,6 Hz), 7,95 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,80 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 3,2, 11,6 Hz), 7,51- 7,44 (1H, m), 7,35- 7,26 (3H, m), 7,22- 7,15 (1H, m), 5,27 (2H, s), 4,83 (2H, s), 2,27 (3H, s).

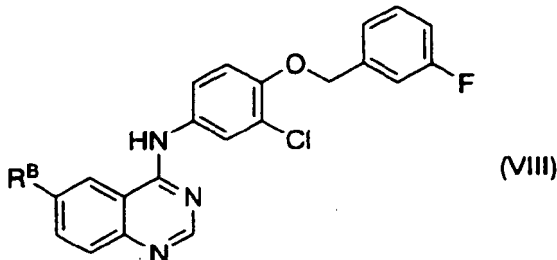
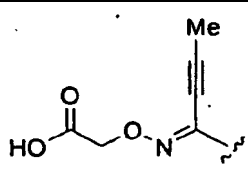
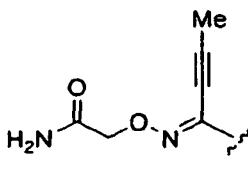
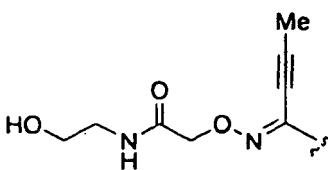
10 Etapa 2 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-((2-dimetilaminoetilcarbamoil)metoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-39)

Se disolvieron 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(carboximatoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-38, 70 mg), 24 mg de 1-hidroxibenzotriazol, y 27 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en 1,4 ml de N,N-dimetilformamida, esto se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se añadieron 22 ml de N,N-dimetiletilendiamina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico para separar las capas. La capa orgánica se lavó con agua, y se secó sobre sulfato sódico, y el filtrado se concentró. Se añadió acetato de etilo al residuo concentrado para solidificar el material, y el sólido se recogió por filtración, y se secó para obtener 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-((2-dimetilaminoetilcarbamoil)metoxiimino)-2-butin-1-il)quinazolina (VIII-39, 30 mg) en forma de un cristal incoloro.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO, δ): 10,12 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,19 (1H, dd, J = 2,0, 12,0 Hz), 8,08 (1H, s a), 7,95 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,80 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,70- 7,62 (2H, m), 7,51- 7,44 (1H, m), 7,34- 7,26 (3H, m), 7,21- 7,15 (1H, s), 5,27 (2H, s), 4,69 (2H, s), 3,22 (2H, dd, J = 8,4, 16,0 Hz) 2,31 (1H, t, J = 8,4 Hz), 2,28 (3H, s), 2,11 (6H, s).

De acuerdo con la misma manera que la del Ejemplo 11, se sintetizó el siguiente compuesto.

Tabla 47

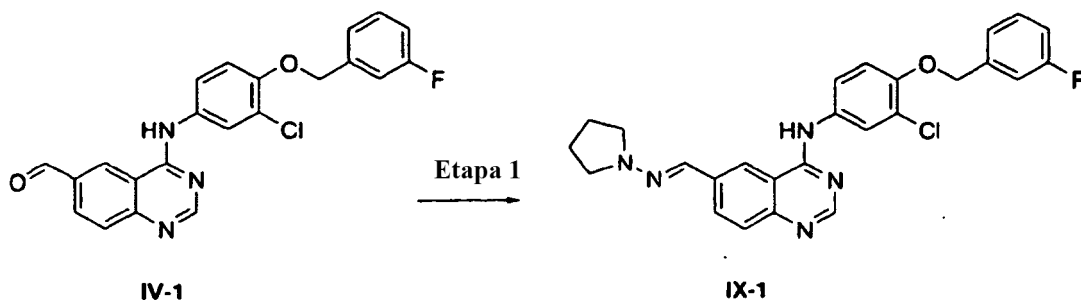
 (VIII)		
Compuesto N°	R ^B	RMN de ^1H (d_6 -DMSO)
VIII-222		10,18(1H, s a), 8,77(1H, s), 8,60(1H, s), 8,19(1H, dd, J = 2,0, 11,6 Hz), 7,95(1H, d, J = 3,2 Hz), 7,80(1H, d, J = 11,6 Hz), 7,67(1H, dd, J = 3,2, 11,6 Hz), 7,51-7,44(1H, m), 7,35-7,26(3H, m), 7,22-7,15(1H, m), 5,27(2H, s), 4,83(2H, s), 2,27(3H, s).
VIII-223		10,12(1H, s a), 8,76(1H, d, J = 1,5 Hz), 8,59(1H, s), 8,20 (1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 8,7 Hz), 7,96(1H, d, J = 2,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,68(1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 9,0 Hz), 7,52-7,44(1H, m), 7,35-7,16(6H, m), 5,27(2H, s), 4,65 (2H, s), 2,28(3H, s).
VIII-224		10,10(1H, s), 8,59(1H, s), 8,19(1H, dd, J = 2,4, 11,6 Hz), 7,95(1H, d, J = 3,2 Hz), 7,80(1H, d, J = 11,6 Hz), 7,76-7,73 (1H, m), 7,68(1H, dd, J = 3,6, 12 Hz), 7,48-7,44(1H, m), 7,35-7,26(3H, m), 7,21-7,15(1H, m), 5,27(2H, s), 4,73 (1H, t, J = 7,2 Hz), 4,70(2H, s), 3,44(2H, dd, J = 8,0, 15,6 Hz), 3,21(2H, dd, J = 8,0, 15,6 Hz), 2,28(3H, s)

Compuesto N°	RB	RMN de ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$)
VIII-225		10,10(1H, s), 8,76(1H, s), 8,59(1H, s), 8,19(1H, d, J = 12,0 Hz), 8,08(1H, s a), 7,95(1H, s), 7,80(1H, d, J = 11,6 Hz), 7,69-7,66(1H, m), 7,51-7,44(1H, m), 7,34-7,26(3H, m), 7,21-7,16(1H, s), 5,27(2H, s), 4,71 (2H, s), 3,60-3,53(1H, m), 2,99(3H, s), 2,28(3H, s). VIII-225
VIII-226		10,12(1H, s), 8,77(1H, s), 8,59(1H, s), 8,19(1H, dd, J = 2,0, 12,0 Hz), 8,08(1H, s a), 7,95(1H, d, J = 3,2 Hz), 7,80(1H, d, J = 11,6 Hz), 7,70-7,62(2H, m), 7,51-7,44 (1H, m), 7,34-7,26(3H, m), 7,21-7,15(1H, s), 5,27(2H, s), 4,69(2H, s), 3,22(2H, dd, J = 8,4, 16,0 Hz) 2,31(1H, t, J = 8,4 Hz), 2,28(3H, s), 2,11(6H, s).

Ejemplo 12

5

Fórmula Química 88



Etapa 1 Síntesis de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(pirrolidin-1-iliminometil)quinazolina (IX-1)

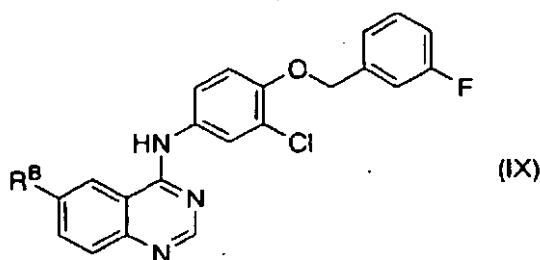
En una mezcla de 1 ml de tetrahidrofurano y 0,1 ml de agua se disolvieron 40 mg de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-formilquinazolina (IV-1) y 13 mg de clorhidrato de 1-amino-pirrolidina, seguido de una reacción a temperatura ambiente durante una noche. Después de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se deshidrató haciéndola pasar a través de Presep (marca comercial registrada), y el filtrado se concentró. El residuo concentrado se purificó por cromatografía (eluyendo con hexano: acetato de etilo = 2: 1 → 1: 1) usando una columna de amino para obtener 38 mg de 4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-6-(pirrolidin-1-iliminometil) quinazolina (IX-1) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (d₆-DMSO, δ): 9,76 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,40 (1H, s a), 8,08 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,06 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,6 Hz, J = 1,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 6,6 Hz), 7,50- 7,45 (1H, m), 7,35- 7,26 (3H, m), 7,19 (1H, t, J = 6,6 Hz), 5,26 (2H, s), 3,39 (4H, a), 1,94 (4H, a)

20

De acuerdo con la misma manera que la del Ejemplo 12, se sintetizó el siguiente compuesto.

Fórmula Química 89



25

Tabla 48

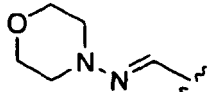
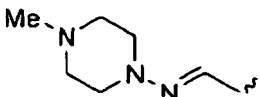
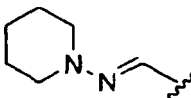
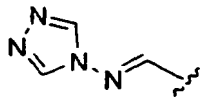
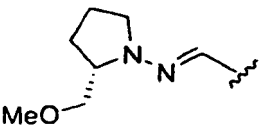
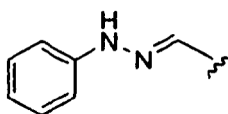
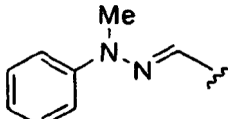
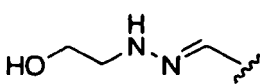
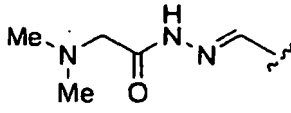
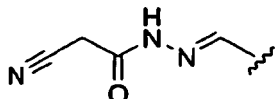
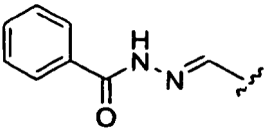
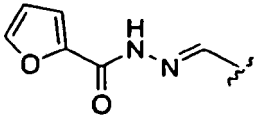
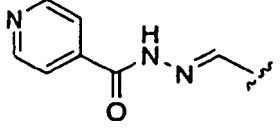
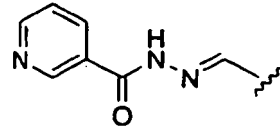
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
IX-2		9,86(1H, s), 8,56(1H, s), 8,55(1H, s a), 8,14(1H, d, J = 6,6 Hz), 8,05(1H, d, J = 1,8 Hz), 7,78-7,74(3H, m), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,26(3H, m), 7,19(1H, t, J = 6,3 Hz), 5,26(2H, s), 3,18(4H, tipo t, J = 3,6 Hz), 3,20(4H, tipo t, J = 3,6 Hz)
IX-3		9,83(1H, s), 8,56(1H, s), 8,52(1H, s a), 8,13(1H, d, J = 6,6 Hz), 8,05(1H, s a), 7,77-7,73(3H, m), 7,50-7,45(1 H, m), 7,35-7,26(3H, m), 7,19 (1H, t, J = 6,3 Hz), 5,26(2H, s), 3,21(4H, s a), 2,53(4H, s a), 2,25(3H, s)
IX-4		9,83(1H, s), 8,54(1H, s), 8,50(1H, s a), 8,13(1H, d, J = 8,7 Hz), 8,04(1H, d, J = 2,7 Hz), 7,76-7,70(3H, m), 7,52-7,43(1H, m), 7,36-7,25(3H, m), 7,22-7,15(1H, m), 5,26(2H, s), 3,25-3,17(4H, m), 1,76-1,65(4H, m), 1,58-1,49(2H, m)
IX-5		9,19(3H, s a), 9,16(1H, s), 8,95(1H, s a), 8,52(1H, s a), 8,20(1H, d, J = 8,4 Hz), 7,95(1H, s), 7,79(1H, d, J = 6,9 Hz), 7,66-7,60(1 H, m), 7,52-7,43(1H, m), 7,36-7,14(4H, m), 5,23(2H, s)
IX-6		9,73(1H, s), 8,52(1H, s), 8,38(1H, s a), 8,13(1H, d, J = 6,6 Hz), 8,05(1H, d, J = 1,8 Hz), 7,75(1H, dd, J = 6,9 Hz, J = 1,8 Hz), 7,70(1H, dd, J = 6,6 Hz, J = 1,8 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,33-7,26(3H, m), 7,18(1H, t, J = 6,6 Hz), 5,26(2H, s), 3,72(1H, s a), 3,64(1H, dd, J = 6,9 Hz, J = 2,7 Hz), 3,46(2H, dd, J = 7,2 Hz, J = 5,1 Hz), 3,13(1H, a), 1,99(3H, a), 1,80(1H, a)
IX-7		10,59(1H, s), 9,84(1H, s), 8,56(1H, s), 8,53(1H, s a), 8,29(1H, d, J = 6,9 Hz), 8,03(2H, s a), 7,78-7,73(2H, m), 7,51-7,45(1H, m), 7,35-7,16(8H, m), 6,79(1H, t, J = 5,4 Hz), 5,27(2H, s)
IX-8		9,86(1H, s), 8,61(1H, s), 8,57(1H, s a), 8,32(1H, d, J = 7,2 Hz), 8,05(2H, J = 2,1 Hz), 7,80-7,73(3H, m), 7,52-7,45(3H, m), 7,37-7,28(5H, m), 7,19(1H, t, J = 6,3 Hz), 6,94(1H, t, J = 5,4 Hz), 5,27(2H, s), 3,51(3H, s)
IX-9		9,77(1H, s), 8,53(1H, s), 8,39(1H, s a), 8,09(1H, d, J = 6,3 Hz), 8,04(1H, s), 7,75-7,69(3H, m), 7,55-7,45(2H, m), 7,34,7,26(3H, m), 7,18(1H, t, J = 6,3 Hz), 5,21(2H, s), 4,69(1H, t, J = 3,6 Hz), 3,61(2H, dd, J = 8,4 Hz, J = 4,5 Hz), 3,29(2H, m)

Tabla 49

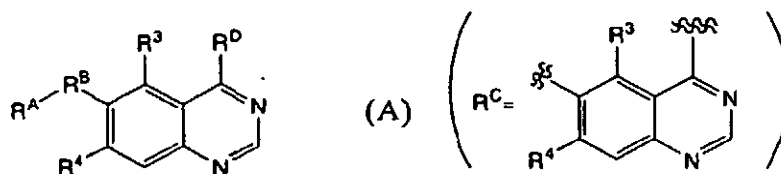
Compuesto N°	R ^B	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO)
IX-10		(mezcla E/Z) 11,51(1H, s, minoritario), 11,45(1H, s, mayoritario), 10,00(1H, s, mayoritario), 9,89(1H, s, minoritario), 8,65(1H, s a, minoritario), 8,60(1H, s a), 8,53(1H, s a, mayoritario), 8,26(1H, d, J = 6,6 Hz, minoritario), 8,22(1H, d, J = 6,6 Hz, mayoritario), 8,04(1H, s a, minoritario), 8,00(1H, d, J = 1,8 Hz, mayoritario), 7,80(1 H, d, J = 6,6 Hz), 7,73(1 H, d, J = 6,6 Hz), 7,51-7,45(1H, m), 7,35-7,27(3H, m), 7,19(1H, t, J = 6,6 Hz), 5,27(2H, s), 3,58(2H, s, minoritario), 3,08(2H, s, mayoritario), 2,34(3H, s, minoritario), 2,28(3H, s, mayoritario)
IX-11		12,04(1H, s), 9,88(1H, s), 8,64(1H, s a), 8,61(1H, s), 8,31(1H, d, J = 6,3 Hz), 8,17(1 H, s), 8,01(1H, d, J = 2,1 Hz), 7,80(1 H, d, J = 6,6 Hz), 7,72(1H, d, J = 6,6 Hz), 7,50-7,45(1H, m), 7,35-7,28(3H, m), 7,19 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,27(2H, s), 4,31(2H, s)

IX-12		12,02(1H, s), 10,00(1H, s), 8,70(1H, s a), 8,65(1H, s a), 8,61(1H, s), 8,31 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,02(1H, d, J = 1,8 Hz), 7,96-7,94(2H, m), 7,84(1H, d, J = 6,0 Hz), 7,72(1H, d, J = 13,8 Hz), 7,65-7,55(3H, m), 7,51-7,45(1H, m), 7,35-7,28(3H, m), 7,19(1H, t, J = 6,3 Hz), 5,27 (2H, s)
IX-13		12,04(1H, s), 10,01(1 H, s), 8,68(1 H, s a), 8,65(1H, s a), 8,61(1H, s), 8,28(1H, d, J = 6,9 Hz), 8,02(1H, d, J = 1,8 Hz), 7,99(1H, s), 7,83 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,74(1H, dd, J = 6,6 Hz, J = 1,8 Hz), 7,51-7,45(1H, m), 7,35-7,28(4H, m), 7,19(1H, t, J = 6,3 Hz), 6,74(1H, s a), 5,27 (2H, s)
IX-14		12,22(1H, s), 10,02(1H, s), 8,82(2H, m), 8,73(1H, s a), 8,65(1H, s), 8,62(1H, s), 8,31(1 H, d, J = 7,2 Hz), 8,01(1H, d, J = 1,8 Hz), 7,86-7,84(2H, m), 7,73-7,72(2H, m), 7,51-7,45(1H, m), 7,35-7,28 (3H, m), 7,19(1H, t, J = 6,9 Hz), 5,27(2H, s)
IX-15		12,18(1 H, s), 10,01(1 H, s), 9,11 (1H, s), 8,80(1H, d, J = 3,3 Hz), 8,72 (1H, s a), 8,64-8,62(2H, m), 8,32-8,28(2H, m), 8,02(1H, d, J = 1,8 Hz), 7,85(1 H, d, J = 6,3 Hz), 7,73(1H, dd, J = 6,6 Hz, J = 1,8 Hz), 7,62-7,59(1H, m), 7,51-7,45(1H, m), 7,35-7,28(3H, m), 7,19(1H, t, J = 6,9 Hz), 5,27(2H, s)

De acuerdo con la misma manera que la del Ejemplo anterior, puede sintetizarse el siguiente compuesto. Es decir, en el compuesto representado por la siguiente fórmula general (A):

5

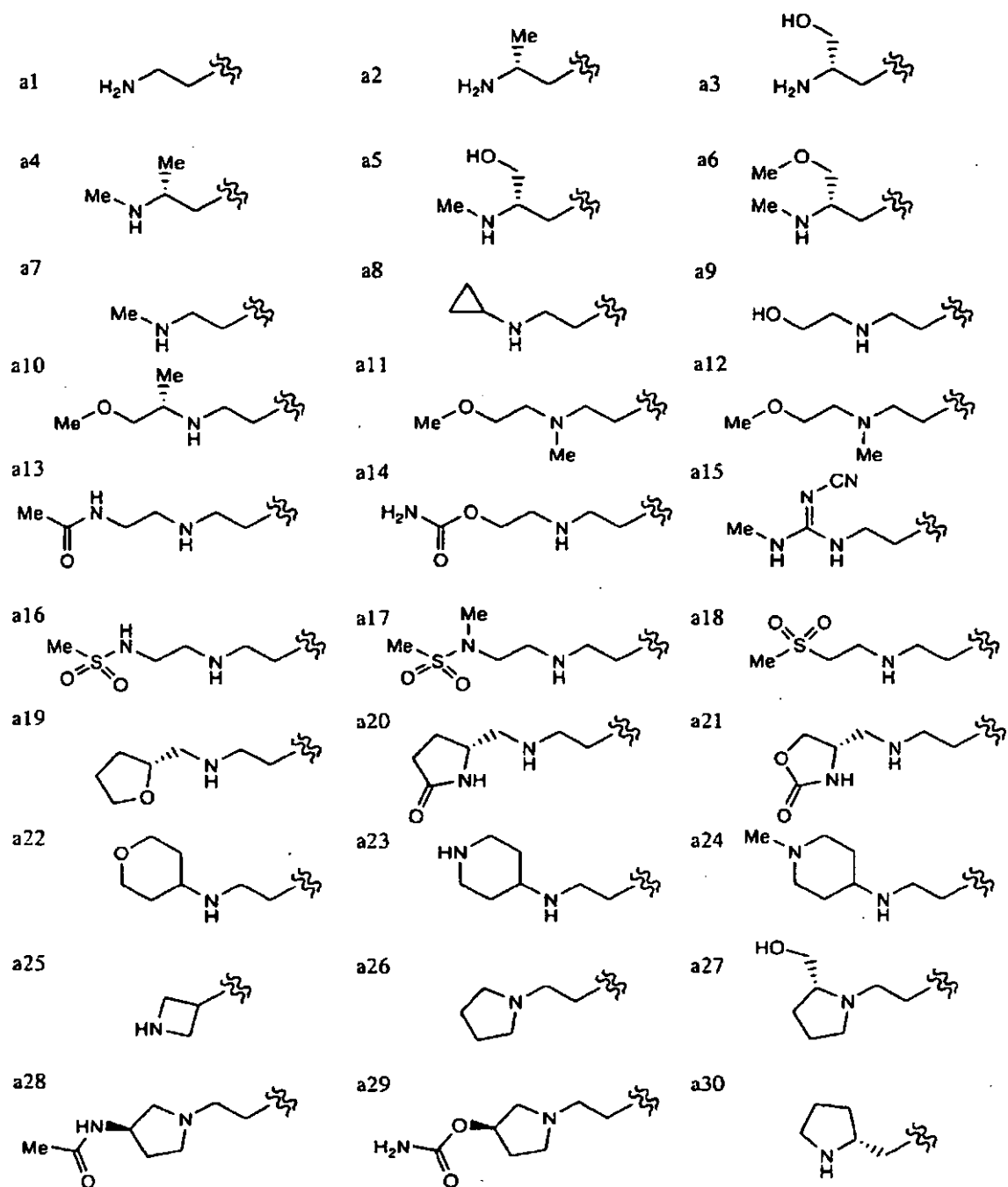
[Fórmula Química 90]



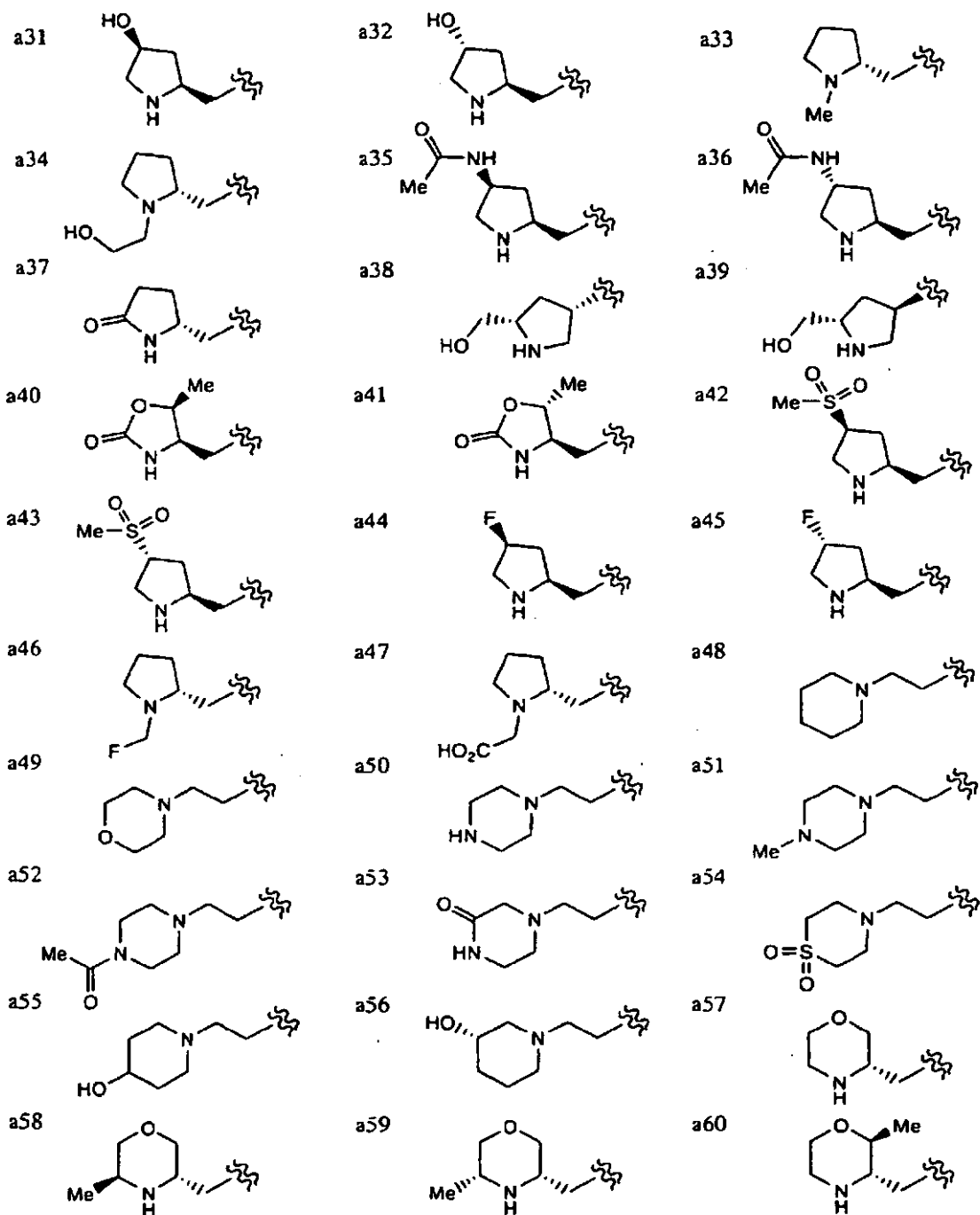
pueden sintetizarse los siguientes compuestos representados por una combinación de un grupo en el que R^A es un grupo seleccionado entre los siguientes a1 a a90:

10

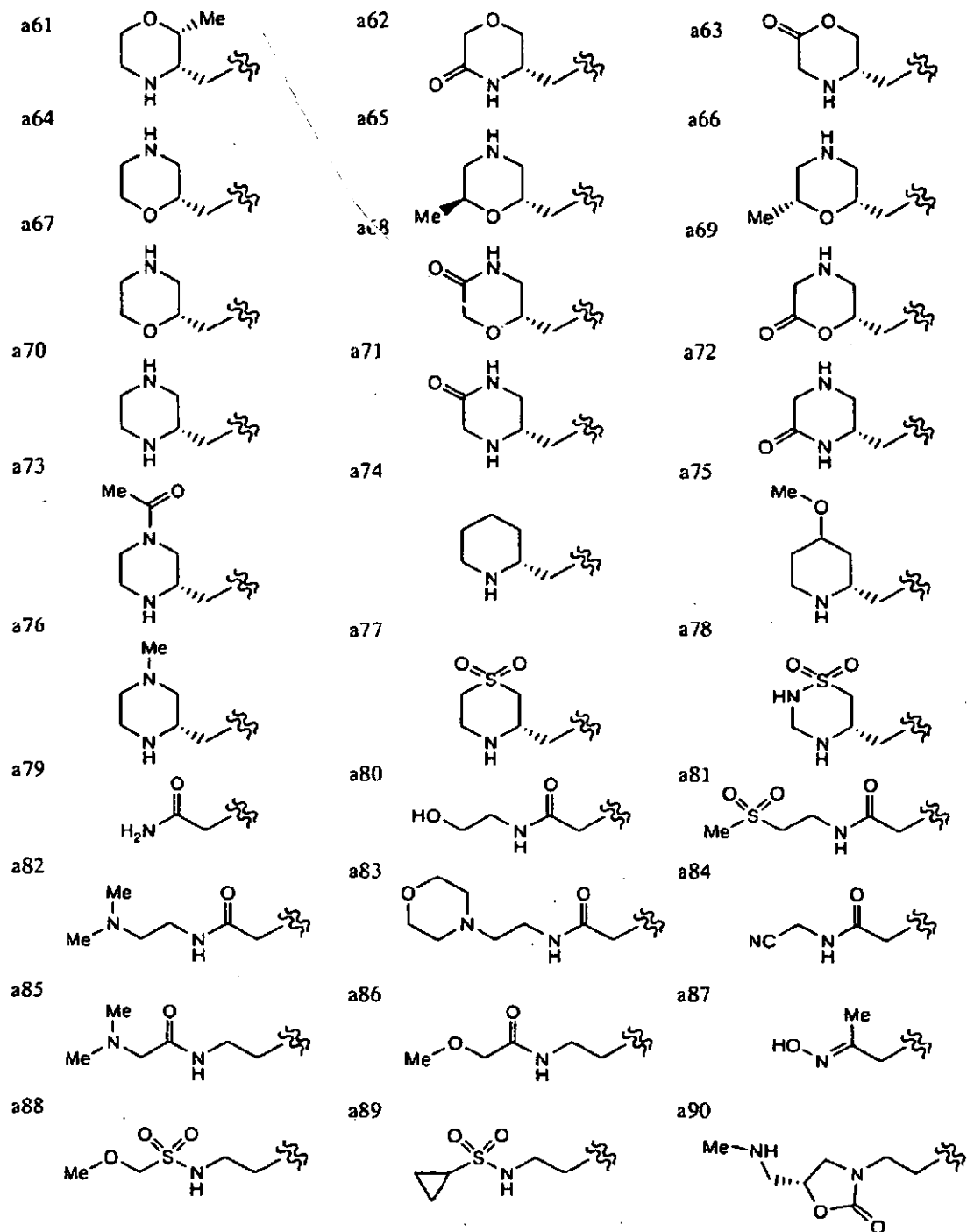
Fórmula Química 91



Fórmula Química 92



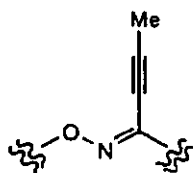
Fórmula Química 93



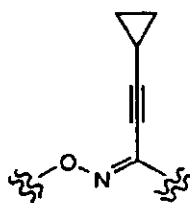
(en la que Me es metilo),
un grupo en el que R^B se selecciona entre los siguientes b1 a b6:

Fórmula Química 94

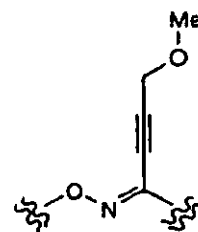
b1



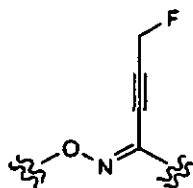
b2



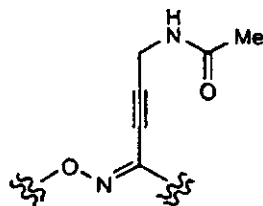
b3



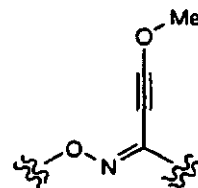
b4



b5



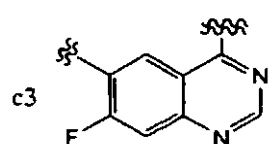
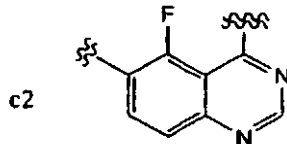
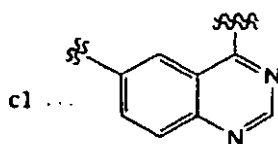
b6



(en la que Me es metilo),
un grupo en el que R^C se selecciona entre los siguientes c1 a c3

5

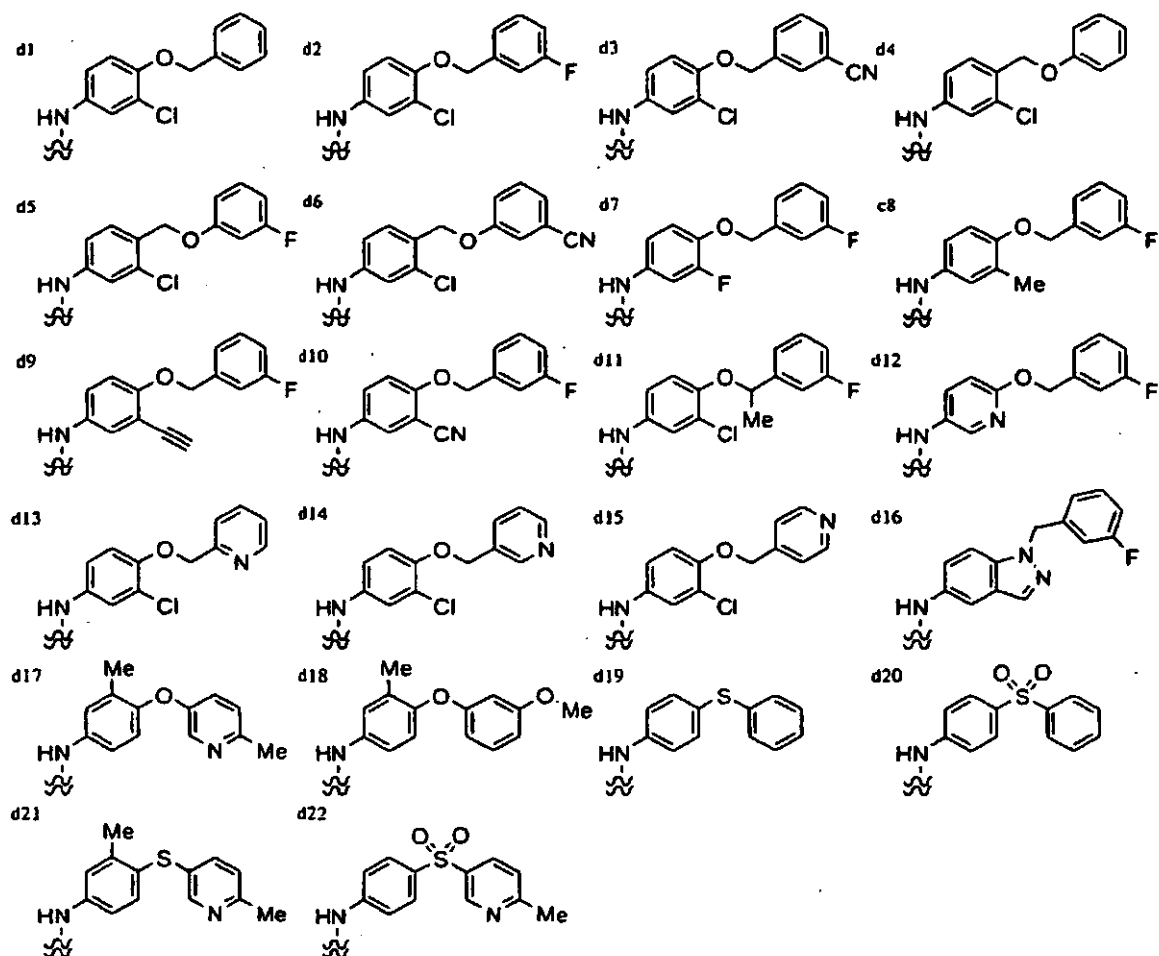
Fórmula Química 95



un grupo en el que R^D se selecciona entre los siguientes d1 a d22:

10

Fórmula Química 96



(en la que Me es metilo).

(a1, b1, c1, d1), (a1, b1, c1, d2), (a1, b1, c1, d3), (a1, b1, c1, d4), (a1, b1, c1, d5), (a1, b1, c1, d6), (a1, b1, c1, d7), (a1, b1, c1, d8), (a1, b1, c1, d9), (a1, b1, c1, d10), (a1, b1, c1, d11), (a1, b1, c1, d12), (a1, b1, c1, d13), (a1, b1, c1, d14), (a1, b1, c1, d15), (a1, b1, c1, d16), (a1, b1, c1, d17), (a1, b1, c1, d18), (a1, b1, c1, d19), (a1, b1, c1, d20), (a1, b1, c1, d21), (a1, b1, c1, d22), (a1, b1, c2, d1), (a1, b1, c2, d2), (a1, b1, c2, d3), (a1, b1, c2, d4), (a1, b1, c2, d5), (a1, b1, c2, d6), (a1, b1, c2, d7), (a1, b1, c2, d8), (a1, b1, c2, d9), (a1, b1, c2, d10), (a1, b1, c2, d11), (a1, b1, c2, d12), (a1, b1, c2, d13), (a1, b1, c2, d14), (a1, b1, c2, d15), (a1, b1, c2, d16), (a1, b1, c2, d17), (a1, b1, c2, d18), (a1, b1, c2, d19), (a1, b1, c2, d20), (a1, b1, c2, d21), (a1, b1, c2, d22), (a1, b1, c3, d1), (a1, b1, c3, d2), (a1, b1, c3, d3), (a1, b1, c3, d4), (a1, b1, c3, d5), (a1, b1, c3, d6), (a1, b1, c3, d7), (a1, b1, c3, d8), (a1, b1, c3, d9), (a1, b1, c3, d10), (a1, b1, c3, d11), (a1, b1, c3, d12), (a1, b1, c3, d13), (a1, b1, c3, d14), (a1, b1, c3, d15), (a1, b1, c3, d16), (a1, b1, c3, d17), (a1, b1, c3, d18), (a1, b1, c3, d19), (a1, b1, c3, d20), (a1, b1, c3, d21), (a1, b1, c3, d22), (a1, b2, c1, d1), (a1, b2, c1, d2), (a1, b2, c1, d3), (a1, b2, c1, d4), (a1, b2, c1, d5), (a1, b2, c1, d6), (a1, b2, c1, d7), (a1, b2, c1, d8), (a1, b2, c1, d9), (a1, b2, c1, d10), (a1, b2, c1, d11), (a1, b2, c1, d12), (a1, b2, c1, d13), (a1, b2, c1, d14), (a1, b2, c1, d15), (a1, b2, c1, d16), (a1, b2, c1, d17), (a1, b2, c1, d18), (a1, b2, c1, d19), (a1, b2, c1, d20), (a1, b2, c1, d21), (a1, b2, c1, d22), (a1, b2, c2, d1), (a1, b2, c2, d2), (a1, b2, c2, d3), (a1, b2, c2, d4), (a1, b2, c2, d5), (a1, b2, c2, d6), (a1, b2, c2, d7), (a1, b2, c2, d8), (a1, b2, c2, d9), (a1, b2, c2, d10), (a1, b2, c2, d11), (a1, b2, c2, d12), (a1, b2, c2, d13), (a1, b2, c2, d14), (a1, b2, c2, d15), (a1, b2, c2, d16), (a1, b2, c2, d17), (a1, b2, c2, d18), (a1, b2, c2, d19), (a1, b2, c2, d20), (a1, b2, c2, d21), (a1, b2, c2, d22), (a1, b2, c3, d1), (a1, b2, c3, d2), (a1, b2, c3, d3), (a1, b2, c3, d4), (a1, b2, c3, d5), (a1, b2, c3, d6), (a1, b2, c3, d7), (a1, b2, c3, d8), (a1, b2, c3, d9), (a1, b2, c3, d10), (a1, b2, c3, d11), (a1, b2, c3, d12), (a1, b2, c3, d13), (a1, b2, c3, d14), (a1, b2, c3, d15), (a1, b2, c3, d16), (a1, b2, c3, d17), (a1, b2, c3, d18), (a1, b2, c3, d19), (a1, b2, c3, d20), (a1, b2, c3, d21), (a1, b2, c3, d22), (a1, b3, c1, d1), (a1, b3, c1, d2), (a1, b3, c1, d3), (a1, b3, c1, d4), (a1, b3, c1, d5), (a1, b3, c1, d6), (a1, b3, c1, d7), (a1, b3, c1, d8), (a1, b3, c1, d9), (a1, b3, c1, d10), (a1, b3, c1, d11), (a1, b3, c1, d12), (a1, b3, c1, d13), (a1, b3, c1, d14), (a1, b3, c1, d15), (a1, b3, c1, d16), (a1, b3, c1, d17), (a1, b3, c1, d18), (a1, b3, c1, d19), (a1, b3, c1, d20), (a1, b3, c1, d21), (a1, b3, c1, d22), (a1, b3, c2, d1), (a1, b3, c2, d2), (a1, b3, c2, d3), (a1, b3, c2, d4), (a1, b3, c2, d5), (a1, b3, c2, d6), (a1, b3, c2, d7), (a1, b3, c2, d8), (a1, b3, c2, d9), (a1, b3, c2, d10), (a1, b3, c2, d11), (a1, b3, c2, d12), (a1, b3, c2, d13), (a1, b3, c2, d14), (a1, b3, c2, d15), (a1, b3, c2, d16), (a1, b3, c2, d17), (a1, b3, c2, d18), (a1, b3, c2, d19), (a1, b3, c2, d20), (a1, b3, c2, d21), (a1, b3, c2, d22).

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

b3, c2, d19), (a6, b3, c2, d20), (a6, b3, c2, d21), (a6, b3, c2, d22), (a6, b3, c3, d1), (a6, b3, c3, d2), (a6, b3, c3, d3), (a6, b3, c3, d4), (a6, b3, c3, d5), (a6, b3, c3, d6), (a6, b3, c3, d7), (a6, b3, c3, d8), (a6, b3, c3, d9), (a6, b3, c3, d10), (a6, b3, c3, d11), (a6, b3, c3, d12), (a6, b3, c3, d13), (a6, b3, c3, d14), (a6, b3, c3, d15), (a6, b3, c3, d16), (a6, b3, c3, d17), (a6, b3, c3, d18), (a6, b3, c3, d19), (a6, b3, c3, d20), (a6, b3, c3, d21), (a6, b3, c3, d22), (a6, b4, c1, d1), (a6, b4, c1, d2), (a6, b4, c1, d3), (a6, b4, c1, d4), (a6, b4, c1, d5), (a6, b4, c1, d6), (a6, b4, c1, d7), (a6, b4, c1, d8), (a6, b4, c1, d9), (a6, b4, c1, d10), (a6, b4, c1, d11), (a6, b4, c1, d12), (a6, b4, c1, d13), (a6, b4, c1, d14), (a6, b4, c1, d15), (a6, b4, c1, d16), (a6, b4, c1, d17), (a6, b4, c1, d18), (a6, b4, c1, d19), (a6, b4, c1, d20), (a6, b4, c1, d21), (a6, b4, c1, d22), (a6, b4, c2, d1), (a6, b4, c2, d2), (a6, b4, c2, d3), (a6, b4, c2, d4), (a6, b4, c2, d5), (a6, b4, c2, d6), (a6, b4, c2, d7), (a6, b4, c2, d8), (a6, b4, c2, d9), (a6, b4, c2, d10), (a6, b4, c2, d11), (a6, b4, c2, d12), (a6, b4, c2, d13), (a6, b4, c2, d14), (a6, b4, c2, d15), (a6, b4, c2, d16), (a6, b4, c2, d17), (a6, b4, c2, d18), (a6, b4, c2, d19), (a6, b4, c2, d20), (a6, b4, c2, d21), (a6, b4, c2, d22), (a6, b4, c3, d1), (a6, b4, c3, d2), (a6, b4, c3, d3), (a6, b4, c3, d4), (a6, b4, c3, d5), (a6, b4, c3, d6), (a6, b4, c3, d7), (a6, b4, c3, d8), (a6, b4, c3, d9), (a6, b4, c3, d10), (a6, b4, c3, d11), (a6, b4, c3, d12), (a6, b4, c3, d13), (a6, b4, c3, d14), (a6, b4, c3, d15), (a6, b4, c3, d16), (a6, b4, c3, d17), (a6, b4, c3, d18), (a6, b4, c3, d19), (a6, b4, c3, d20), (a6, b4, c3, d21), (a6, b4, c3, d22), (a6, b5, c1, d1), (a6, b5, c1, d2), (a6, b5, c1, d3), (a6, b5, c1, d4), (a6, b5, c1, d5), (a6, b5, c1, d6), (a6, b5, c1, d7), (a6, b5, c1, d8), (a6, b5, c1, d9), (a6, b5, c1, d10), (a6, b5, c1, d11), (a6, b5, c1, d12), (a6, b5, c1, d13), (a6, b5, c1, d14), (a6, b5, c1, d15), (a6, b5, c1, d16), (a6, b5, c1, d17), (a6, b5, c1, d18), (a6, b5, c1, d19), (a6, b5, c1, d20), (a6, b5, c1, d21), (a6, b5, c1, d22), (a6, b5, c2, d1), (a6, b5, c2, d2), (a6, b5, c2, d3), (a6, b5, c2, d4), (a6, b5, c2, d5), (a6, b5, c2, d6), (a6, b5, c2, d7), (a6, b5, c2, d8), (a6, b5, c2, d9), (a6, b5, c2, d10), (a6, b5, c2, d11), (a6, b5, c2, d12), (a6, b5, c2, d13), (a6, b5, c2, d14), (a6, b5, c2, d15), (a6, b5, c2, d16), (a6, b5, c2, d17), (a6, b5, c2, d18), (a6, b5, c2, d19), (a6, b5, c2, d20), (a6, b5, c2, d21), (a6, b5, c2, d22), (a6, b5, c3, d1), (a6, b5, c3, d2), (a6, b5, c3, d3), (a6, b5, c3, d4), (a6, b5, c3, d5), (a6, b5, c3, d6), (a6, b5, c3, d7), (a6, b5, c3, d8), (a6, b5, c3, d9), (a6, b5, c3, d10), (a6, b5, c3, d11), (a6, b5, c3, d12), (a6, b5, c3, d13), (a6, b5, c3, d14), (a6, b5, c3, d15), (a6, b5, c3, d16), (a6, b5, c3, d17), (a6, b5, c3, d18), (a6, b5, c3, d19), (a6, b5, c3, d20), (a6, b5, c3, d21), (a6, b5, c3, d22), (a6, b6, c1, d1), (a6, b6, c1, d2), (a6, b6, c1, d3), (a6, b6, c1, d4), (a6, b6, c1, d5), (a6, b6, c1, d6), (a6, b6, c1, d7), (a6, b6, c1, d8), (a6, b6, c1, d9), (a6, b6, c1, d10), (a6, b6, c1, d11), (a6, b6, c1, d12), (a6, b6, c1, d13), (a6, b6, c1, d14), (a6, b6, c1, d15).

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

b2, c1, d19), (a90, b2, c1, d20), (a90, b2, c1, d21), (a90, b2, c1, d22), (a90, b2, c2, d1), (a90, b2, c2, d2), (a90, b2, c2, d3), (a90, b2, c2, d4), (a90, b2, c2, d5), (a90, b2, c2, d6), (a90, b2, c2, d7), (a90, b2, c2, d8), (a90, b2, c2, d9), (a90, b2, c2, d10), (a90, b2, c2, d11), (a90, b2, c2, d12), (a90, b2, c2, d13), (a90, b2, c2, d14), (a90, b2, c2, d15), (a90, b2, c2, d16), (a90, b2, c2, d17), (a90, b2, c2, d18), (a90, b2, c2, d19), (a90, b2, c2, d20), (a90, b2, c2, d21), (a90, b2, c2, d22), (a90, b2, c3, d1), (a90, b2, c3, d2), (a90, b2, c3, d3), (a90, b2, c3, d4), (a90, b2, c3, d5), (a90, b2, c3, d6), (a90, b2, c3, d7), (a90, b2, c3, d8), (a90, b2, c3, d9), (a90, b2, c3, d10), (a90, b2, c3, d11), (a90, b2, c3, d12), (a90, b2, c3, d13), (a90, b2, c3, d14), (a90, b2, c3, d15), (a90, b2, c3, d16), (a90, b2, c3, d17), (a90, b2, c3, d18), (a90, b2, c3, d19), (a90, b2, c3, d20), (a90, b2, c3, d21), (a90, b2, c3, d22), (a90, b3, c1, d1), (a90, b3, c1, d2), (a90, b3, c1, d3), (a90, b3, c1, d4), (a90, b3, c1, d5), (a90, b3, c1, d6), (a90, b3, c1, d7), (a90, b3, c1, d8), (a90, b3, c1, d9), (a90, b3, c1, d10), (a90, b3, c1, d11), (a90, b3, c1, d12), (a90, b3, c1, d13), (a90, b3, c1, d14), (a90, b3, c1, d15), (a90, b3, c1, d16), (a90, b3, c1, d17), (a90, b3, c1, d18), (a90, b3, c1, d19), (a90, b3, c1, d20), (a90, b3, c1, d21), (a90, b3, c1, d22), (a90, b3, c2, d1), (a90, b3, c2, d2), (a90, b3, c2, d3), (a90, b3, c2, d4), (a90, b3, c2, d5), (a90, b3, c2, d6), (a90, b3, c2, d7), (a90, b3, c2, d8), (a90, b3, c2, d9), (a90, b3, c2, d10), (a90, b3, c2, d11), (a90, b3, c2, d12), (a90, b3, c2, d13), (a90, b3, c2, d14), (a90, b3, c2, d15), (a90, b3, c2, d16), (a90, b3, c2, d17), (a90, b3, c2, d18), (a90, b3, c2, d19), (a90, b3, c2, d20), (a90, b3, c2, d21), (a90, b3, c2, d22), (a90, b3, c3, d1), (a90, b3, c3, d2), (a90, b3, c3, d3), (a90, b3, c3, d4), (a90, b3, c3, d5), (a90, b3, c3, d6), (a90, b3, c3, d7), (a90, b3, c3, d8), (a90, b3, c3, d9), (a90, b3, c3, d10), (a90, b3, c3, d11), (a90, b3, c3, d12), (a90, b3, c3, d13), (a90, b3, c3, d14), (a90, b3, c3, d15), (a90, b3, c3, d16), (a90, b3, c3, d17), (a90, b3, c3, d18), (a90, b3, c3, d19), (a90, b3, c3, d20), (a90, b3, c3, d21), (a90, b3, c3, d22), (a90, b4, c1, d1), (a90, b4, c1, d2), (a90, b4, c1, d3), (a90, b4, c1, d4), (a90, b4, c1, d5), (a90, b4, c1, d6), (a90, b4, c1, d7), (a90, b4, c1, d8), (a90, b4, c1, d9), (a90, b4, c1, d10), (a90, b4, c1, d11), (a90, b4, c1, d12), (a90, b4, c1, d13), (a90, b4, c1, d14), (a90, b4, c1, d15), (a90, b4, c1, d16), (a90, b4, c1, d17), (a90, b4, c1, d18), (a90, b4, c1, d19), (a90, b4, c1, d20), (a90, b4, c1, d21), (a90, b4, c1, d22), (a90, b4, c2, d1), (a90, b4, c2, d2), (a90, b4, c2, d3), (a90, b4, c2, d4), (a90, b4, c2, d5), (a90, b4, c2, d6), (a90, b4, c2, d7), (a90, b4, c2, d8), (a90, b4, c2, d9), (a90, b4, c2, d10), (a90, b4, c2, d11), (a90, b4, c2, d12), (a90, b4, c2, d13), (a90, b4, c2, d14), (a90, b4, c2, d15), (a90, b4, c2, d16), (a90, b4, c2, d17), (a90, b4, c2, d18), (a90, b4, c2, d19), (a90, b4, c2, d20), (a90, b4, c2, d21), (a90, b4, c2, d22), (a90, b4, c3, d1), (a90, b4, c3, d2), (a90, b4, c3, d3), (a90, b4, c3, d4), (a90, b4, c3, d5), (a90, b4, c3, d6), (a90, b4, c3, d7), (a90, b4, c3, d8), (a90, b4, c3, d9), (a90, b4, c3, d10), (a90, b4, c3, d11), (a90, b4, c3, d12), (a90, b4, c3, d13), (a90, b4, c3, d14), (a90, b4, c3, d15), (a90, b4, c3, d16), (a90, b4, c3, d17), (a90, b4, c3, d18), (a90, b4, c3, d19), (a90, b4, c3, d20), (a90, b4, c3, d21), (a90, b4, c3, d22), (a90, b5, c1, d1), (a90, b5, c1, d2), (a90, b5, c1, d3), (a90, b5, c1, d4), (a90, b5, c1, d5), (a90, b5, c1, d6), (a90, b5, c1, d7), (a90, b5, c1, d8), (a90, b5, c1, d9), (a90, b5, c1, d10), (a90, b5, c1, d11), (a90, b5, c1, d12), (a90, b5, c1, d13), (a90, b5, c1, d14), (a90, b5, c1, d15), (a90, b5, c1, d16), (a90, b5, c1, d17), (a90, b5, c1, d18), (a90, b5, c1, d19), (a90, b5, c1, d20), (a90, b5, c1, d21), (a90, b5, c1, d22), (a90, b5, c2, d1), (a90, b5, c2, d2), (a90, b5, c2, d3), (a90, b5, c2, d4), (a90, b5, c2, d5), (a90, b5, c2, d6), (a90, b5, c2, d7), (a90, b5, c2, d8), (a90, b5, c2, d9), (a90, b5, c2, d10), (a90, b5, c2, d11), (a90, b5, c2, d12), (a90, b5, c2, d13), (a90, b5, c2, d14), (a90, b5, c2, d15), (a90, b5, c2, d16), (a90, b5, c2, d17), (a90, b5, c2, d18), (a90, b5, c2, d19), (a90, b5, c2, d20), (a90, b5, c2, d21), (a90, b5, c2, d22), (a90, b5, c3, d1), (a90, b5, c3, d2), (a90, b5, c3, d3), (a90, b5, c3, d4), (a90, b5, c3, d5), (a90, b5, c3, d6), (a90, b5, c3, d7), (a90, b5, c3, d8), (a90, b5, c3, d9), (a90, b5, c3, d10), (a90, b5, c3, d11), (a90, b5, c3, d12), (a90, b5, c3, d13), (a90, b5, c3, d14), (a90, b5, c3, d15), (a90, b5, c3, d16), (a90, b5, c3, d17), (a90, b5, c3, d18), (a90, b5, c3, d19), (a90, b5, c3, d20), (a90, b5, c3, d21), (a90, b5, c3, d22), (a90, b6, c1, d1), (a90, b6, c1, d2), (a90, b6, c1, d3), (a90, b6, c1, d4), (a90, b6, c1, d5), (a90, b6, c1, d6), (a90, b6, c1, d7), (a90, b6, c1, d8), (a90, b6, c1, d9), (a90, b6, c1, d10), (a90, b6, c1, d11), (a90, b6, c1, d12), (a90, b6, c1, d13), (a90, b6, c1, d14), (a90, b6, c1, d15), (a90, b6, c1, d16), (a90, b6, c1, d17), (a90, b6, c1, d18), (a90, b6, c1, d19), (a90, b6, c1, d20), (a90, b6, c1, d21), (a90, b6, c1, d22), (a90, b6, c2, d1), (a90, b6, c2, d2), (a90, b6, c2, d3), (a90, b6, c2, d4), (a90, b6, c2, d5), (a90, b6, c2, d6), (a90, b6, c2, d7), (a90, b6, c2, d8), (a90, b6, c2, d9), (a90, b6, c2, d10), (a90, b6, c2, d11), (a90, b6, c2, d12), (a90, b6, c2, d13), (a90, b6, c2, d14), (a90, b6, c2, d15), (a90, b6, c2, d16), (a90, b6, c2, d17), (a90, b6, c2, d18), (a90, b6, c2, d19), (a90, b6, c2, d20), (a90, b6, c2, d21), (a90, b6, c2, d22), (a90, b6, c3, d1), (a90, b6, c3, d2), (a90, b6, c3, d3), (a90, b6, c3, d4), (a90, b6, c3, d5), (a90, b6, c3, d6), (a90, b6, c3, d7), (a90, b6, c3, d8), (a90, b6, c3, d9), (a90, b6, c3, d10), (a90, b6, c3, d11), (a90, b6, c3, d12), (a90, b6, c3, d13), (a90, b6, c3, d14), (a90, b6, c3, d15), (a90, b6, c3, d16), (a90, b6, c3, d17), (a90, b6, c3, d18), (a90, b6, c3, d19), (a90, b6, c3, d20), (a90, b6, c3, d21), (a90, b6, c3, d22)

El compuesto representado por la fórmula general (A) incluye un isómero óptico del mismo y un racemato del mismo.

5

Ejemplo de Ensayo 1. Actividad inhibidora enzimática del compuesto de ensayo sobre EGFR y HER2

A una placa de 384 pocillos, en cuyo interior había ATP, se añadieron EGFR y HER2, purificados de un sistema de expresión de células de insecto, y un sustrato biotinilado (péptido sintético de ácido glutámico:tirosina = 4:1), y se realizó una reacción enzimática a temperatura ambiente. Después de finalizar la reacción enzimática, se añadió un anticuerpo antitirosina fosforilado marcado con europio y estreptavidina marcada con alofocianina, y se cuantificó un resto de tirosina fosforilado mediante un método de fluorescencia con resolución en el tiempo.

10

Preparación del compuesto de ensayo

15

Usando DMSO un compuesto de ensayo se ajustó a 10 mM.

Adicionalmente, usando una solución DMSO al 10%, se preparó una solución 1 mM , y esto se consideró como un punto de concentración máxima.

Como una dilución en serie, se preparó una dilución en serie con factor de dilución 4 preparada hasta una fase 10.

Preparación de reactivo

Preparación de tampón:

Como tampón, se usó TBS que contenía MgCl_2 10 mM, MnCl_2 5 mM, Na_3VO_4 0,2 mM, y BSA al 0,1%.

Enzima:

Como enzimas EGFR y HER2, se adquirieron las enzimas purificadas a partir de un sistema de expresión de células de insecto de Carna Biosciences, Inc.

Se ajustó una solución enzimática EGFR a 250 ng/ml usando un tampón.

La HER2 quinasa se ajustó a 1000 ng/ml usando un tampón.

Solución sustrato:

Como sustrato, se usó poli-Glu-Tyr (4:1, fabricada por CISbio) biotinilada. Usando el tampón anterior, se ajustó una concentración a 3,125 $\mu\text{g/ml}$.

Solución de ATP:

Una concentración de ATP en el estudio de la enzima EGFR se ajustó a 125 μM usando el tampón.

Una concentración de ATP en el estudio de la enzima HER2 se ajustó a 290 μM .

Reactivo de detección:

Para preparar un reactivo de detección, se usó TBS que contenía EDTA 30 mM, KF 0,8 M y BSA al 0,1%.

Un anticuerpo antitirosina fosforilado marcado con europio, PT- 66K (CISbio) se ajustó a 195 ng/ml, y estreptavidina marcada con alofococianina, SA-XL (CISbio) se ajustó a 5 $\mu\text{g/ml}$.

Método de ensayo

Como placa de ensayo, se usó una placa de 384 pocillos. En cada pocillo, se añadieron 1,1 μl de un compuesto de ensayo, 4 μl de una solución sustrato y 4 μl de una solución enzimática y para iniciar una reacción enzimática se añadieron 2 μl de una solución de ATP. La reacción enzimática se realizó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se añadieron 10 μl de un reactivo de detección para terminar la reacción. Una hora después de terminar la reacción, se realizó una medición de fluorescencia con resolución en el tiempo.

Método de evaluación

Usando DMSO al 10% en lugar de un compuesto de ensayo, y permitiendo que al añadir ATP hubiese una señal de inhibición del 0% (actividad enzimática del 100%) y permitiendo que en ausencia de ATP hubiese una señal de inhibición del 100% (actividad enzimática del 0%), se calculó la actividad inhibidora al añadir un compuesto de ensayo.

A continuación se muestra la actividad inhibidora (valor CI_{50} , nM) de los compuestos descritos en los Ejemplos sobre EGFR y HER2.

Tabla 50

Compuesto N°	EGFR (nM)	HER2 (nM)	Compuesto N°	EGFR (nM)	HER2 (nM)
V-6	6,5	3,6	VIII-74	164	150
V-7	36	76	VIII-75	50	34
V-43	186	151	VIII-76	162	216
VIII-7	103	348	VIII-77	217	246

ES 2 431 843 T3

Compuesto N°	EGFR (nM)	HER2 (nM)	Compuesto N°	EGFR (nM)	HER2 (nM)
VIII-10	409	484	VIII-78	111	410
VIII-11	43	45	VIII-80	23	29
VIII-12	209	227	VIII-81	9,8	17,7
VIII-13	300	888	VIII-82	7,6	7,5
VIII-19	89	115	VIII-83	164	121
VIII-20	29	31	VIII-84	44	47
VIII-27	33	43	VIII-85	32	33
VIII-28	162	167	VIII-86	244	304
VIII-29	102	513	VIII-87	642	476
VIII-32	50	46	VIII-88	47	56
VIII-35	11	25	VIII-89	27	24
VIII-40	9,3	19,2	VIII-90	93	97
VIII-41	12	15	VIII-91	74	83
VIII-42	10	11	VIII-92	32	36
VIII-44	26	6,3	VIII-93	453	321
VIII-45	58	152	VIII-94	213	150
VIII-46	82	104	VIII-95	209	176
VIII-47	12	23	VIII-96	20	20
VIII-48	44	15	VIII-97	19	22
VIII-49	28	31	VIII-98	21	21
VIII-50	19	15	VIII-99	84	84
VIII-51	45	64	VIII-100	208	203
VIII-52	19	28	VIII-101	56	129
VIII-53	79	80	VIII-102	72	121
VIII-55	19	68	VIII-103	3,9	5,6
VIII-56	7,9	13,8	VIII-104	238	202
VIII-57	301	303	VIII-105	14	14
VIII-58	207	236	VIII-106	160	148
VIII-59	115	278	VIII-107	150	135
VIII-60	54	30	VIII-108	53	56
VIII-61	30	24	VIII-109	23	18
VIII-62	22	22	VIII-110	29	35
VIII-63	9,6	9,2	VIII-111	37	55
VIII-64	52	88	VIII-112	11	13
VIII-65	97	98	VIII-113	9,7	12
VIII-66	27	43	VIII-114	57	69
VIII-67	16	14	VIII-116	37	25
VIII-68	19	25	VIII-117	47	53

Compuesto N°	EGFR (nM)	HER2 (nM)	Compuesto N°	EGFR (nM)	HER2 (nM)
VIII-69	43	28	VIII-118	197	223
VIII-70	63	31	VIII-119	81	77
VIII-71	130	199	VIII-120	33	29
VIII-72	6,3	11	VIII-121	17	18
VIII-73	275	199	VIII-122	29	24

Tabla 51

Compuesto N°	EGFR (nM)	HER2 (nM)	Compuesto N°	EGFR (nM)	HER2 (nM)
VIII-123	24	38	VIII-174	25	28
VIII-124	40	38	VIII-176	23	26
VIII-125	118	103	VIII-177	7,3	5,8
VIII-126	101	123	VIII-178	8,1	8,2
VIII-127	37	35	VIII-179	4,6	5
VIII-128	15	17	VIII-180	7,8	6
VIII-129	7,1	6,3	VIII-181	6,2	5,9
VIII-130	8,1	5,2	VIII-182	4,7	7,3
VIII-131	5,8	4,4	VIII-183	7,1	8,3
VIII-132	14	14	VIII-184	10	7
VIII-133	8,4	7,1	VIII-185	6,8	12,5
VIII-134	7,1	7,4	VIII-186	19	26
VIII-135	7,6	8,1	VIII-187	10	9
VIII-136	21	21	VIII-188	20	30
VIII-137	13	14	VIII-189	17	27
VIII-139	5	3,8	VIII-190	8,9	11,1
VIII-140	5,5	4,3	VIII-191	17	42
VIII-141	10	7,9	VIII-192	6,2	14,2
VIII-142	5,5	4,4	VIII-193	14	15
VIII-143	3,5	3,6	VIII-194	8,6	13
VIII-145	9,4	8,9	VIII-195	45	43
VIII-146	12	10	VIII-196	11	20
VIII-147	13	13	VIII-197	9	21
VIII-148	6,1	5,8	VIII-198	3,6	4,6
VIII-149	13	14	VIII-199	6,3	5,2
VIII-150	12	11	VIII-200	9,7	9,6
VIII-151	20	19	VIII-205	17	13
VIII-152	2,4	4,3	VIII-207	21	17
VIII-153	10	11	VIII-208	28	23
VIII-154	9,5	9	VIII-209	38	30

Compuesto N°	EGFR (nM)	HER2 (nM)	Compuesto N°	EGFR (nM)	HER2 (nM)
VIII-155	10	8	VIII-210	42	14
VIII-156	7	6,4	VIII-211	23	18
VIII-157	4,1	4	VIII-213	18	25
VIII-158	3,8	3,8	VIII-214	4,5	3,3
VIII-159	16	19	VIII-216	22	7
VIII-160	17	18	VIII-218	76	22
VIII-161	14	15	VIII-219	26	20
VIII-162	51	62	VIII-220	263	449
VIII-163	23	27	VIII-221	143	168
VIII-164	7,3	7,6	VIII-223	253	217
VIII-165	11	11	VIII-224	122	118
VIII-167	4,8	4,2	VIII-225	47	70
VIII-168	8	9	VIII-226	20	10
VIII-169	13	15	IX-1	138	203
VIII-170	5	5,6	IX-4	193	334
VIII-171	9,9	11,7	IX-6	344	326
VIII-172	14	16	IX-8	426	549
VIII-173	4,8	3,9			

Ejemplo de Ensayo 2. Ensayo de inhibición de proliferación celular *in vitro* del compuesto de ensayo

- 5 Como una cepa celular de cáncer derivado de ser humano, se usó BT-474. Todas las células se cultivaron en una incubadora a 37 °C, con CO₂ al 5% en un medio el que se añadieron suero bovino fetal al 10% (ICN) y una solución de penicilina 50 unidades/ml / estreptomycin 50 µg/ml (GIBCO) a Medio Esencial Modificado por Dulbecco (DMEM, Nacalai Tesque, Inc). Cada 3000/pocillo de células se sembraron en una placa de 96 pocillos (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.) y, al día siguiente, se añadió un fármaco a una concentración máxima de 3×10^{-10} a 10^{-5} M. Después de cultivar durante 3 días, se realizó el ensayo WST (*Water-soluble Tetrazolium Salt*, sal tetrazolio soluble en agua) y
- 10 se calculó un valor CI₅₀.

A continuación se muestra la actividad inhibidora de proliferación (valor CI₅₀, nM) de los compuestos descritos en los Ejemplos sobre BT-474.

Tabla 52

Compuesto N°	BT-474 (nM)	Compuesto N°	BT-474 (nM)	Compuesto N°	BT-474 (nM)
V-6	110	VIII-75	22	VIII-124	14
V-7	134	VIII-76	12	VI11-125	10
V-43	71	VIII-79	11	VIII-126	9
VIII-7	63	VIII-78	35	VIII-127	61
VIII-10	27	VIII-80	35	VI11-128	37
VIII-11	26	VIII-81	8	VIII-129	12
VIII-12	69	VIII-82	16	VIII-130	50
VIII-13	64	VIII-83	13	VIII-131	14
VIII-20	37	VIII-84	28	VIII-132	18
VIII-27	13	VIII-85	11	VNI-133	43

ES 2 431 843 T3

Compuesto N°	BT-474 (nM)	Compuesto N°	BT-474 (nM)	Compuesto N°	BT-474 (nM)
VIII-28	72	VIII-86	13	VIII-134	14
VIII-29	77	VIII-87	6	VIII-135	28
VIII-32	32	VIII-88	12	VIII-136	53
VIII-35	24	VIII-89	25	VIII-137	78
VIII-40	9	VIII-90	9	VIII-139	32
VIII-41	14	VIII-91	24	VIII-140	30
VIII-42	24	VIII-92	29	VIII-141	46
VIII-94	28	VIII-93	38	VIII-142	31
VIII-45	13	VIII-94	26	VIII-143	24
VIII-46	12	VIII-95	25	VIII-145	21
VIII-47	4	VIII-96	30	VIII-146	45
VIII-48	28	VIII-97	11	VIII-147	25
VIII-99	28	VIII-98	65	VIII-198	26
VIII-50	27	VIII-99	24	VIII-149	28
VIII-51	9	VIII-100	16	VIII-150	30
VIII-52	9	VIII-101	12	VIII-151	47
VIII-53	12	VIII-102	7	VIII-152	22
VIII-55	25	VIII-103	11	VIII-153	21
VIII-56	14	VIII-104	60	VIII-154	31
VIII-57	15	VIII-105	10	VIII-155	28
VIII-58	37	VIII-106	16	VIII-156	24
VIII-59	11	VIII-107	23	VIII-157	25
VIII-60	14	VIII-108	31	VIII-158	27
VIII-61	11	VIII-109	40	VIII-159	15
VIII-62	12	VIII-110	21	VIII-160	47
VIII-63	13	VIII-111	15	VIII-161	49
VIII-64	22	VIII-112	8	VIII-162	42
VIII-65	30	VIII-113	13	VIII-163	38
VIII-66	8	VIII-114	37	VIII-169	31
VIII-67	32	VIII-116	50	VIII-165	23
VIII-68	41	VIII-117	20	VIII-167	21
VIII-69	16	VIII-118	22	VIII-168	44
VIII-70	7	VIII-119	31	VIII-169	35
VIII-71	17	VIII-120	32	VIII-170	19
VIII-72	21	VIII-121	10	VIII-171	52
VIII-73	12	VIII-122	14	VIII-172	70
VIII-74	28	VIII-123	31	VIII-173	40

Tabla 53

Compuesto N°	BT-474 (nM)	Compuesto N°	BT-474 (nM)	Compuesto N°	BT-474 (nM)
VIII-174	14	VIII-190	14	VIII-209	19
VIII-176	26	VIII-191	33	VIII-210	31
VIII-177	79	VIII-192	24	VIII-211	16
VIII-178	36	VIII-193	25	VIII-213	33
VIII-179	48	VIII-194	25	VIII-214	25
VIII-180	5	VIII-195	29	VIII-216	32
VIII-181	13	VIII-196	28	VIII-218	41
VIII-182	20	VIII-197	14	VIII-219	45
VIII-183	10	VIII-198	10	VIII-220	23
VIII-184	9	VIII-199	33	VIII-221	15
VIII-185	12	VIII-200	8	VIII-223	6
VIII-186	29	VIII-205	31	VIII-224	1,2
VIII-187	24	VIII-207	68	VIII-225	7
VIII-188	40	VIII-208	27	VIII-226	5
VIII-189	25				

Ejemplo de Ensayo 3. Ensayo de Valoración antitumoral *in vivo* del compuesto de ensayo

- 5 Se transplantaron células NCI-N87 (cepa de células de cáncer de estómago humano) en una almohadilla de grasa mamaria de un ratón hembra desnudo (BALB/cA Jcl- nu/nu, CLEA Japón, Inc) a 5×10^6 células/ratón (día 0). El día 5, con un calibre se midió un diámetro largo y un diámetro corto de un tumor y los ratones se dividieron en grupos (N=6) para igualar un tamaño tumoral entre los grupos. Un compuesto de ensayo (20, 80 mg/kg) suspendido en una solución de metilcelulosa (MC) al 0,5% se administró por vía oral desde el día 5 y durante hasta 15 días consecutivos y el día 20 el efecto antitumoral se expresó mediante una proporción (T/C%) de un valor promedio de un tamaño tumoral entre un grupo al que se le había administrado el compuesto (T) y un grupo control (C; MC al 0,5%).
- 10 En la Tabla 54 se muestran los resultados de la valoración antitumoral *in vivo* de un compuesto VIII-11 y en la Tabla 55 se muestran los resultados de la valoración antitumoral *in vivo* de un compuesto VIII-66.

Tabla 54

Tamaño medio del tumor (mm ³)	Grupo de control	20 mg/kg grupo administrado	80 mg/kg grupo administrado
día 5	192	197	197
día 20	655	356	193
T/C %	100 %	54 %	29 %

Tabla 55

Tamaño medio del tumor (mm ³)	Grupo de control	20 mg/kg grupo administrado	80 mg/kg grupo administrado
día 5	150	134	150
día 20	483	154	17
T/C %	100 %	32 %	4 %

Ejemplos de Preparación

Ejemplo de Preparación 1

- 5 Se prepara un gránulo que contiene los siguientes ingredientes.

Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	10 mg
	Lactosa	700 mg
	Almidón de maíz	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

- 10 El compuesto representado por la fórmula (I) y lactosa se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60. Se hace pasar almidón de maíz a través de un tamiz de malla 120. Estos se mezclan con una mezcladora tipo V. Se añade una solución acuosa de HPC-L (hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad) a una mezcla en polvo, y esto se amasa, se granula (granulación por extrusión, diámetro de poro de 0,5 a 1 mm), y se seca. El gránulo seco resultante se tamiza con un tamiz vibratorio (malla 12/60) para obtener un gránulo.

Ejemplo de Preparación 2

- 15 Se prepara un polvo para cargar en una cápsula que contiene los siguientes ingredientes.

Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	10 mg
	Lactosa	79 mg
	Almidón de maíz	10 mg
	Estearato de magnesio	1 mg
		100 mg

- 20 El compuesto representado por la fórmula (I), y lactosa se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60. Se hace pasar almidón de maíz a través de un tamiz de malla 120. Estos y el estearato de magnesio se mezclan con una mezcladora tipo V. Tras la trituration se cargan 100 mg en una cápsula dura de gelatina del N° 5.

Ejemplo de Preparación 3

- Se prepara un gránulo para cargar en una cápsula que contiene los siguientes ingredientes.

Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	15 mg
	Lactosa	90 mg
	Almidón de maíz	42 mg
	HPC-L	3 mg
		150 mg

- 25 El compuesto representado por la fórmula (I), y lactosa se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60. Se hace pasar almidón de maíz a través de un tamiz de malla 120. Estos se mezclan, se añade una solución de HPL-L a una mezcla en polvo, y esto se amasa, se granula, y se seca. El gránulo seco resultante se ajusta de tamaño, y 150 mg de los cuales se cargan en una cápsula dura de gelatina del N° 4.

Ejemplo de Preparación 4

- 30 Se prepara un comprimido que contiene los siguientes ingredientes.

Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	10 mg
	Lactosa	90 mg
	Celulosa microcristalina	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
		150 mg

- 35 El compuesto representado por la fórmula (I), lactosa, celulosa microcristalina, CMC-Na (sal sódica de carboximetilcelulosa) se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60, y se mezclan. El estearato de magnesio se mezcla en una mezcla en polvo para obtener una mezcla en polvo para formar comprimidos. El presente polvo mixto se

comprime directamente para obtener un comprimido de 150 mg.

Ejemplo de Preparación 5

- 5 Se prepara una preparación intravenosa de la siguiente manera:

Compuesto representado por la fórmula (I)	100 mg
Glicérido de ácido graso saturado	1000 ml

Una solución de los ingredientes anteriores se administra por vía intravenosa a un paciente a una tasa de 1 ml por minuto.

10

Aplicabilidad industrial

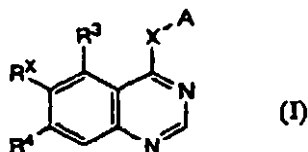
Puesto que el presente compuesto tiene una excelente acción de inhibición de un receptor de EGF y HER2, y es muy seguro, es útil como un medicamento, entre otros, uno terapéutico para un cáncer.

15

REIVINDICACIONES

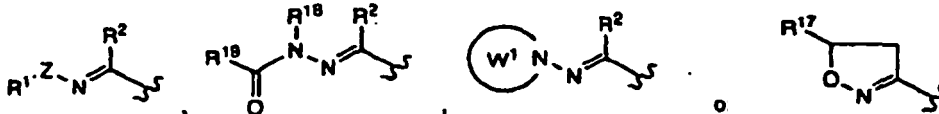
1. Un compuesto representado por la fórmula general (I):

Fórmula Química 1



donde R^x es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 2



donde R¹ es un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido; Z es -O-, -N(R¹⁰)-, o alquileo que puede estar interrumpido con -O- o -N(R¹¹)-; R¹⁰ y R¹¹ son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, acilo, alquiloxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, o aralquiloxycarbonilo;

R² es un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R¹⁹ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido;

R¹⁸ es un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido;

W¹ es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

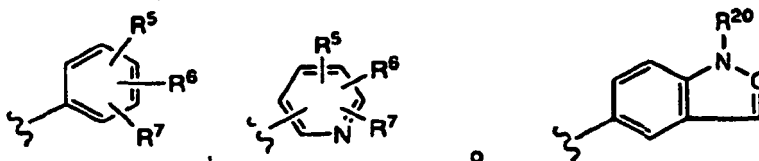
R¹⁷ es un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido;

R³ y R⁴ son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, halógeno, hidroxilo, mercapto, o amino opcionalmente sustituido;

X es -O-, -S-, -N(R¹²)-, o alquileo que puede estar interrumpido con -O-, -S- o -N(R¹³)-; R¹² y R¹³ son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, acilo, alquiloxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, o aralquiloxycarbonilo; y

A es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 3

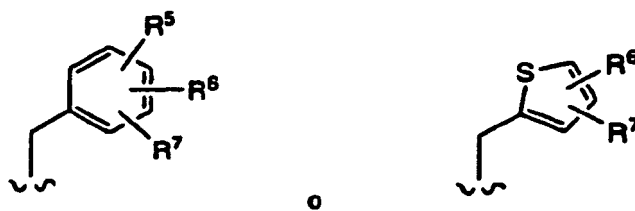


donde R⁵ es un átomo de hidrógeno, halógeno, alquiloxi opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alquiniloxi opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula: -Y-R⁸ donde Y es -O-, -S-, -SO₂-, o alquileo que puede estar interrumpido con -O-, -S- o -N(R⁹)-; R⁸ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R⁹ es un átomo de hidrógeno, alquilo, acilo, alquiloxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, o aralquiloxycarbonilo;

R⁶ y R⁷ son independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alquiniloxi opcionalmente sustituido, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, o amino opcionalmente sustituido;

R²⁰ es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 4

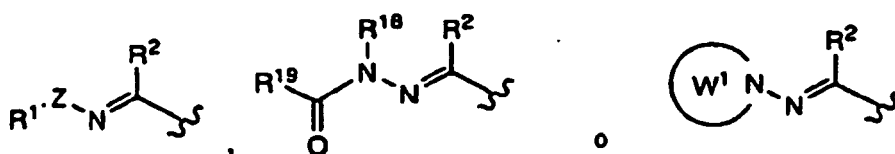


donde R^5 , R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente;
Q es N o CH,

5 su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^x es un grupo representado por la fórmula:

Fórmula Química 5



10 donde R^1 , R^2 , R^{18} , R^{19} , Z, y W^1 son como se han definido en la reivindicación 1,
su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente
15 seleccionado entre un grupo sustituyente A que consiste en hidroxilo, heteroarilo, carboxi, amino opcionalmente
opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido, aminocarbonilo
opcionalmente sustituido, y carbonilo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido, o
un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente
20 seleccionado entre un grupo sustituyente B que consiste en alquilo carbonilo, aminocarbonilo opcionalmente
sustituido, oxo, amino, carboxi, ciano, cianoalquilo, hidroxialquilo, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, y
aminocarbonilalquilo,
su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es alquilo sustituido con amino opcionalmente
25 sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente C que consiste en alquilo, alqueno,
alquino, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo, alquilo, hidroxialquilo, hidroxialquiloalquilo, haloalquilo,
aminoalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo(s), alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilcarbonilo
opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo, alquilo carbonilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido,
30 carboxialquilo, aminocarbonilalquilo opcionalmente sustituido, aminocarboniloxialquilo opcionalmente sustituido,
alquiloalquilo, alquiloalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, alquilsulfonilaminoalquilo, alquilsulfonil (alquil)
aminoalquilo, alquilo carbonilalquilo, alquilo (hidroxilo) alquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, aminoalquilcarbonilo
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo, hidroxialquiloalquilo, un grupo
heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido, o alquilo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido,
35 alquilo sustituido con un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un
sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente D que consiste en halógeno; arilo; hidroxilo; oxo;
aminocarbonilo opcionalmente sustituido; alquilo carbonilo; alquilo carbonilo; alquilo carbonilo; alquilo carbonilo;
seleccionado entre un grupo sustituyente H que consiste en aminocarbonilo opcionalmente sustituido, ciano,
40 alquilo, alquilsulfonilamino, amino, carboxi, alquilo carbonilo, e hidroxilo; alquilaminocarbonilo; carboxilo; ciano;
alquilsulfonilo; alquilcarbonilo; alquilo carbonilo; alquilo carbonilo; alquilo carbonilo; alquilo carbonilo;
alquilcarbonilamino; aminocarboniloxi; un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático; y carbonilo
heterocíclico no aromático, o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido
con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente B,
su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{19} es alquilo opcionalmente sustituido con un
45 sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente A, arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente
seleccionado entre un grupo sustituyente I que consiste en alquilo carbonilo, aminocarbonilo opcionalmente
sustituido, ciano, cianoalquilo, hidroxialquilo, y aminocarbonilalquilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con un
sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente I,
50 su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{19} es alquilo sustituido con amino opcionalmente
sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente C, o alquilo sustituido con un grupo

heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente D, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde W^1 es un grupo representado por un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente J que consiste en alquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, aminocarbonialquilo, alquiloxi, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, y ciano, o un grupo representado por heteroarilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente J, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

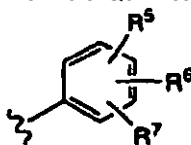
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R² es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con halógeno, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, halógeno, o fenilo, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde uno de R³ y R⁴ es un átomo de hidrógeno, y el otro es un átomo de hidrógeno, alquiloxi opcionalmente sustituido o alqueniloxi opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es -NH-, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde A es un grupo representado por la fórmula:

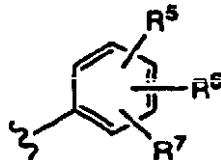
Fórmula Química 6



donde R⁵ es un átomo de hidrógeno o halógeno; R⁶ es halógeno o alquilino; y R⁷ es un átomo de hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde A es un grupo representado por la fórmula:

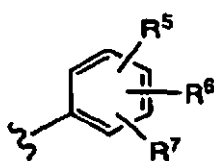
Fórmula Química 7



donde R⁵ es alquiloxi opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente E que consiste en carboxi, alquilocarbonilo, cicloalquilo, y aminocarbonilo opcionalmente sustituido; alqueniloxi opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente E, o alquiniloxi opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente E; R⁶ es alquinilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, o halógeno; y R⁷ es un átomo de hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde A es un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula Química 8]

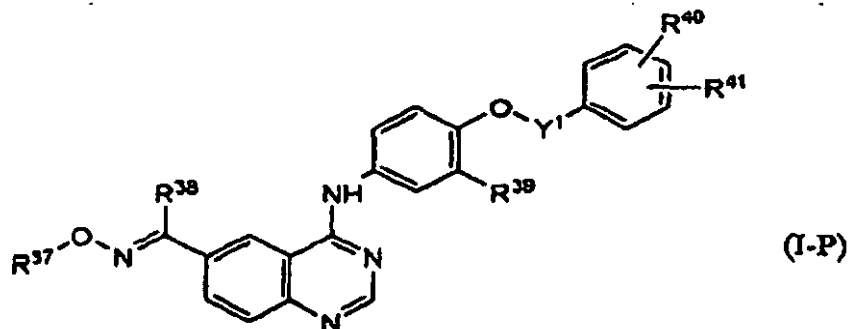


donde R⁵ es un grupo representado por la fórmula: -Y-R⁸ donde Y es alquileo que puede estar interrumpido con -O-; R⁸ es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F que consiste en halógeno, carboxi, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquiloxi, alquiloxicarbonilo, y amino opcionalmente sustituido; piridilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F; furilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F:

5 tienilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F; tiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F; u oxazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo sustituyente F; R⁶ es alquinilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, o halógeno; y

R⁷ es un átomo de hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (I-P):



10 donde R³⁷ es alquilo C1-C10 sustituido con amino o alquilo C1-C10 sustituido con amino sustituido con alquilo C1-C10, hidroxi alquilo C1-C10, alquil C1-C10 carbonilamino alquilo C1-C10, o un grupo heterocíclico no aromático: alquilo C1-C10 sustituido con un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático sustituido con alquilo C1-C10, hidroxi alquilo C1-C10, o alquil C1-C10 carbonilamino; o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático sustituido con hidroxi alquilo C1-C10;

15 R³⁸ es alquinilo C2-C4; R³⁹ es halógeno;

R⁴⁰ es un grupo representado por la fórmula: -Y³-R⁴² donde Y³ es alquilenos C1-C4 que puede estar interrumpido con -O-;

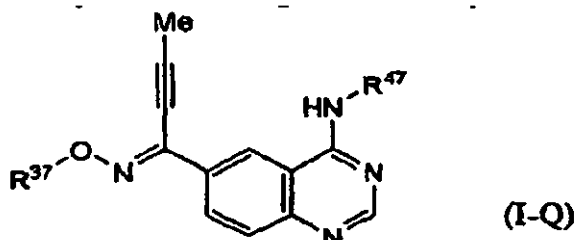
R⁴² es fenilo, fenilo sustituido con halógeno, piridilo, o piridilo sustituido con halógeno;

R⁴¹ es halógeno;

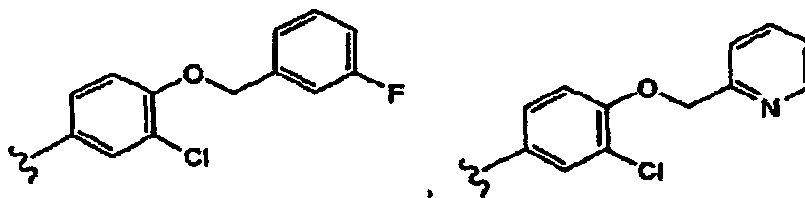
20 Y¹ es alquilenos C1-C3,

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

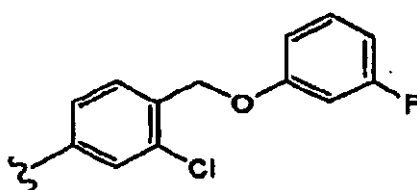
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (I-Q):



25 donde R⁴⁷ es un grupo representado por la fórmula:



o



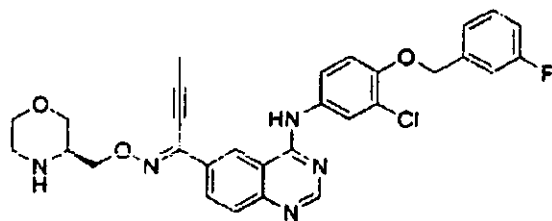
30 R³⁷ es como se ha definido en la reivindicación 14,

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

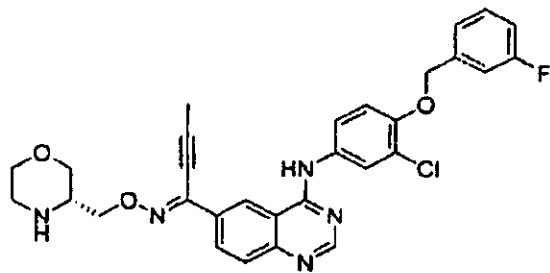
16. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto como se ha definido en la reivindicación 1 como un ingrediente activo.

5 17. Una composición farmacéutica útil para tratar cáncer que contiene el compuesto como se ha definido en la reivindicación 1 como un ingrediente activo.

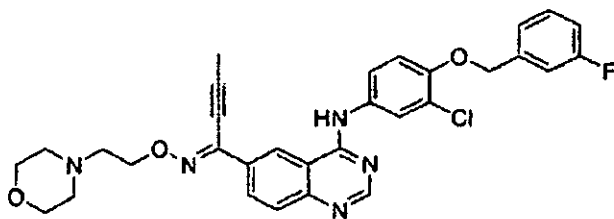
10 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por una de las siguientes fórmulas estructurales (1) a (7):



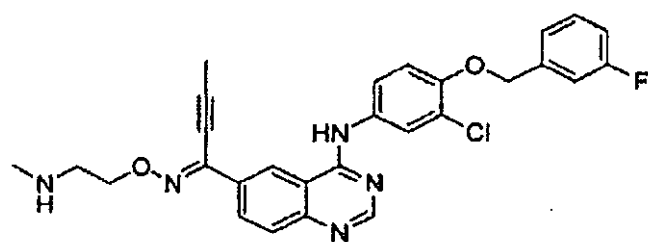
(1)



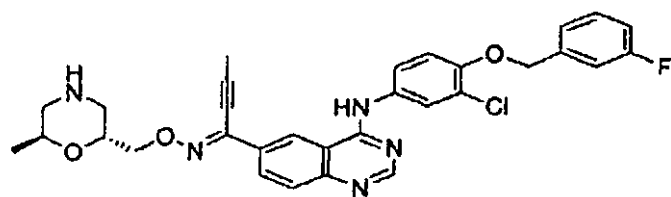
(2)



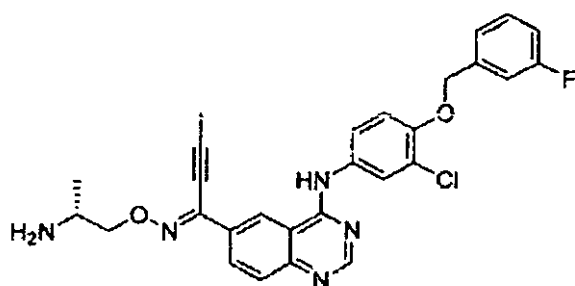
(3)



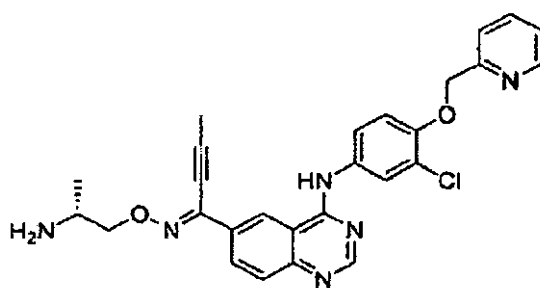
(4)



(5)



(6)



(7)