



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 071**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05790292 .6**

96 Fecha de presentación : **29.09.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1805164**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54

Título: **Derivados de 6-(piridinil)-4-pirimidona como inhibidores de la proteína tau cinasa 1.**

30

Prioridad: **29.09.2004 JP 2004-313115**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.05.2011

73

Titular/es:
mitsubishi tanabe pharma corporation
2-6-18, Kitahama
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP
SANOFI-AVENTIS

72

Inventor/es: **Watanabe, Kazutoshi;**
Fukunaga, Kenji;
Kohara, Toshiyuki;
Uehara, Fumiaki;
Hiki, Shinsuke y
Yokoshima, Satoshi

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 359 071 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 6-(piridinil)-4-pirimidona como inhibidores de la proteína tau cinasa 1

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a compuestos que son útiles como ingrediente activo de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades causadas principalmente por la actividad anormal de la proteína tau cinasa 1, tales como enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo enfermedad de Alzheimer).

Antecedentes de la técnica

10 La enfermedad de Alzheimer es una demencia senil progresiva, en la que se observa una notable atrofia cortical cerebral a causa de la degeneración de las células nerviosas y disminución de la cantidad de células nerviosas. Patológicamente, se observan en el cerebro numerosas placas seniles y nudos neurofibrilares. El número de pacientes ha crecido con el incremento de la población de la tercera edad, y la enfermedad plantea un problema social serio. Aunque se han propuesto varias teorías, todavía no se ha establecido una causa de la enfermedad. Sería deseable una pronta determinación de la causa.

15 Se ha sabido que el grado de aparición de dos cambios patológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer se corresponde con el grado de disfunción intelectual. Por consiguiente, desde comienzos de la década de 1980 las investigaciones se han dirigido a revelar la causa de la enfermedad, a través de investigaciones a nivel molecular de los componentes de los dos cambios patológicos. Las placas seniles se acumulan extracelularmente, y se ha determinado que el mayor componente es la proteína β amiloide (abreviada como "A β " a continuación en la memoria descriptiva: Biochem. Biophys. Res. Commun., 120, 885 (1984); EMBO J., 4, 2757 (1985); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 4245 (1985)). En el otro cambio patológico, es decir, los nudos neurofibrilares, se acumula intracelularmente una sustancia filamentosa en doble hélice, denominada filamento de hélice emparejada (abreviado como "PHF" a continuación en la memoria descriptiva), y la proteína tau, que es una clase de proteína asociada a los microtúbulos específica para el cerebro, se ha revelado como el principal componente (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 4506 (1988); Neuron, 1, 827 (1988)).

25 Además, a partir de investigaciones genéticas, se hallaron las presenilinas 1 y 2 como genes causantes de la enfermedad de Alzheimer familiar (Nature, 375, 754 (1995); Science, 269, 973 (1995); Nature, 376, 775 (1995)), y se ha revelado que la presencia de mutantes de las presenilinas 1 y 2 promueve la secreción de A β (Neuron, 17, 1005 (1996); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 2025 (1997)). A partir de estos resultados, se considera que por alguna razón, en la enfermedad de Alzheimer, se acumula y aglomera A β anormalmente, lo que se une con la formación de PHF para causar la muerte de las células nerviosas. También se cree que el flujo extracelular de ácido glutámico y la activación del receptor de glutamato en respuesta al sobreflujo, pueden ser posiblemente factores importantes en un proceso precoz de muerte de las células nerviosas causado por accidentes cerebrovasculares isquémicos.

35 Se ha informado que el tratamiento con ácido caínico que estimula el receptor AMPA, un receptor de glutamato, incrementa el ARNm de la proteína precursora amiloide (abreviada como "APP" a continuación en la memoria descriptiva) como un precursor de A β (Society for Neuroscience Abstracts, 17, 1445 (1991)), y también promueve el metabolismo de APP (The Journal of Neuroscience, 10, 2400 (1990)). Por consiguiente, se ha sugerido intensamente que la acumulación de A β está implicada en la muerte celular a causa de trastornos cerebrovasculares isquémicos. Otras enfermedades en las que se observó la acumulación y aglomeración anormal de A β incluyen, por ejemplo, el síndrome de Down, la hemorragia cerebral causada por angiopatía amiloide cerebral solitaria, enfermedad con cuerpos de Lewy. Además, como enfermedades que muestran nudos neurofibrilares a causa de la acumulación de PHF, los ejemplos incluyen la parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefalítico, encefalitis pugilística, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad con cuerpos de Lewy.

45 La proteína tau está compuesta generalmente de un grupo de proteínas relacionadas que forma varias bandas en pesos moleculares de 48-65 kDa en electroforesis en gel SDS-poliacrilamida, y promueve la formación de microtúbulos. Se ha verificado que la proteína tau incorporada en el PHF, en el cerebro que padece la enfermedad de Alzheimer, está anormalmente fosforilada en comparación con la proteína tau usual (J. Biochem., 99, 1807 (1986); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 4913 (1986)). Se ha aislado una enzima que cataliza la fosforilación anormal. La proteína fue denominada proteína tau cinasa 1 (abreviada como "TPK1" a continuación en la memoria descriptiva), y sus propiedades fisicoquímicas han sido determinadas (J. Biol. Chem., 267, 10897 (1992)). Además, el ADNc de TPK1 de rata fue clonado a partir de una biblioteca de ADNc de córtex cerebral de rata basada en una secuencia de aminoácidos parcial de TPK1, fue determinada su secuencia de nucleótidos y se dedujo una secuencia de aminoácidos. Como resultado, se ha revelado que la estructura primaria de la TPK1 de rata se corresponde con la del enzima conocida como GSK-3 β de rata (glucógeno sintasa cinasa β , FEBS Lett., 325, 167 (1993)).

55 Se ha informado que la A β , principal componente de las placas seniles, es neurotóxica (Science, 250, 279 (1990)). Sin embargo, se han propuesto varias teorías sobre la razón por la que la A β causa la muerte celular, y no se ha establecido todavía una teoría auténtica. Takashima y col., observaron que la muerte celular era causada por el tratamiento con A β del sistema de cultivo primario del hipocampo fetal de rata, y luego descubrieron que la actividad

de la TPK1 se incrementaba mediante tratamiento con A β y la muerte celular por A β se inhibía por tratamiento con moléculas antisentido de TPK1 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 7789 (1993); documento EP616032).

A la vista de lo anterior, los compuestos que inhiben la actividad de la TPK1 pueden suprimir posiblemente la neurotoxicidad de la A β y la formación de PHF, e inhibir la muerte de células nerviosas en la enfermedad de Alzheimer, cesando o retrasando así el progreso de la enfermedad. Los compuestos también pueden utilizarse posiblemente como un medicamento para el tratamiento terapéutico de trastornos cerebrovasculares isquémicos, síndrome de Down, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral causada por enfermedad con cuerpos de Lewy, mediante la supresión de la citotoxicidad de la A β . Además, los compuestos pueden utilizarse posiblemente como un medicamento para el tratamiento terapéutico de enfermedades neurodegenerativas, tales como parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefalítico, encefalitis pugilística, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad con cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, demencia vascular, lesiones traumáticas, trauma cerebral y de médula espinal, neuropatías periféricas, retinopatías y glaucoma, así como otras enfermedades, tales como diabetes no dependiente de insulina, obesidad, enfermedad maníaco-depresiva, esquizofrenia, alopecia, cáncer de mama, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de tiroides, leucemia de células T o B, y diversos tumores inducidos por virus.

Como compuestos estructuralmente similares a los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), que se describe a continuación, son conocidos los compuestos dados a conocer en las Publicaciones Internacionales N^o WO01/70729, WO03/037888 y WO03/027080. Sin embargo, no cumplen los requisitos farmacocinéticos para ser considerados medicamentos.

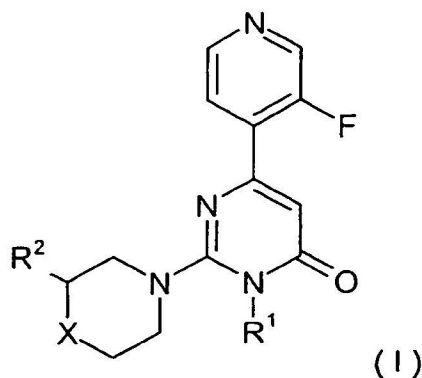
Divulgación de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos útiles como ingredientes activos de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer. Más específicamente, el objeto es proporcionar nuevos compuestos útiles como ingredientes activos de un medicamento que permite la prevención radical y/o el tratamiento de enfermedades, tales como la enfermedad de Alzheimer, mediante inhibición de la actividad de la TPK1 para suprimir la neurotoxicidad de la A β y la formación del PHF, e inhibiendo la muerte de células nerviosas.

Para lograr el objetivo anterior, los inventores de la presente invención realizaron selecciones de varios compuestos que presentaban actividad inhibitoria de la fosforilación de la TPK1. Como resultado, hallaron que los compuestos representados por la siguiente fórmula (I) tenían la actividad deseada y eran útiles como ingrediente activo de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de las enfermedades anteriormente mencionadas. La presente invención se logró sobre la base de estos hallazgos.

La presente invención proporciona, por consiguiente;

1. Un compuesto representado por la fórmula (I), uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

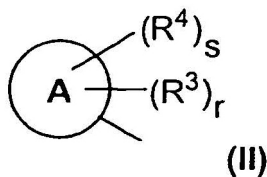


en la que cada símbolo es como se define a continuación.

R¹ representa un alquilo C₁-C₁₂;

R² representa

un grupo representado por la siguiente fórmula (II):



- 5 en la que A representa un arilo C₆-C₁₀ o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en benzofurano, dihidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, indol, indolina, isoindol, benzoxazolinona, tetrahidroisoquinolina, cromano, isocromano, benzotiofeno, isoindolina, indazol, bencimidazol, benzotriazol, benzotiazolinona, quinolina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, benzotiazol, benzodioxol, benzodioxano, ftalimida;
- 10 R³ pueden ser iguales o diferentes y representa un átomo de hidrógeno,
hidroxilo,
un halógeno,
nitro,
ciano
- 15 un alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido,
un alquenilo C₂-C₆ que puede estar sustituido,
un alquinilo C₂-C₆ que puede estar sustituido,
un cicloalquilo C₃-C₇ que puede estar sustituido,
un cicloalquenilo C₃-C₇ que puede estar sustituido,
- 20 un arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido,
un heterociclo que puede estar sustituido,
un alquil C₁-C₆ oxi que puede estar sustituido,
un alquenil C₃-C₆ oxi que puede estar sustituido,
un alquinil C₃-C₆ oxi que puede estar sustituido,
- 25 un cicloalquil C₃-C₇ oxi que puede estar sustituido,
un cicloalquenil C₃-C₇ oxi que puede estar sustituido,
un aril C₆-C₁₀ oxi que puede estar sustituido,
un grupo heterociclo-oxi que puede estar sustituido, mercapto,
un alquil C₁-C₆ tio que puede estar sustituido,
- 30 un alquenil C₃-C₆ tio que puede estar sustituido,
un alquinil C₃-C₆ tio que puede estar sustituido,
un cicloalquil C₃-C₇ tio que puede estar sustituido,
un cicloalquenil C₃-C₇ tio que puede estar sustituido,
un aril C₆-C₁₀ tio que puede estar sustituido,
- 35 un grupo heterociclo-tio que puede estar sustituido, amino,
un alquil C₁-C₆ amino que puede estar sustituido,
un alquenil C₃-C₆ amino que puede estar sustituido,
un alquinil C₃-C₆ amino que puede estar sustituido,

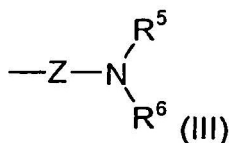
- un cicloalquil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
un cicloalquenil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
un aril C₆-C₁₀ amino que puede estar sustituido,
un grupo heterociclo-amino que puede estar sustituido,
- 5 un N,N-dialquil C₁-C₆ amino que puede estar sustituido,
un N-alquil C₁-C₆-N-alquenil C₃-C₆ amino que puede estar sustituido,
un N-alquil C₁-C₆-N-alquinil C₃-C₆ amino que puede estar sustituido,
un N-alquil C₁-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
un N-alquil C₁-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
- 10 un N-alquil C₁-C₆-N-aril C₆-C₁₀ amino que puede estar sustituido,
un N-alquil C₁-C₆-N-heterociclo-amino que puede estar sustituido,
un N,N-dialquenil C₃-C₆ amino que puede estar sustituido,
un N-alquenil C₃-C₆-N-alquinil C₃-C₆ amino que puede estar sustituido,
un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
- 15 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
un N-alquenil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ amino que puede estar sustituido,
un N-alquenil C₃-C₆-N-heterociclo-amino que puede estar sustituido,
un N,N-dialquinil C₃-C₆ amino que puede estar sustituido,
un N-alquinil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
- 20 un N-alquinil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
un N-alquinil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ amino que puede estar sustituido,
un N-alquinil C₃-C₆-N-heterociclo-amino que puede estar sustituido,
un N,N-dicicloalquil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
un N-cicloalquil C₃-C₇-N-cicloalquenil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
- 25 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ amino que puede estar sustituido,
un N-cicloalquil C₃-C₇-N-heterociclo-amino que puede estar sustituido,
un N,N-dicicloalquenil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ amino que puede estar sustituido,
un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-heterociclo-amino que puede estar sustituido,
- 30 un N,N-di-aril C₆-C₁₀ amino que puede estar sustituido,
un N-aril C₆-C₁₀-N-heterociclo-amino que puede estar sustituido,
un N,N-diheterociclo-amino que puede estar sustituido,
un alquil C₁-C₆ carbonilo que puede estar sustituido,
un alquenil C₂-C₆ carbonilo que puede estar sustituido,
- 35 un alquinil C₂-C₆ carbonilo que puede estar sustituido,
un cicloalquil C₃-C₇ carbonilo que puede estar sustituido,
un cicloalquenil C₃-C₇ carbonilo que puede estar sustituido,

- un aril C₆-C₁₀ carbonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-carbonilo que puede estar sustituido,
 un alquil C₁-C₆ sulfonilo que puede estar sustituido,
 un alquenil C₃-C₆ sulfonilo que puede estar sustituido,
 5 un alquínil C₃-C₆ sulfonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquil C₃-C₇ sulfonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquenil C₃-C₇ sulfonilo que puede estar sustituido,
 un aril C₆-C₁₀ sulfonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-sulfonilo que puede estar sustituido, carboxilo,
 10 un alquil C₁-C₆ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquenil C₃-C₆ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquínil C₃-C₆ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquil C₃-C₇ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquenil C₃-C₇ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 15 un aril C₆-C₁₀ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-oxicarbonilo que puede estar sustituido, aminocarbonilo,
 un alquil C₁-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquenil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquínil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 20 un cicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquil C₁-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 25 un N-alquil C₁-C₆-N-alquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-alquínil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 30 un N-alquil C₁-C₆-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquenil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-alquínil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 35 un N-alquenil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquínil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,

- un N-alquil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₃-C₆-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 5 un N,N-dicicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dicicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 10 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-diaril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-aril C₆-C₁₀-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido, o
 un N,N-di-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido, aminotiocarbonilo,
 15 un alquil C₁-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquenil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 20 un aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquil C₁-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-alquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-alquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 25 un N-alquil C₁-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquenil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 30 un N-alquenil C₃-C₆-N-alquil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 35 un N,N-dialquil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,

- un N-alquinil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dicicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 5 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dicicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 10 un N,N-diaril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-aril C₆-C₁₀-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido, or
 un N,N-di-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, o
 un grupo representado por la siguiente fórmula (III):

15



- en la que Z representa un enlace, un carbonilo o sulfonilo,
 20 R⁵ y R⁶ representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno,
 un alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido,
 un alquenilo C₂-C₆ que puede estar sustituido,
 un alquinilo C₂-C₆ que puede estar sustituido,
 un cicloalquilo C₃-C₇ que puede estar sustituido,
 25 un cicloalquenilo C₃-C₇ que puede estar sustituido,
 un arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido,
 un heterociclo que puede estar sustituido,
 un alquil C₁-C₆ carbonilo que puede estar sustituido,
 un alquenil C₂-C₆ carbonilo que puede estar sustituido,
 30 un alquinil C₂-C₆ carbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquil C₃-C₇ carbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquenil C₃-C₇ carbonilo que puede estar sustituido,
 un aril C₆-C₁₀ carbonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-carbonilo que puede estar sustituido,
 35 un alquil C₁-C₆ sulfonilo que puede estar sustituido,
 un alquenil C₃-C₆ sulfonilo que puede estar sustituido,
 un alquinil C₃-C₆ sulfonilo que puede estar sustituido,

- un cicloalquil C₃-C₇ sulfonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquenil C₃-C₇ sulfonilo que puede estar sustituido,
 un arilo C₆-C₁₀sulfonyl que puede estar sustituido,
 un heterociclo-sulfonilo que puede estar sustituido, carboxilo,
- 5 un alquil C₁-C₆ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquenil C₃-C₆ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquinil C₃-C₆ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquil C₃-C₇ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquenil C₃-C₇ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
- 10 un aril C₆-C₁₀ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-oxicarbonilo que puede estar sustituido, aminocarbonilo,
 un alquil C₁-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquenil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquinil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
- 15 un cicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquil C₁-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
- 20 un N-alquil C₁-C₆ -N- alquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆ -N- alquinil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆ -N-cicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆ -N-cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆ -N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
- 25 un N-alquil C₁-C₆ -N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquenil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-alquinil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
- 30 un N-alquenil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquinil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
- 35 un N-alquinil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dicicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,

- un N-cicloalquil C₃-C₇-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dicicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
- 5 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-diaril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-aril C₆-C₁₀-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido, o
 un N,N-di-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido, aminotiocarbonilo,
- 10 un alquil C₁-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquenil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquinil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
- 15 un aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquil C₁-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-alquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-alquinil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
- 20 un N-alquil C₁-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquenil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
- 25 un N-alquenil C₃-C₆-N-alquinil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
- 30 un N,N-dialquinil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
- 35 un N,N-dicicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,

un N-cicloalquil C₃-C₇-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dicicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,

5 un N,N-diaril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,

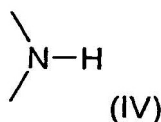
un N-aril C₆-C₁₀-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido, o un N,N-di-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido, o R⁵ y R⁶ pueden combinarse uno con el otro para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que contiene nitrógeno que además puede contener un átomo de oxígeno y/o azufre y puede estar sustituido, o

10 R⁵ y R³ pueden combinarse uno con el otro para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno que además puede contener un átomo de oxígeno y/o azufre y puede estar sustituido,

cada uno de r y s representa 0 o un número entero de 1 a 5, con la condición de que la suma de r y s sea 5 o inferior;

X representa un átomo de oxígeno, o

15 un grupo representado por la siguiente fórmula (IV):



20 2. El compuesto, uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, en el que R¹ es un alquilo C₁-C₆.

3. El compuesto, uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo metilo.

25 4. El compuesto, uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A es un grupo fenilo.

5. El compuesto, uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es un átomo de oxígeno.

6. El compuesto, uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es un grupo representado por la fórmula (IV).

30 7. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;

2-((2S)-2-(4-((3R)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-piperidin-1-il-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-(4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-fenil(-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;

35 2-((2S)-2-(4-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-(3S)-3-(4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenil)-piperazin-1-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-((3S)-3-(4-((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenil)-piperazin-1-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

2-((2S)-2-(4-((3S,5R)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

40 6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;

2-((2S)-2-(4-((3S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

- 6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-((2S)-2-(4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-((3S)-3-(pirrolidin-1-il)-pirrolidin-1-il)-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;
5 6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-(5-metil-(1,2,4)oxadiazol-3-il)-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;
2-((2S)-2-(4-Ciclopentilamino-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-((2S)-2-(4-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
N-(4-((2S)-4-((4-(3-Fluoro-piridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-morfolin-2-il)-fenil)-acetamida;
2-((2S)-2-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
10 2-((2S)-2-(4-Ciclopropilmetoxi-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
2-((2S)-2-(4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
2-((2S)-2-(4-Amino-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
(4-((2S)-4-(4-(3-Fluoro-piridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-morfolin-2-il)-fenil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
15 N-(4-((2S)-4-(4-(3-Fluoro-piridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-morfolin-2-il)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida;
6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-(4-(metil-((3R)-tetrahidro-furan-3-il)-amino)-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;
6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;
20 6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-((2S)-2-(4-hidroxi-fenil)-morfolin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
2-((2S)-2-(4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;
6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-(4-(2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi)-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;
N²,N²-Dimetil-N¹-(4-((2S)-4-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-6-(3-fluoropiridin-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)fenil)glicinamida;
25 (4-((2S)-4-(6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-4-oxo-3H-pirimidin-2-il)morfolin-2-il)fenil)carbamato de metilo;
N'-(4-((2S)-4-(6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-4-oxo-3H-pirimidin-2-il)morfolin-2-il)fenil)-N,N-dimetil urea;
6-{4-[4-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]morfolin-2-il}-3,4-dihidroquinolin-2 (1H)-ona;
6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-[4-morfolin-4-carbonil]-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;
N-(3-((2S)-4-[4-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-morfolin-2-il)-4-metoxifenil) acetamida;
30 N-(3-((2S)-4-[4-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-morfolin-2-il)fenil)acetamida; y
6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-([1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona,
uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
8. Un medicamento que comprende como ingrediente activo una sustancia seleccionada del grupo que consiste en el compuesto representado por la fórmula (I) y uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1.
35
9. El medicamento según la reivindicación 8 que se utiliza para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad causada por hiperactividad de la proteína tau cinasa 1 para suprimir la neurotoxicidad de la proteína beta amiloide y la formación del filamento de hélice emparejada y para inhibir la muerte de las células nerviosas.
10. El medicamento según la reivindicación 8 que se utiliza para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad neurodegenerativa.
40
11. El medicamento según la reivindicación 10, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en

enfermedad de Alzheimer, trastornos cerebrovasculares isquémicos, síndrome de Down, hemorragia cerebral causada por angiopatía amiloide cerebral, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefalítico, encefalitis pugilística, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad con cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, demencia vascular, lesiones traumáticas, trauma cerebral y de médula espinal, neuropatías periféricas, retinopatías y glaucoma.

12. El medicamento según la reivindicación 8, que se usa para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes no dependiente de insulina, obesidad, enfermedad maniaco-depresiva, esquizofrenia, alopecia, cáncer de mama, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de tiroides, leucemia de células T o B y un tumor inducido por virus.

Forma de realizar la invención

A menos que se indique en contra, las siguientes definiciones se presentan para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diversos términos utilizados para describir la invención en el presente documento.

El término "alquilo C₁-C₁₂" significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, n-hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo o dodecilo.

El término "alquilo C₁-C₆" significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, n-hexilo, isohexilo (un resto alquilo C₁-C₆ de sustituyentes que contiene el resto alquilo C₁-C₆ mencionado en la memoria descriptiva tiene el mismo significado).

El término "alquenilo C₂-C₆" significa un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo (un resto alquenilo C₂-C₆ de sustituyentes que contiene el resto alquenilo C₂-C₆ mencionado en la memoria descriptiva tiene el mismo significado).

El término "alquenilo C₃-C₆" significa un grupo alquenilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo (un resto alquenilo C₃-C₆ de sustituyentes que contiene un resto alquenilo C₃-C₆ mencionado en la memoria descriptiva tiene el mismo significado).

El término "alquinilo C₂-C₆" significa un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo (un resto alquinilo C₂-C₆ de sustituyentes que contiene un resto alquinilo C₂-C₆ mencionado en la memoria descriptiva tiene el mismo significado).

El término "alquinilo C₃-C₆" significa un grupo alquinilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo (un resto alquinilo C₃-C₆ de sustituyentes que contiene un resto alquinilo C₃-C₆ mencionado en la memoria descriptiva tiene el mismo significado).

El término "cicloalquilo C₃-C₇" significa cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo (un resto cicloalquilo C₃-C₇ de sustituyentes que contiene un resto cicloalquilo C₃-C₇ mencionado en la memoria descriptiva tiene el mismo significado).

El término "cicloalquenilo C₃-C₇" significa un grupo cicloalquenilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo (un resto cicloalquenilo C₃-C₇ de sustituyentes que contiene un resto cicloalquenilo C₃-C₇ mencionado en la memoria descriptiva tiene el mismo significado).

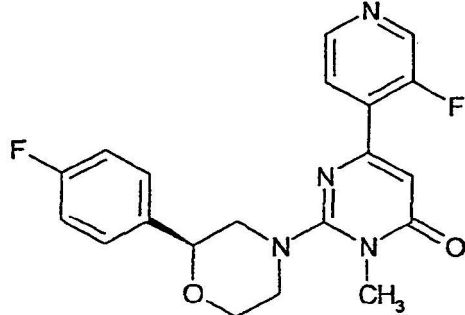
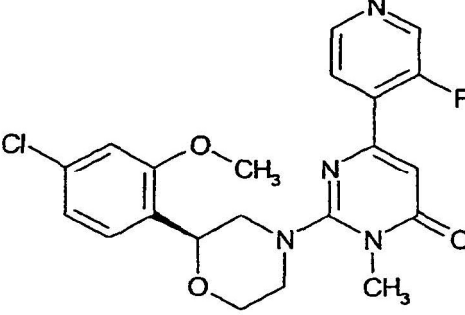
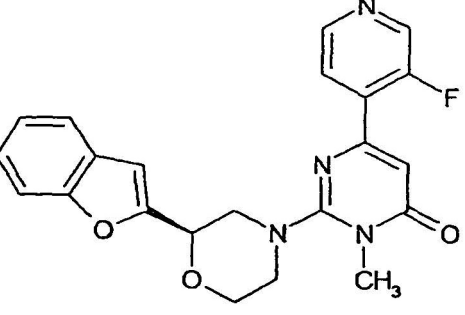
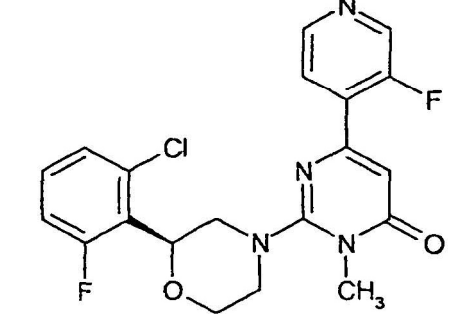
El término "arilo C₆-C₁₀" significa un grupo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono derivado de, por ejemplo, benceno, naftaleno, indano, indeno, tetrahidronaftaleno (un resto arilo C₆-C₁₀ de sustituyentes que contiene un resto arilo C₆-C₁₀ mencionado en la memoria descriptiva tiene el mismo significado). La posición de los enlaces en el ciclo no está limitada.

El término "heterociclo" significa un grupo cíclico derivado de, por ejemplo, furano, dihidrofurano, tetrahydrofurano, pirano, dihidropirano, tetrahydropirano, benzofurano, dihydrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, isocromano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, triazol, tetrazol, piridina, óxido de piridina, piperidina, pirazina, piperazina, pirimidina, piridazina, indol, indolina, isoindol, isoindolina, indazol, bencimidazol, benzotriazol, tetrahydroisoquinolina, benzotiazolinona, benzoxazolinona, purina, quinolizina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, oxazol, oxazolidina, isoxazol, isoxazolidina, oxadiazol, tiazol, benzotiazol, tiazilidina, isotiazol, isotiazolidina, benzodioxol, dioxano, benzodioxano, dítiano, morfolina, tiomorfolina, ftalimida homopiperidinilo, homopiperazinilo (un resto heterociclo de sustituyentes que contiene un resto heterociclo mencionado en la memoria descriptiva tiene el mismo significado). La posición de los enlaces en el ciclo no está limitada.

El término "halógeno" significa cloro, bromo, flúor o yodo.

- En la memoria descriptiva, cuando se define un grupo funcional como "que puede estar sustituido", el número de sustituyentes así como sus tipos y posiciones de sustitución no están particularmente limitados, y cuando están presentes dos o más sustituyentes, pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos del sustituyente incluyen, por ejemplo,
- 5 un alquilo C₁-C₆, un alqueno C₂-C₆, un alquino C₂-C₆, un cicloalquilo C₃-C₇, un cicloalqueno C₃-C₇, un arilo C₆-C₁₀, un heterociclo, un alquil C₁-C₆ oxi, un alqueno C₃-C₆ oxi, un alquino C₃-C₆ oxi, un cicloalquil C₃-C₇ oxi, un cicloalqueno C₃-C₇ oxi, un aril C₆-C₁₀ oxi, un heterocicloxi, un grupo halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, un alquil C₁-C₆ carbonilo, un alqueno C₂-C₆ carbonilo, un alquino C₂-C₆ carbonilo, un cicloalquil C₃-C₇ carbonilo, un cicloalqueno C₃-C₇ carbonilo, un aril C₆-C₁₀ carbonilo, un heterociclocarbonilo, un alquil C₁-C₆ sulfonilo, un alqueno C₂-C₆ sulfonilo, un alquino C₂-C₆ sulfonilo, un cicloalquil C₃-C₇ sulfonilo, un cicloalqueno C₃-C₇ sulfonilo, un aril C₆-C₁₀ sulfonilo, un heterociclosulfonilo, un alquil C₁-C₆ oxicarbonilo, un alqueno C₃-C₆ oxicarbonilo, un alquino C₃-C₆ oxicarbonilo, un cicloalquil C₃-C₇ oxicarbonilo, un cicloalqueno C₃-C₇ oxicarbonilo, un aril C₆-C₁₀ oxicarbonilo, un heterociclocarbonilo, amino, un alquil C₁-C₆ amino, un alqueno C₂-C₆ amino, un alquino C₂-C₆ amino, un cicloalquil C₃-C₇ amino, un cicloalqueno C₃-C₇ amino, un aril C₆-C₁₀ amino, un heterociclo-amino, un N,N-dialquil C₁-C₆ amino, aminocarbonilo, un alquil C₁-C₆ aminocarbonilo, un alqueno C₃-C₆ aminocarbonilo, un alquino C₃-C₆ aminocarbonilo, un cicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo, un cicloalqueno C₃-C₇ aminocarbonilo, un aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo, un heterociclo-aminocarbonilo, un N,N-dialquil C₁-C₆ aminocarbonilo. En los anteriores sustituyentes, cada término expresado por "alquil C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₆, alquino C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₇, cicloalqueno C₃-C₇, aril C₆-C₁₀, heterociclo" representa el mismo significado que se definió anteriormente. Estos sustituyentes también están sustituidos por los sustituyentes descritos anteriormente.
- 10
- 15
- 20 La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I) mencionada anteriormente puede incluir la sal con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y la sal con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico.
- 25 Además del compuesto representado por la anteriormente mencionada fórmula (I), sus isómeros ópticamente activos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos e hidratos también entran en el ámbito de la presente invención. El compuesto representado por la fórmula (I) puede tener uno o más átomos de carbono asimétricos. En cuanto a la estereoquímica de tales átomos de carbono asimétricos, pueden estar independientemente en la configuración (R) y (S), y el derivado de pirimidona puede existir como estereoisómeros tales como isómeros ópticos o diastereoisómeros. Cualquiera de los estereoisómeros de forma pura, las mezclas de
- 30 estereoisómeros y los racematos están incluidos en el ámbito de la presente invención.
- En las tablas que se presentan a continuación se muestran ejemplos de compuestos de preferencia de la presente invención.
- Los compuestos N° 2, 39, 53, 54, 56, 59, 60-63, 65, 72, 74, 76, 83, 94-97, 104-109, 114, 117, 122-132, 140-142, 152-154, 164-196, 203, 2,07, 208, 247-279, 281, 282, 293, 303, 308, 309 323-330, 333, 351 y 358-364 fueron
- 35 retirados en las tablas 1 y 2.

TABLA 1

Compuesto N°	ESTRUCTURA
1	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC(=CC=C2F)N=C2N(C)C(=O)N2)C3CCOCC3c4ccc(F)cc4</chem>
3	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC(=CC=C2F)N=C2)C3CCOCC3c4ccc(OC)c(Cl)c4</chem>
4	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC(=CC=C2F)N=C2)C3CCOCC3c4c5ccccc5o4</chem>
5	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC(=CC=C2F)N=C2)C3CCOCC3c4cc(Cl)c(F)cc4</chem>

5

10

15

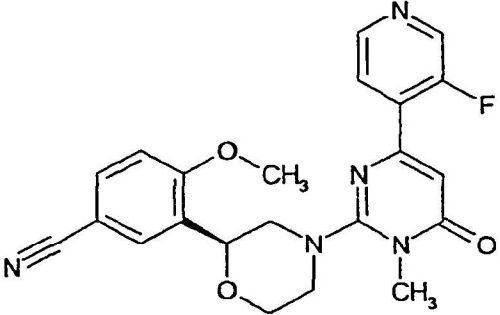
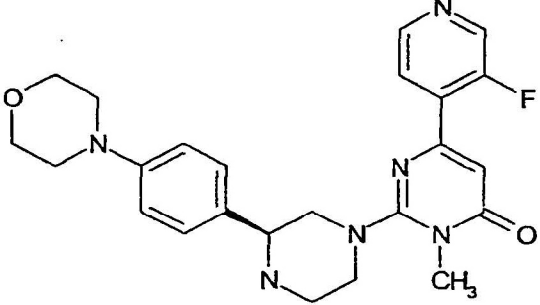
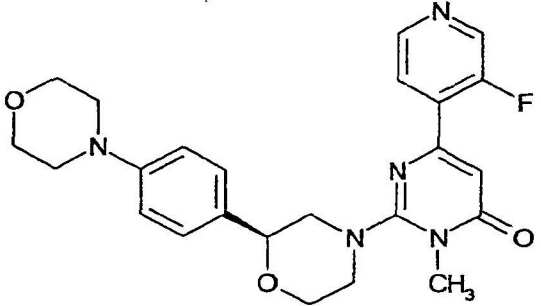
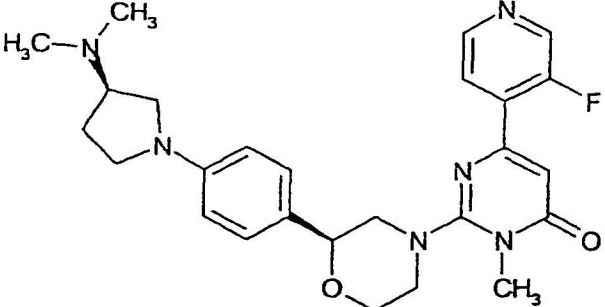
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
6	
7	
8	
9	

5

10

15

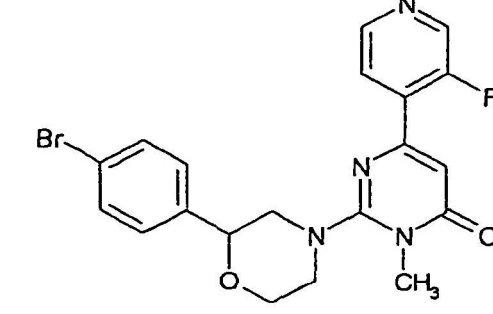
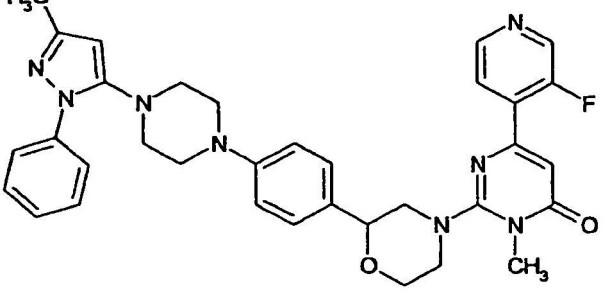
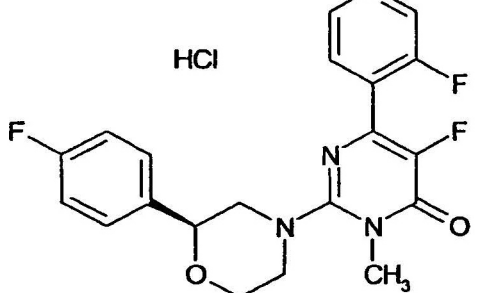
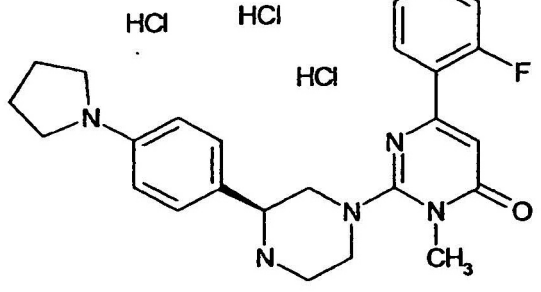
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
10	 <chem>CN1C=NC(=C1C(=O)N2C=CC=C2F)N3CCN(C3)c4ccc(Br)cc4</chem>
11	 <chem>CN1C=NC(=C1C(=O)N2C=CC=C2F)N3CCN(C3)c4ccc(N5C(=CN(C5)c6ccccc6)C)cc4</chem>
12	 <chem>CN1C=NC(=C1C(=O)N2C=CC=C2F)N3CCN(C3)c4ccc(F)cc4</chem> <p>HCl</p>
13	 <chem>CN1C=NC(=C1C(=O)N2C=CC=C2F)N3CCN(C3)c4ccc(N5CCCN5)cc4</chem> <p>HCl HCl HCl</p>

5

10

15

20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
5 14	
10 15	
15 16	
25 17	
30 35 18	

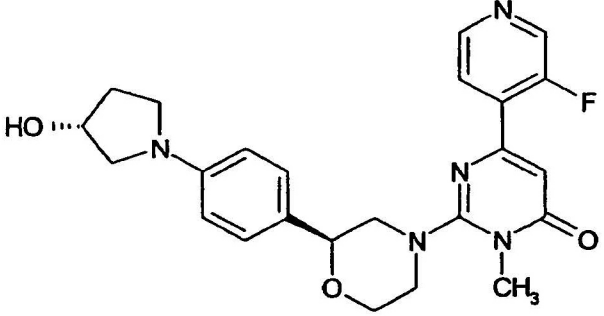
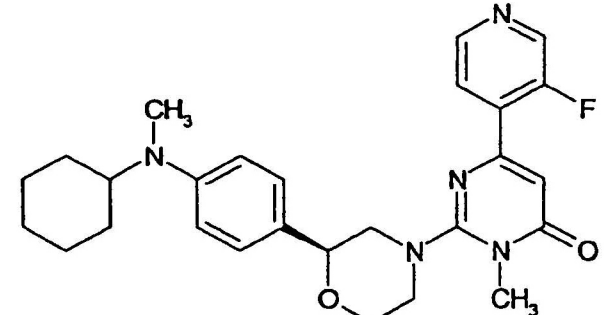
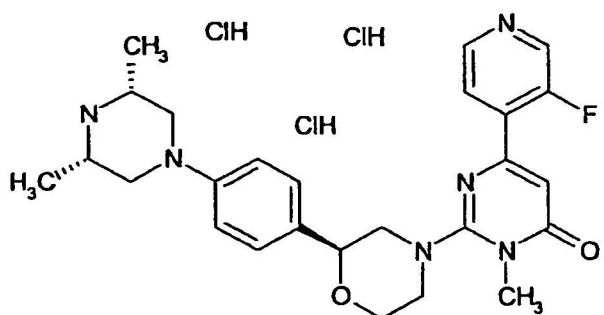
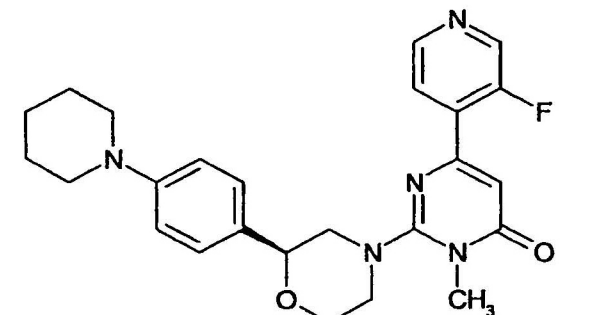
(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
5 19	
10 20	
15 21	
20 22	
25 30 35 23	

(continuación)

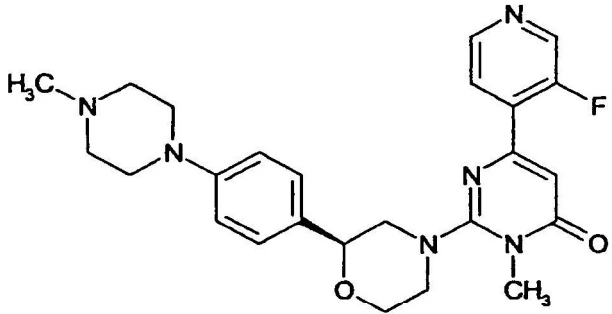
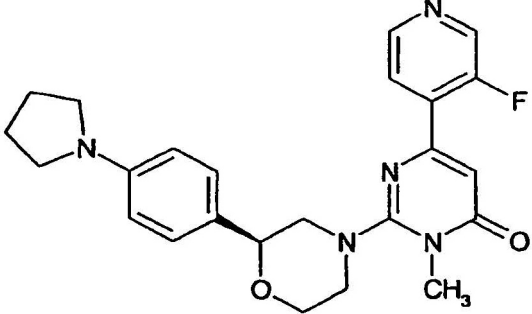
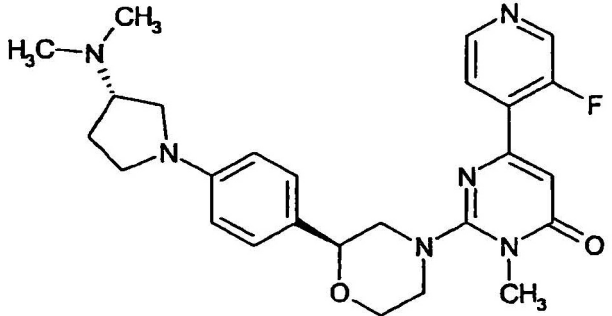
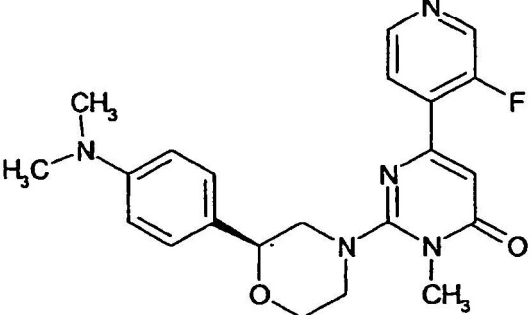
Compuesto N°	ESTRUCTURA
5 24	
10 15 25	
20 26	
25 27	
30 35 28	

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
5 29	
15 30	
20 31	
25 30 32	

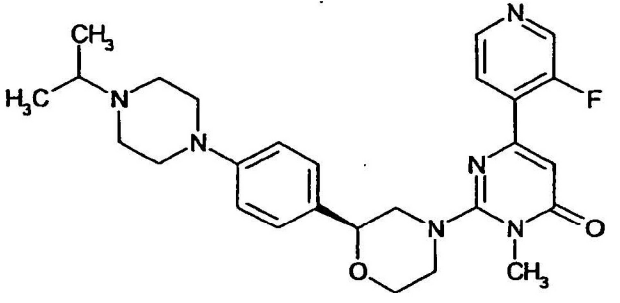
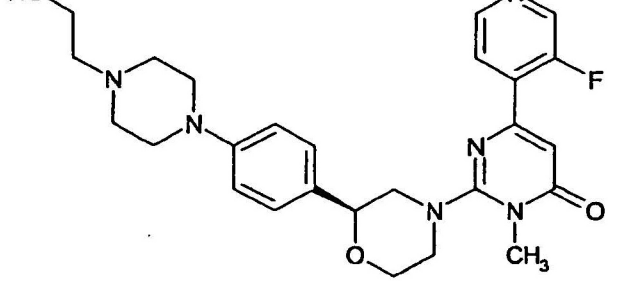
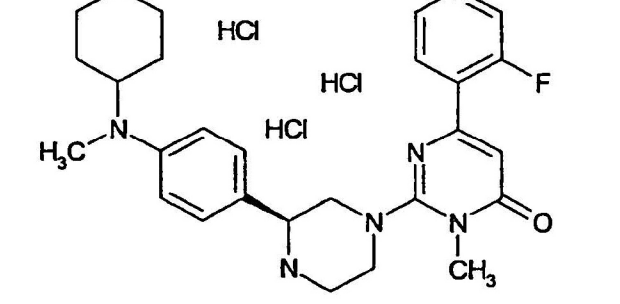
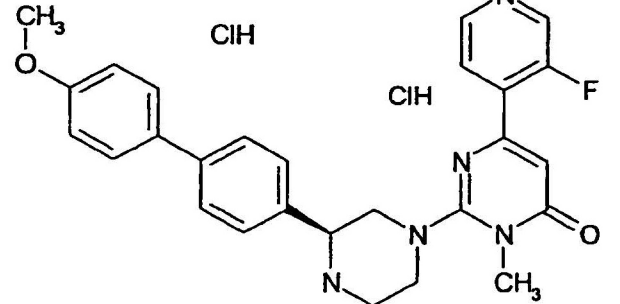
35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
5 33	 <chem>CN1CCN(C1)c2ccc(cc2)C3CCN(C3)c4nc5c(nc(=O)n4C)c6cc(F)cn6</chem>
10 34	 <chem>CN1CCN(C1)c2ccc(cc2)C3CCN(C3)c4nc5c(nc(=O)n4)c6cc(F)cn6</chem>
15 20 35	 <chem>CN(C)C1CCN(C1)c2ccc(cc2)C3CCN(C3)c4nc5c(nc(=O)n4C)c6cc(F)cn6</chem>
25 30 36	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)C2CCN(C2)c3nc4c(nc(=O)n3C)c5cc(F)cn5</chem>

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
37	
38	
40	
41	

5

10

15

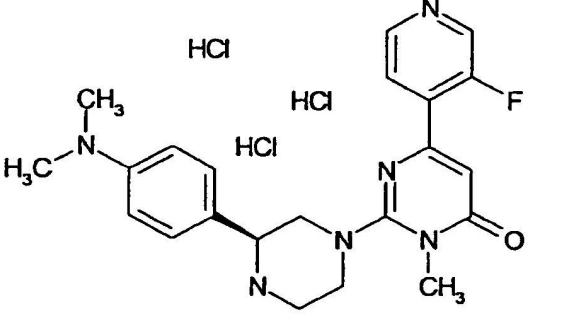
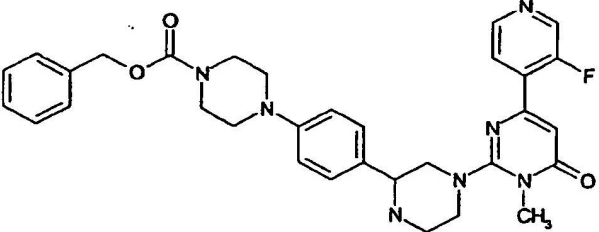
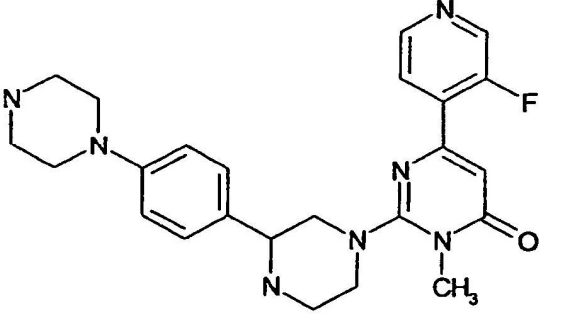
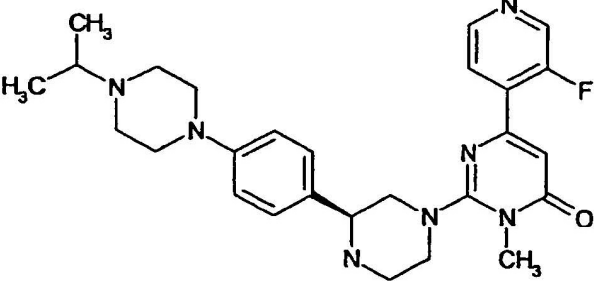
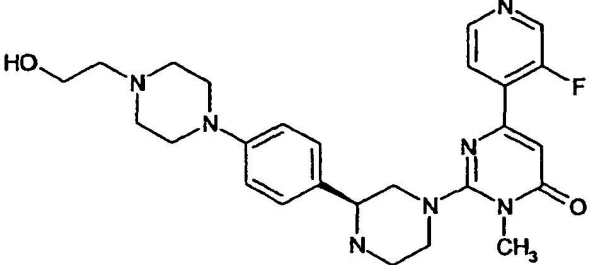
20

25

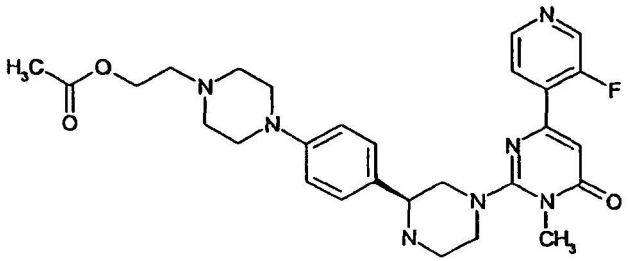
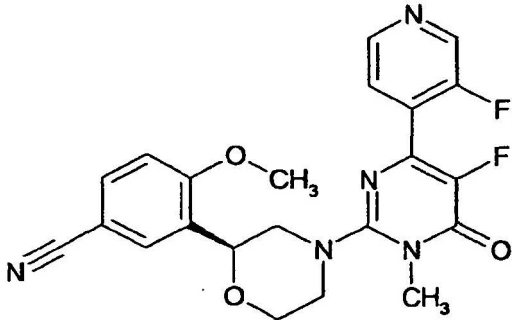
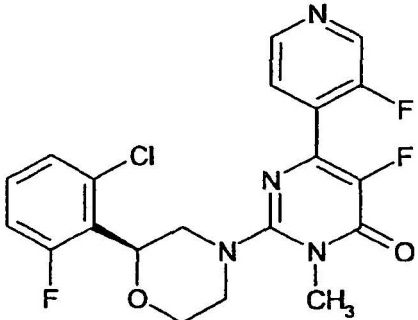
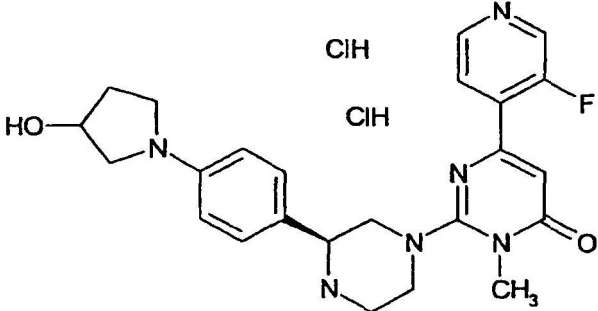
30

35

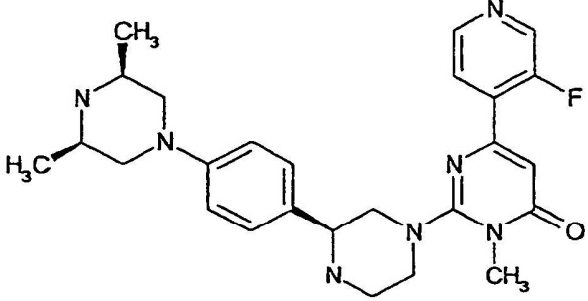
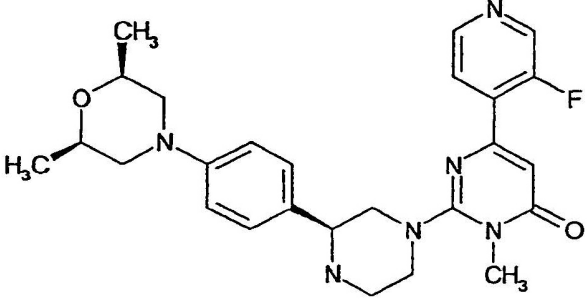
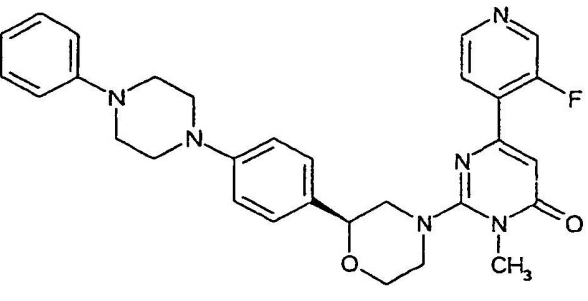
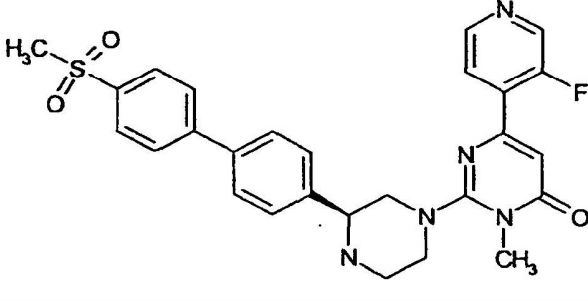
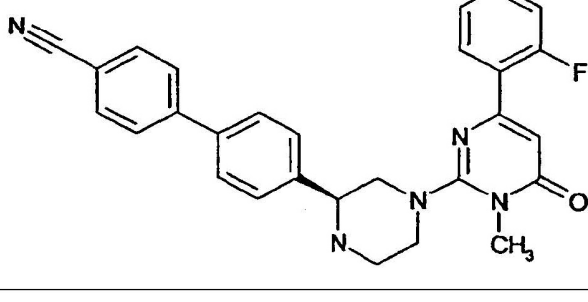
(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
42	 <p>Chemical structure of compound 42: A piperazine ring is substituted at the 1-position with a 4-(dimethylamino)phenyl group and at the 4-position with a 2-(4-fluoropyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyridin-3(1H)-one moiety. Three HCl molecules are shown as counterions.</p>
43	 <p>Chemical structure of compound 43: A piperazine ring is substituted at the 1-position with a benzyl carbamate group and at the 4-position with a 2-(4-fluoropyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyridin-3(1H)-one moiety.</p>
44	 <p>Chemical structure of compound 44: A piperazine ring is substituted at the 1-position with a 4-(piperazin-1-yl)phenyl group and at the 4-position with a 2-(4-fluoropyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyridin-3(1H)-one moiety.</p>
45	 <p>Chemical structure of compound 45: A piperazine ring is substituted at the 1-position with a 2-methylpropyl group and at the 4-position with a 2-(4-fluoropyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyridin-3(1H)-one moiety.</p>
46	 <p>Chemical structure of compound 46: A piperazine ring is substituted at the 1-position with a 2-hydroxyethyl group and at the 4-position with a 2-(4-fluoropyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyridin-3(1H)-one moiety.</p>

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
5 47	
10 15 48	
20 49	
25 30 50	

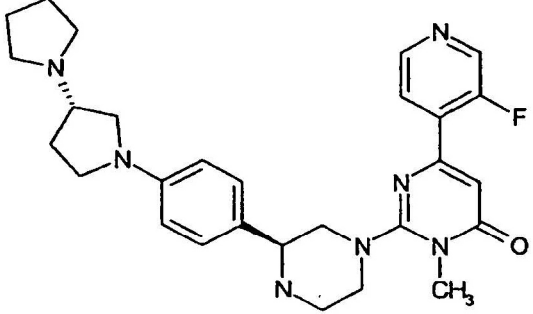
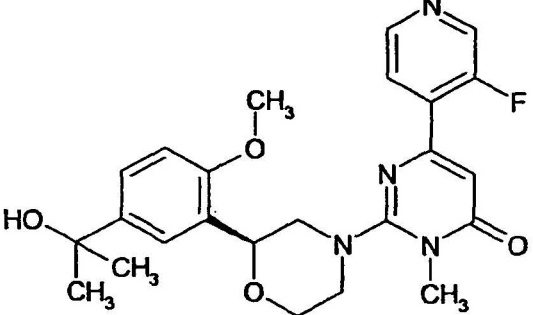
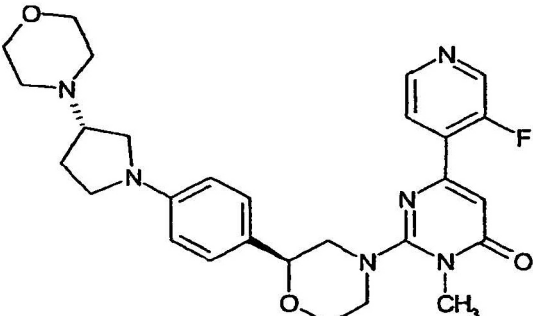
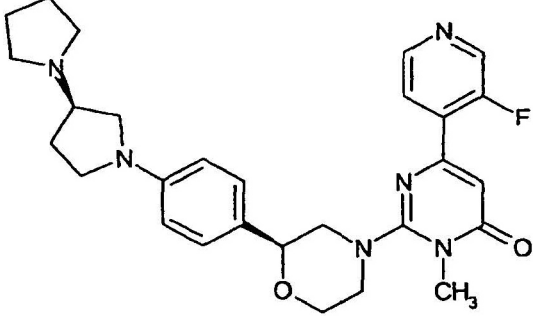
(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
51	
52	
55	
57	
58	

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
5 64	
10 66	
15 67	
20 68	
25 30 35 69	

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
70	
71	
73	
75	

5

10

15

20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
77	<chem>CC1=NC(=O)C=C(N1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3N4C(=O)NCC4)c5ccccc5N6C(=O)NCC6</chem>
78	<chem>CC1=NC(=O)C=C(N1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3N4C#NCC4)c5ccccc5N6C(=O)NCC6</chem>
79	<chem>CC1=NC(=O)C=C(N1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3N4C5CCCCC5N4)c6ccccc6N7C(=O)NCC7</chem>
80	<chem>CC1=NC(=O)C=C(N1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3N4C5CCCCC5N4)c6ccccc6N7C(=O)NCC7</chem>

5

10

15

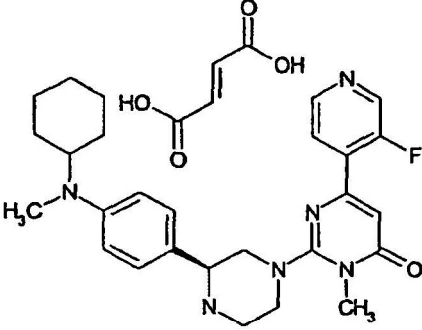
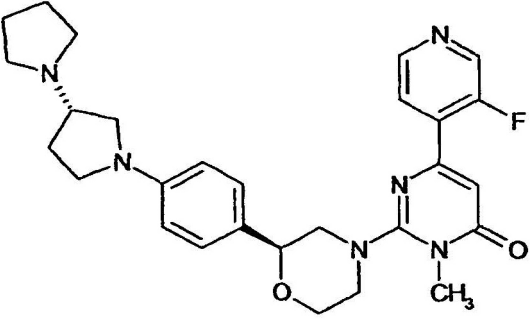
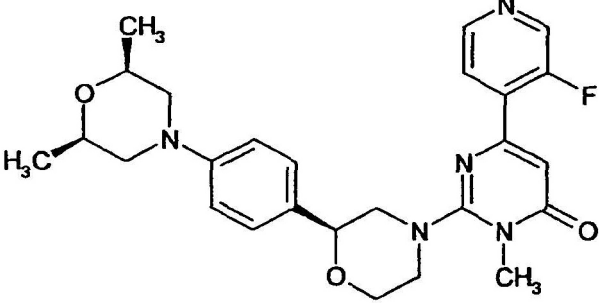
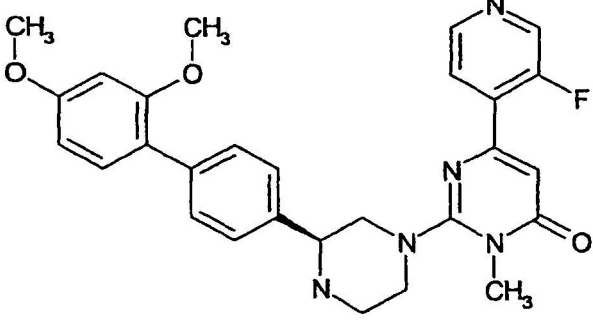
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
81	
82	
84	
85	

5

10

15

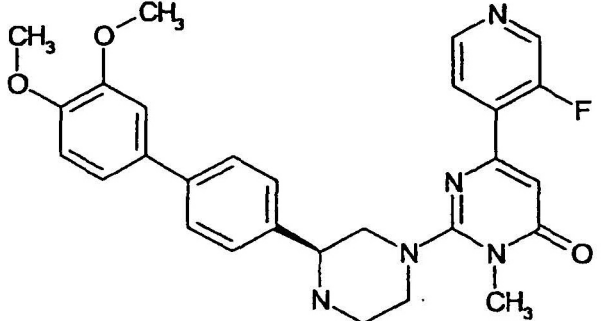
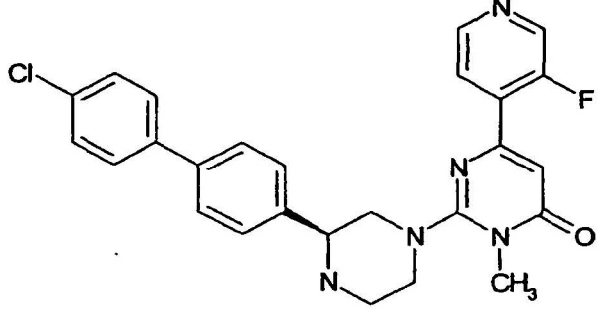
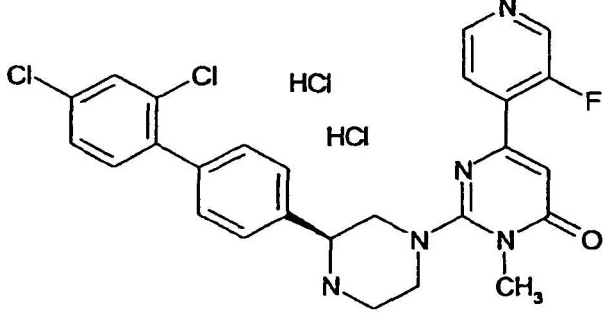
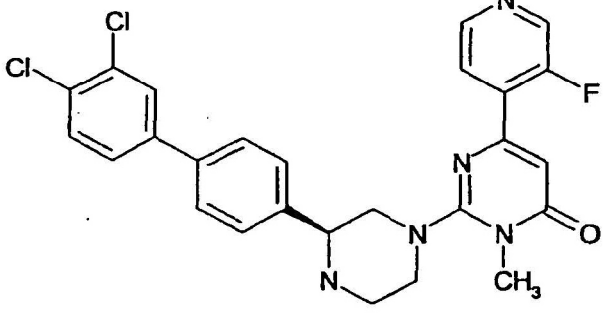
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
86	 <chem>COC1=CC=C(OC)C=C1c2ccc(cc2)N3CCN(CC3)c4c(=O)n(C)c5cnc(F)c5n4</chem>
87	 <chem>Clc1ccc(cc1)c2ccc(cc2)N3CCN(CC3)c4c(=O)n(C)c5cnc(F)c5n4</chem>
88	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1c2ccc(cc2)N3CCN(CC3)c4c(=O)n(C)c5cnc(F)c5n4.Cl.Cl</chem>
89	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1c2ccc(cc2)N3CCN(CC3)c4c(=O)n(C)c5cnc(F)c5n4</chem>

5

10

15

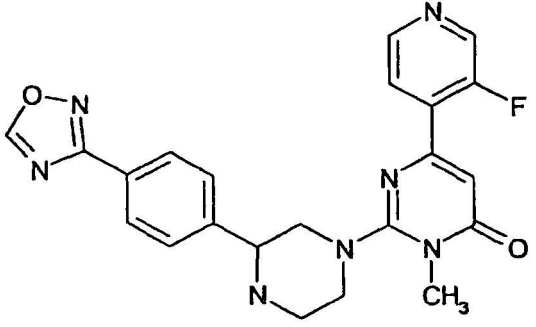
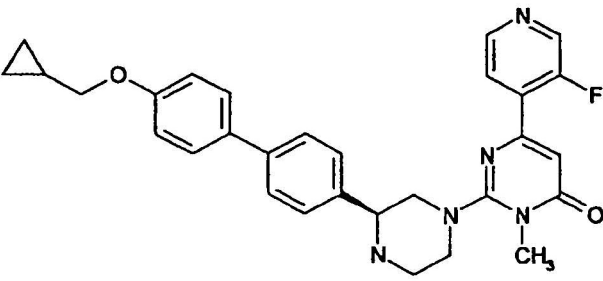
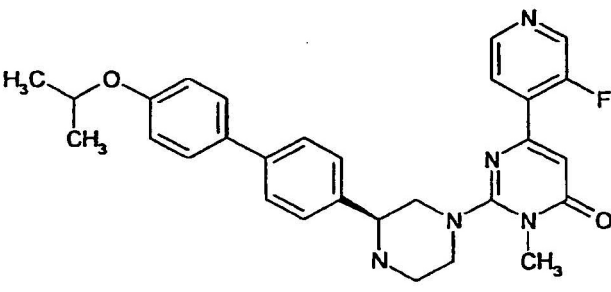
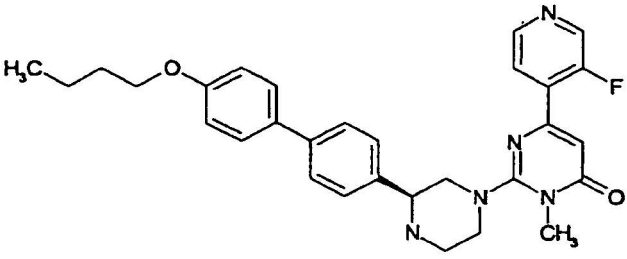
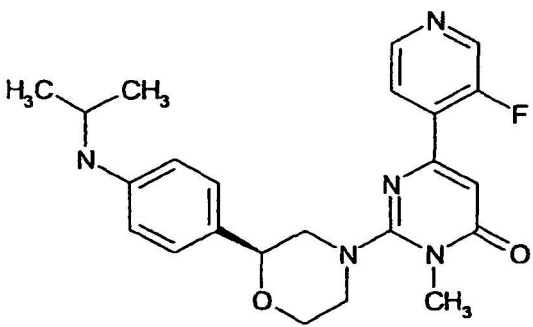
20

25

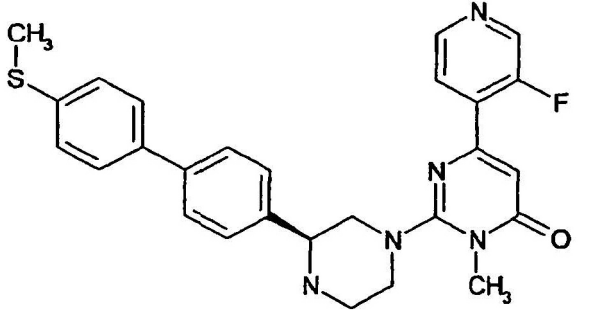
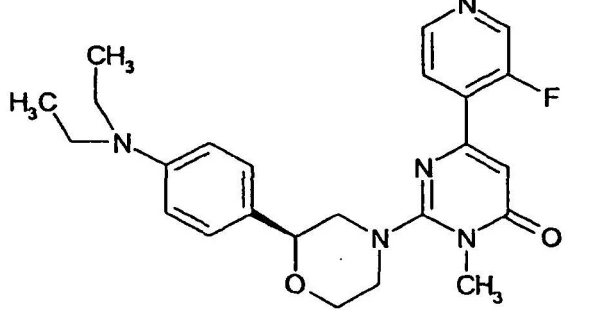
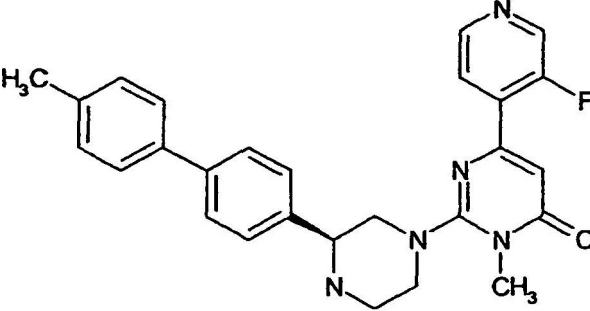
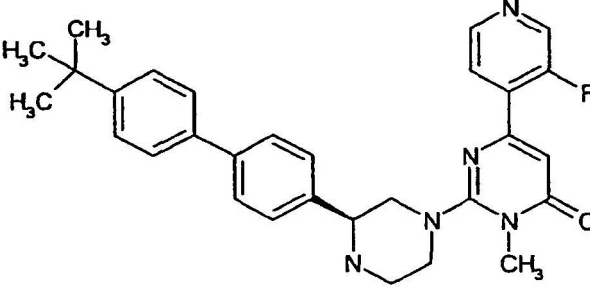
30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
5 90	
10 91	
15 20 92	
25 93	
30 35 98	

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
99	 <chem>CN1CCN(C1c2ccc(S)cc2)c3nc(=O)c4c(n3)c5cc(F)cn5</chem>
100	 <chem>CN(C)CN1CCOC1c2ccc(N(C)C)cc2)c3nc(=O)c4c(n3)c5cc(F)cn5</chem>
101	 <chem>CN1CCN(C1c2ccc(cc2)-c3ccc(C)cc3)c4nc(=O)c5c(n4)c6cc(F)cn6</chem>
102	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)N2CCN(C2)c3nc(=O)c4c(n3)c5cc(F)cn5</chem>

5

10

15

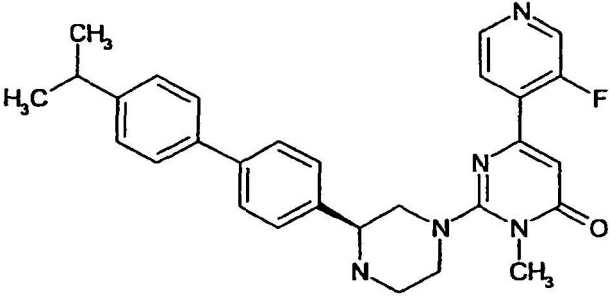
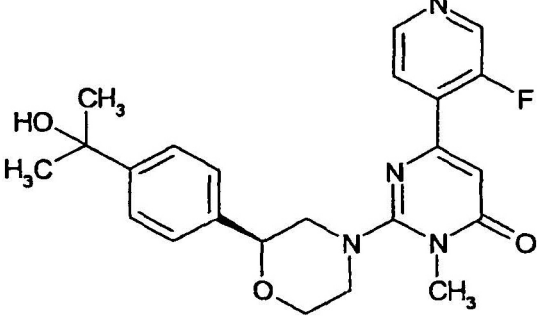
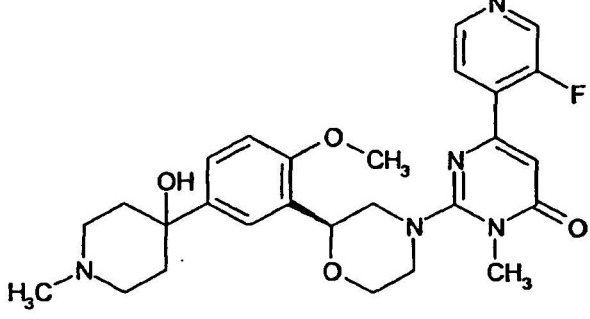
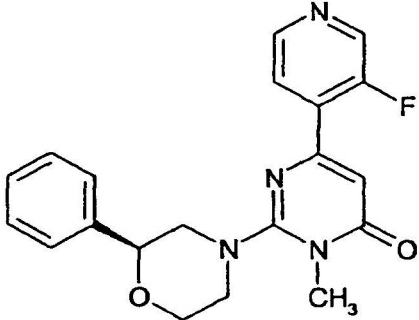
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
103	 <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)N3CCN(C3)C4=CN(C(=O)N4C)C5=CC=C(N5)F</chem>
110	 <chem>CC(C)(O)C1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)O3CCN(C3)C4=CN(C(=O)N4C)C5=CC=C(N5)F</chem>
111	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C3(O)C4=CC=C(C=C4)OC5=CC=C(N5)C6=CN(C(=O)N6C)C7=CC=C(N7)F</chem>
112	 <chem>C1=CC=CC=C1C2=CC=C(C=C2)O3CCN(C3)C4=CN(C(=O)N4C)C5=CC=C(N5)F</chem>

5

10

15

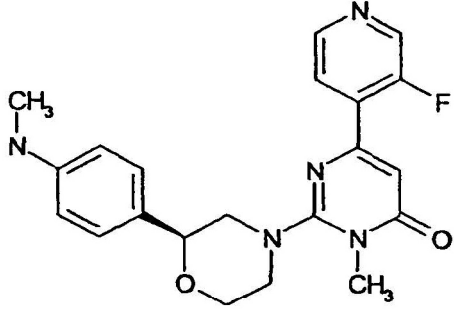
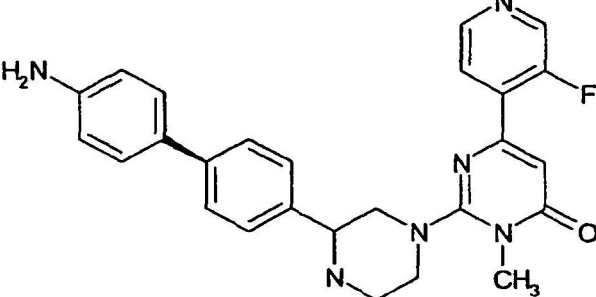
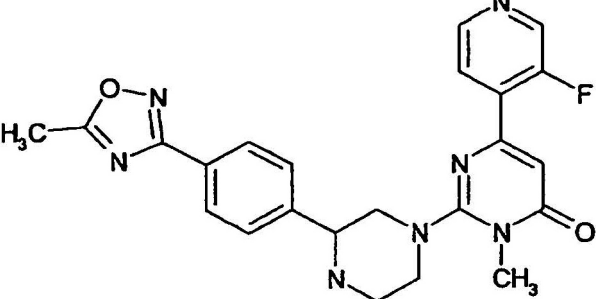
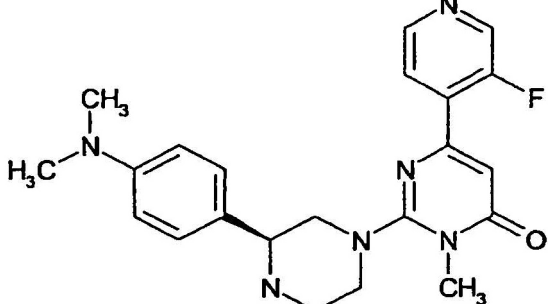
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
113	 <chem>CN(C)c1ccc(cc1)C2CCN(C2)c3cnc(=O)c4c3nc5ccc(F)cn5</chem>
115	 <chem>Nc1ccc(cc1)C2CCN(C2)c3cnc(=O)c4c3nc5ccc(F)cn5</chem>
116	 <chem>Cc1nc2ocn2n1-c3ccc(cc3)C4CCN(C4)c5cnc(=O)c6c5nc7ccc(F)cn7</chem>
118	 <chem>CN(C)c1ccc(cc1)C2CCN(C2)c3cnc(=O)c4c3nc5ccc(F)cn5</chem>

5

10

15

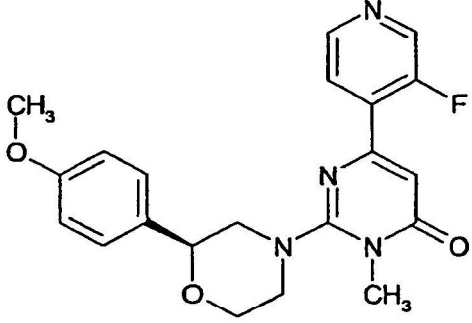
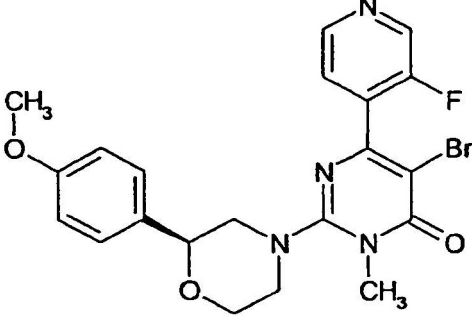
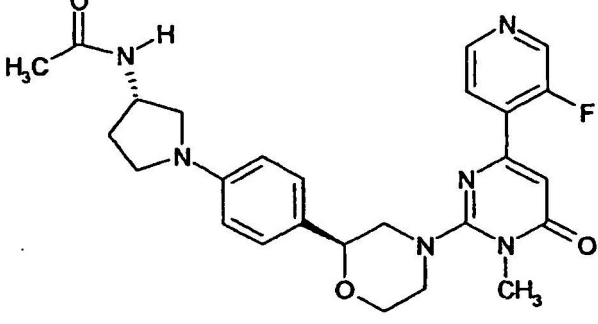
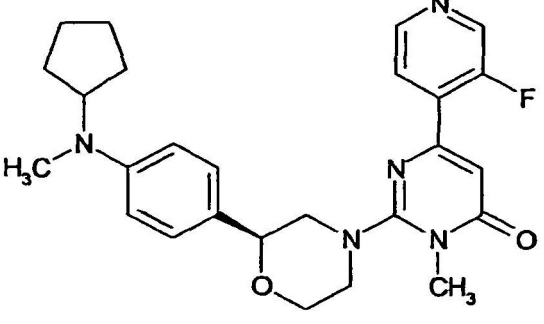
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
119	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2CCN(C2)C3=C(N(C)C)C(=O)N=C3C4=CC=CC=N4F</chem>
120	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2CCN(C2)C3=C(N(C)C)C(=O)N=C3C4=CC=CC=N4FBr</chem>
121	 <chem>CC(=O)N[C@H]1CCCN1c2ccc(cc2)C3CCN(C3)C4=C(N(C)C)C(=O)N=C4C5=CC=CC=N5F</chem>
133	 <chem>CN1CCCN1c2ccc(cc2)C3CCN(C3)C4=C(N(C)C)C(=O)N=C4C5=CC=CC=N5F</chem>

5

10

15

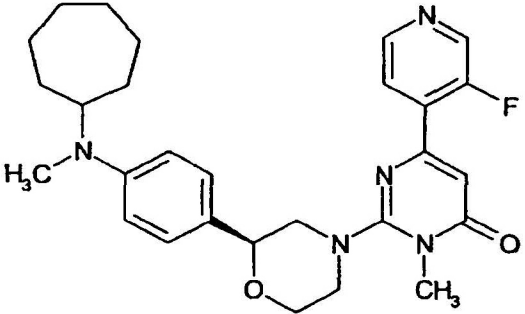
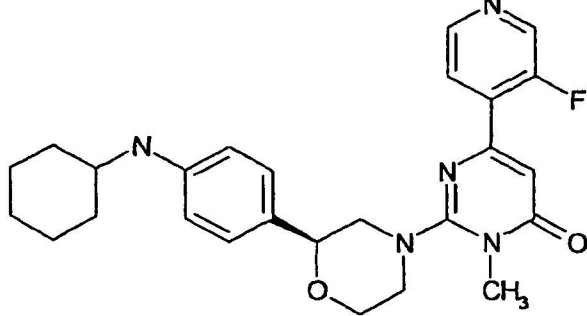
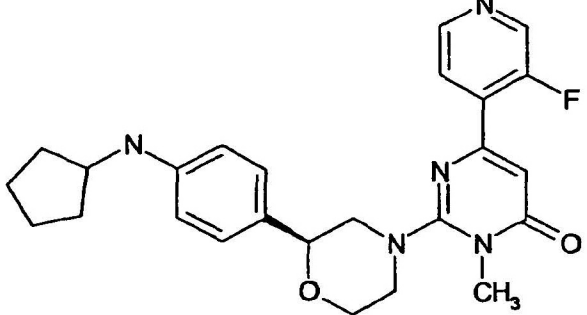
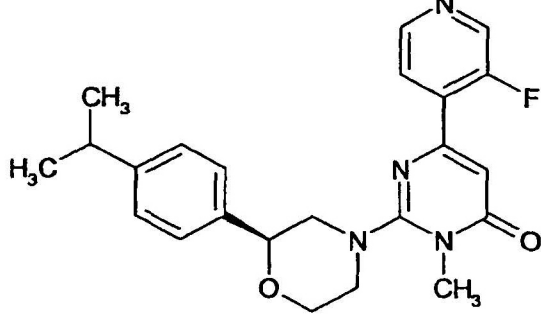
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
134	
135	
136	
137	

5

10

15

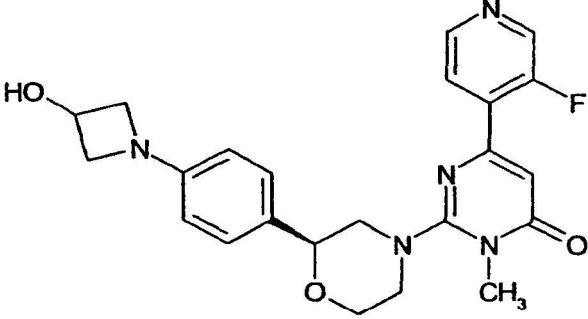
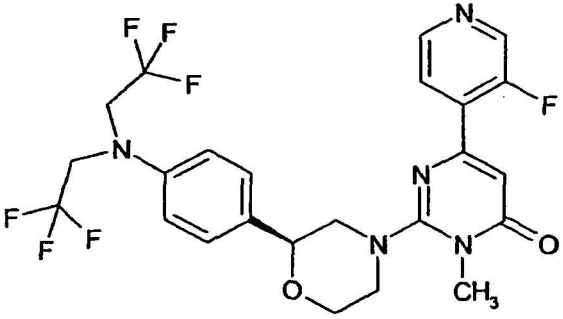
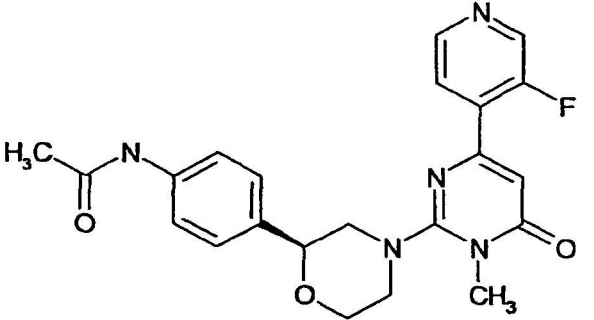
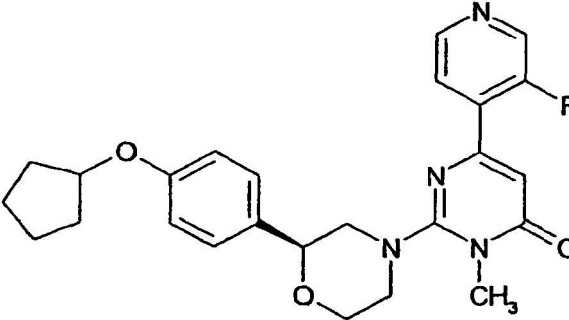
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
138	 <chem>CC1=NC(=C(C=C1)C2=CC=CC=C2N3CCOC3)N(C)C(=O)N=C2C=CC(=C2)C3=CC=CC=C3F</chem>
139	 <chem>CC1=NC(=C(C=C1)C2=CC=CC=C2N3CCOC3)N(C)C(=O)N=C2C=CC(=C2)C3=CC=CC=C3F</chem>
143	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2N3CCOC3)N(C)C(=O)N=C2C=CC(=C2)C3=CC=CC=C3F</chem>
144	 <chem>C1CCOC1)N(C)C(=O)N=C2C=CC(=C2)C3=CC=CC=C3F</chem>

5

10

15

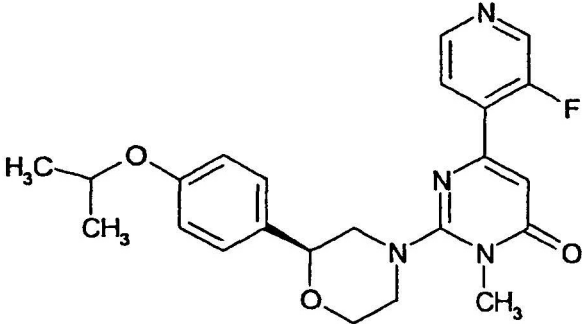
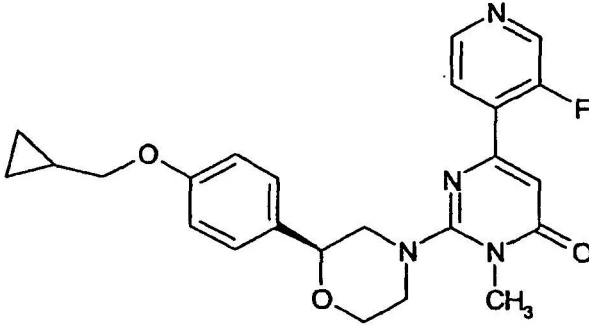
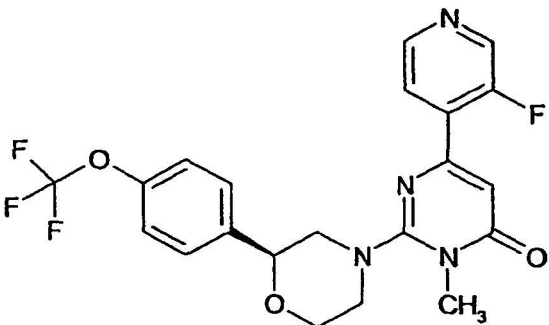
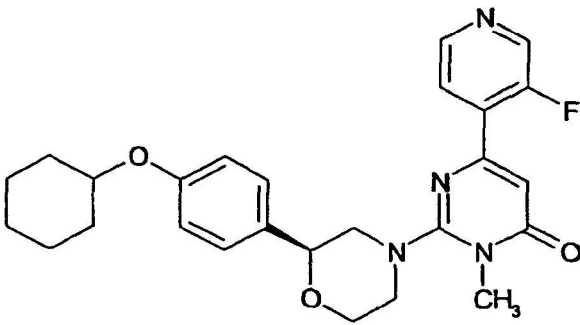
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
145	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1)C2=CN(C)C(=O)N(C2)N3CCOCC3c4ccc(OCC5C)cc4</chem>
146	 <chem>CC1=CN(C)C(=O)N1C2=CN(C)C(=O)N(C2)N3CCOCC3c4ccc(OCC5CC5)cc4</chem>
147	 <chem>CC1=CN(C)C(=O)N1C2=CN(C)C(=O)N(C2)N3CCOCC3c4ccc(OC(F)(F)F)cc4</chem>
148	 <chem>CC1=CN(C)C(=O)N1C2=CN(C)C(=O)N(C2)N3CCOCC3c4ccc(OCC5CCCCC5)cc4</chem>

5

10

15

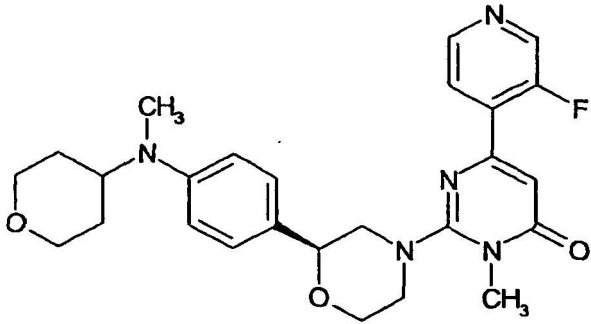
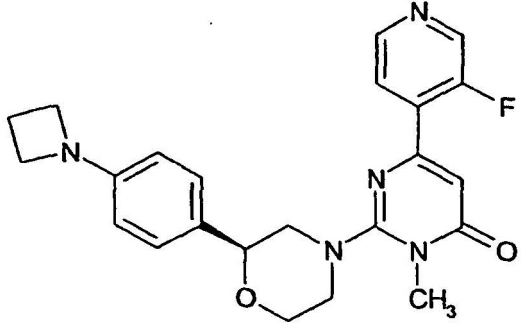
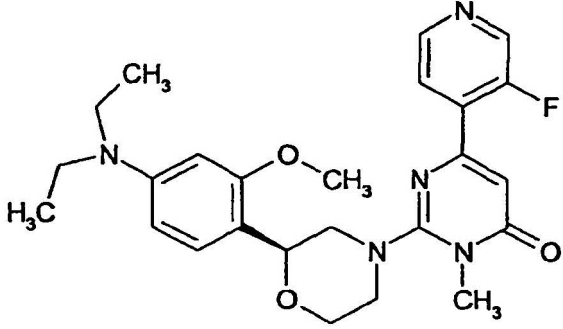
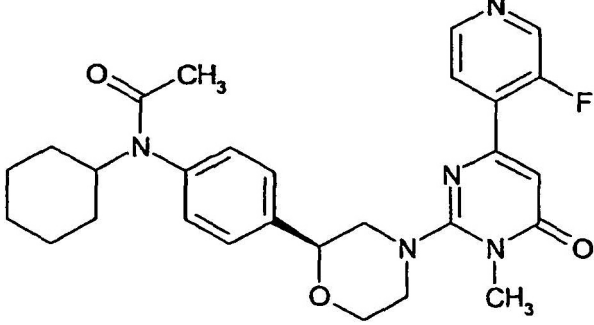
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
149	 <chem>CN1CCCCC1c2ccc(cc2)C3NCCOC3N4C(=O)C=C(C5=CC=CC5F)N4C</chem>
150	 <chem>CN1CCOC1N2C(=O)C=C(C3=CC=CC3F)N2c4ccc(cc4)N5CCCC5</chem>
151	 <chem>CN(C)Cc1ccc(OC)c(c1)C2NCCOC2N3C(=O)C=C(C4=CC=CC4F)N3</chem>
155	 <chem>CC(=O)N(C1CCCCC1)c2ccc(cc2)C3NCCOC3N4C(=O)C=C(C5=CC=CC5F)N4C</chem>

5

10

15

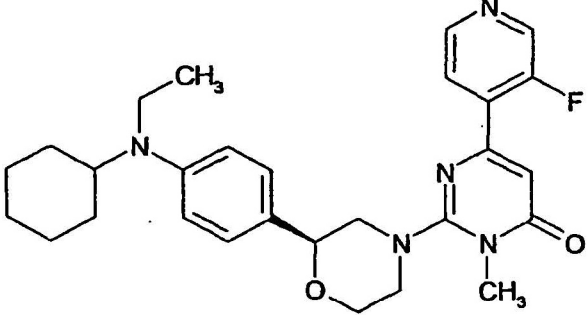
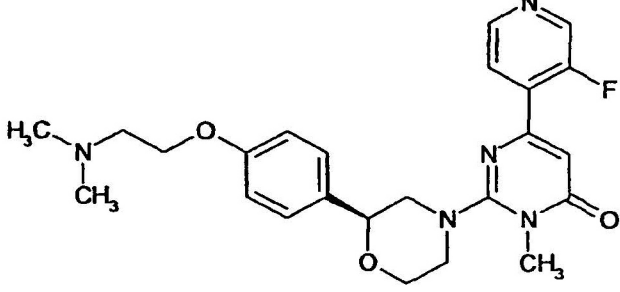
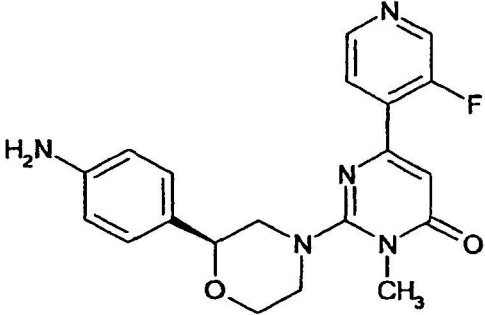
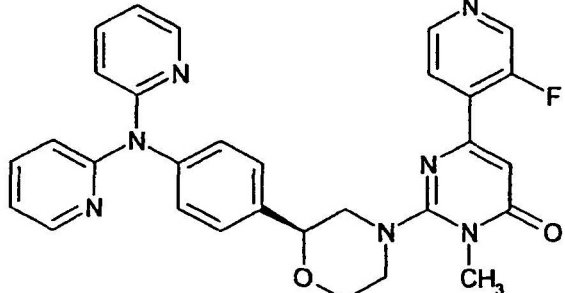
20

25

30

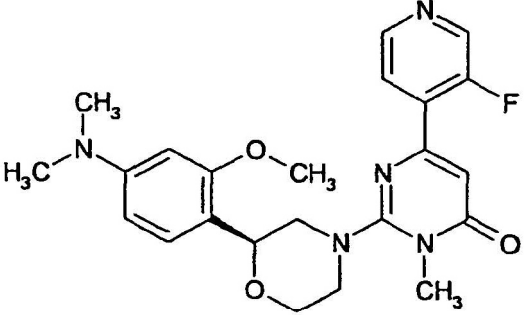
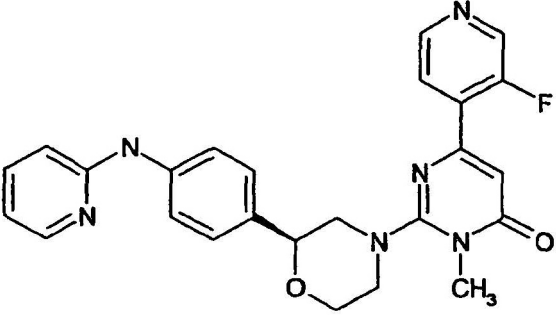
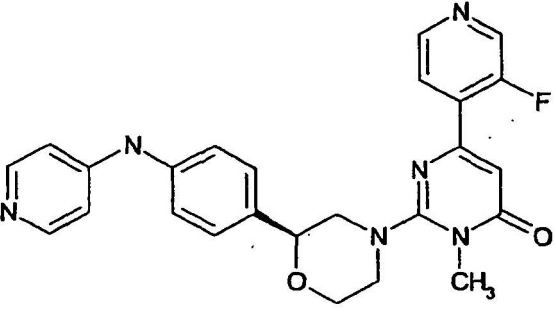
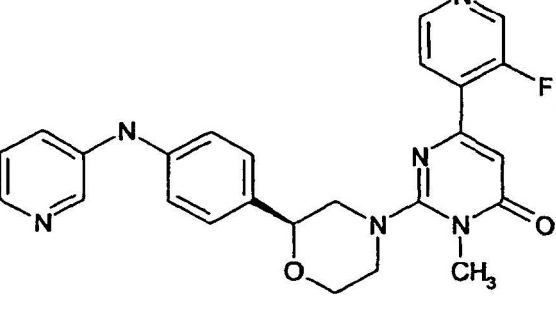
35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
5 156	 <chem>CN1CCOC1c2ccc(cc2)N(C)C3CCCCC3c4cnc(=O)c5cc(F)cn45</chem>
10 157	 <chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)N2CCOC2c3cnc(=O)c4cc(F)cn34</chem>
15 20 158	 <chem>Nc1ccc(cc1)N2CCOC2c3cnc(=O)c4cc(F)cn34</chem>
25 30 159	 <chem>CN1CCOC1c2ccc(cc2)N3C=CN=C3N4C=CC=CN4c5cnc(=O)c6cc(F)cn56</chem>

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
160	
161	
162	
163	

5

10

15

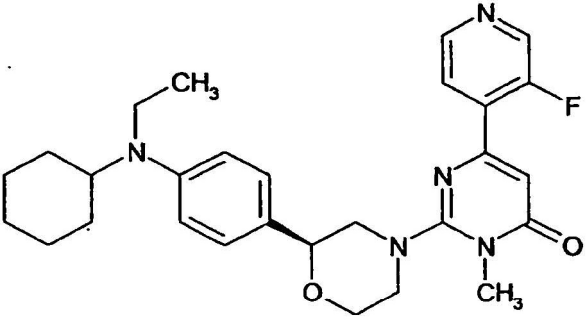
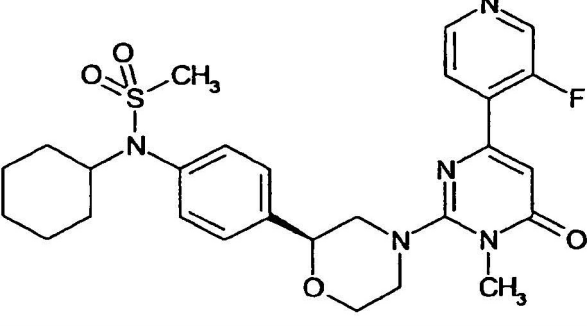
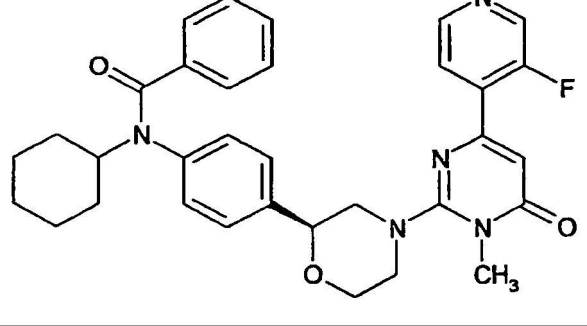
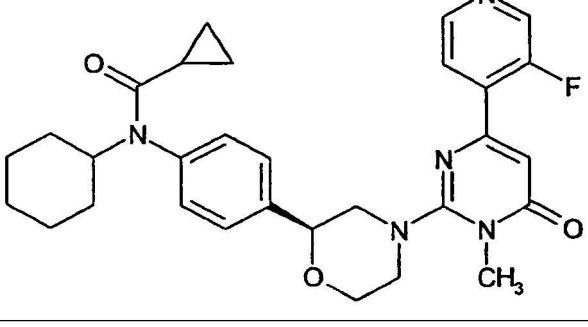
20

25

30

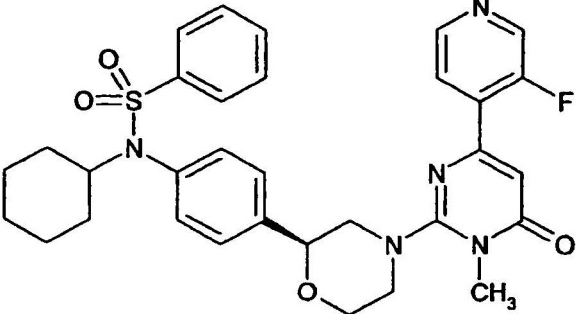
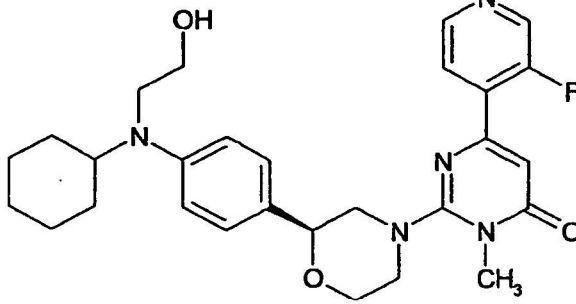
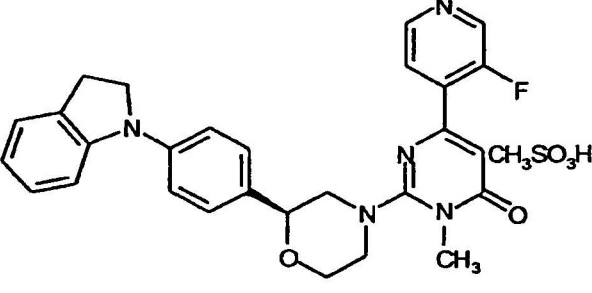
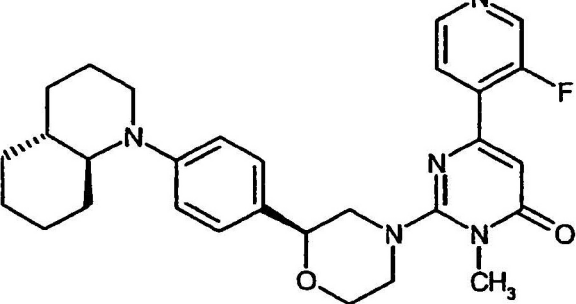
35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
5 197	
10 198	
15 20	199 
25 30	200 

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
201	
202	
204	
205	

5

10

15

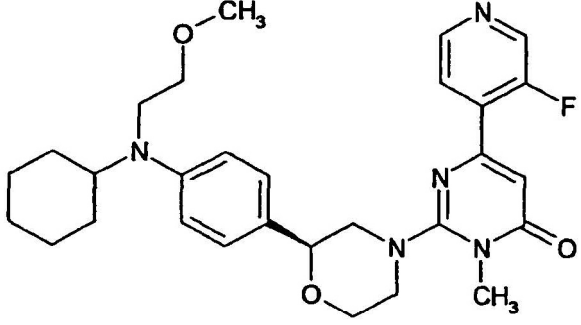
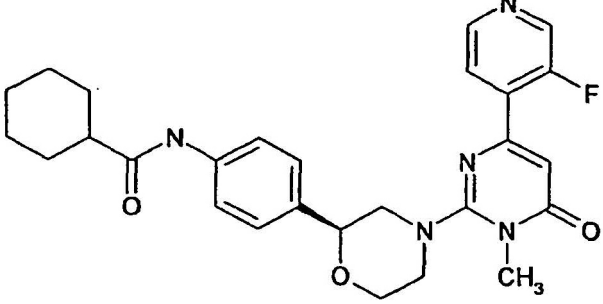
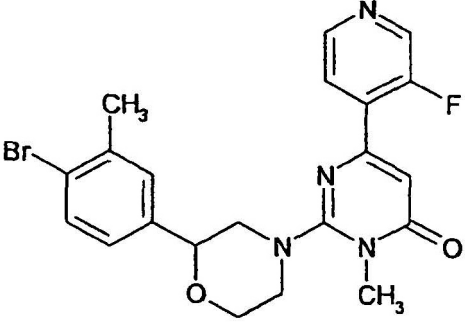
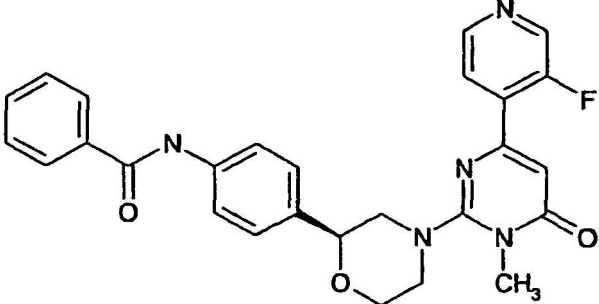
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
206	
209	
210	
211	

5

10

15

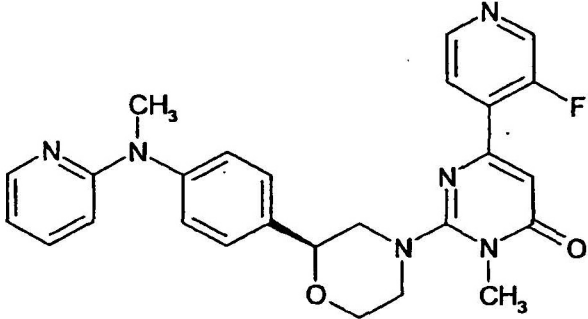
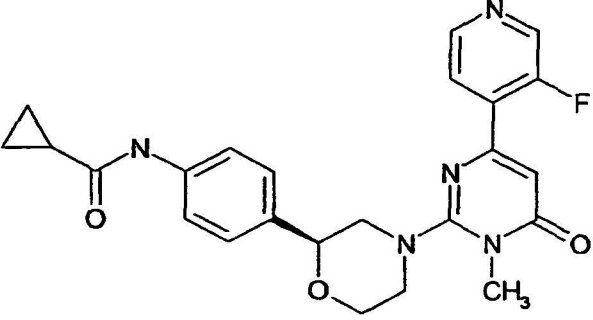
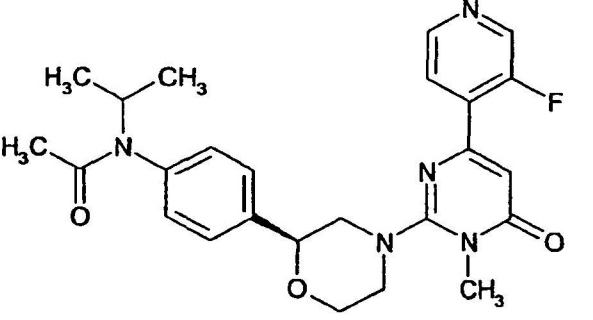
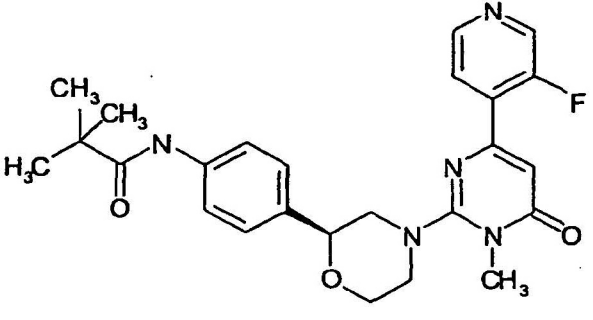
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
212	
213	
214	
215	

5

10

15

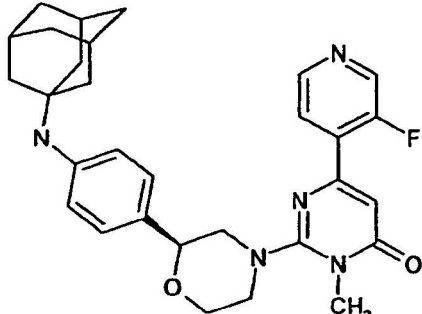
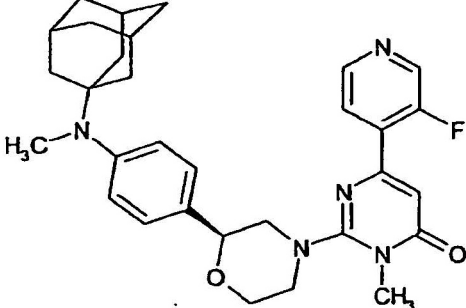
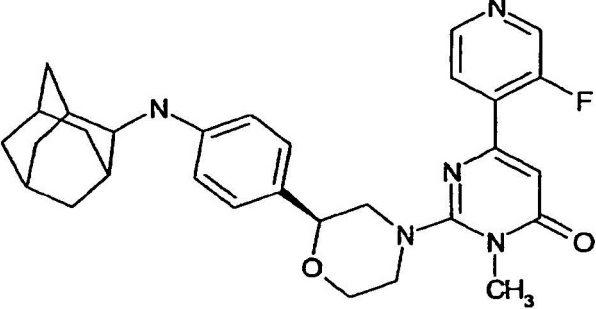
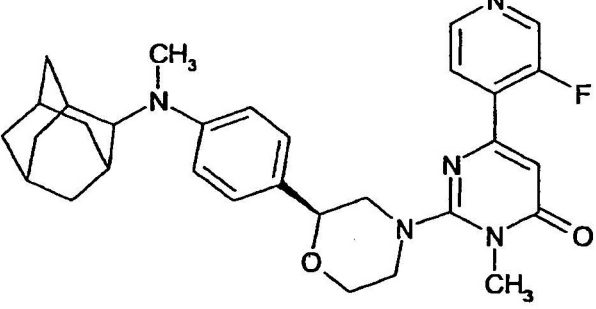
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
216	
217	
218	
219	

5

10

15

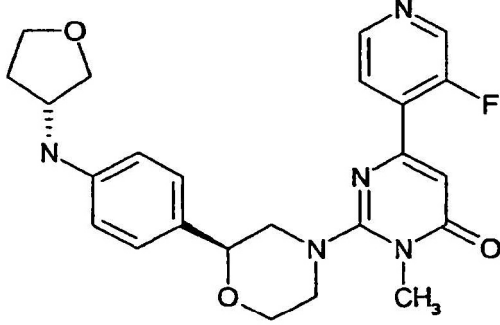
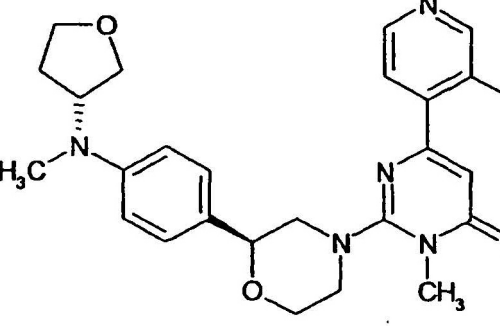
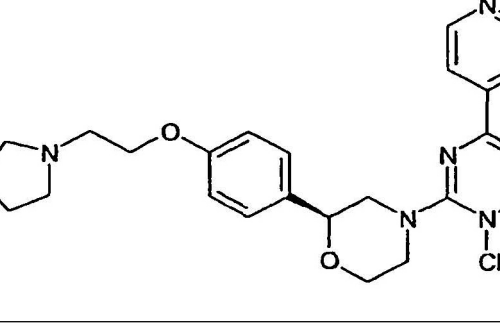
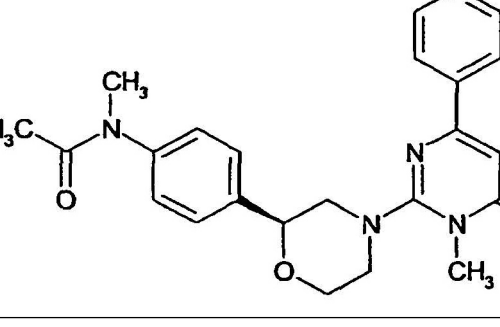
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
220	
221	
222	
223	

5

10

15

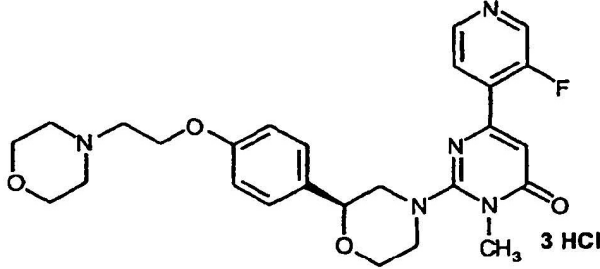
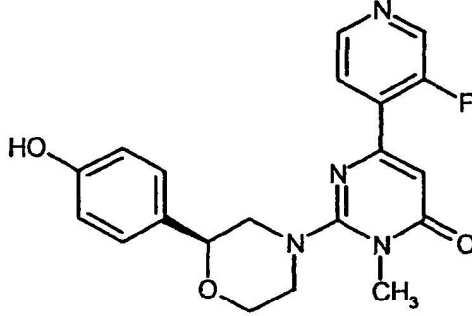
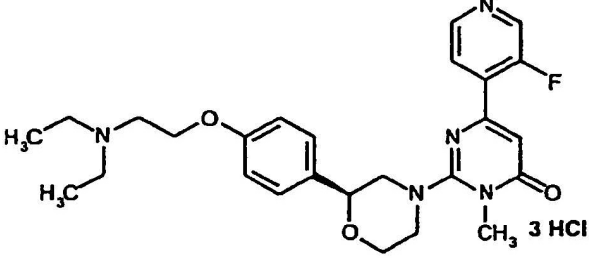
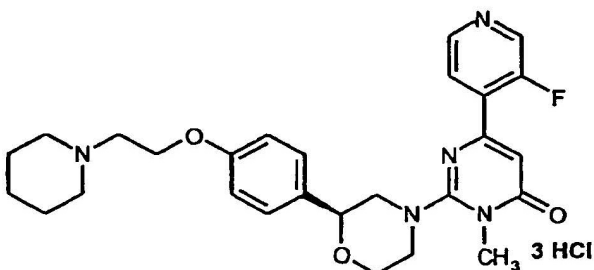
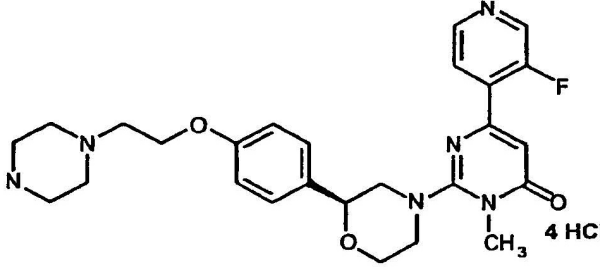
20

25

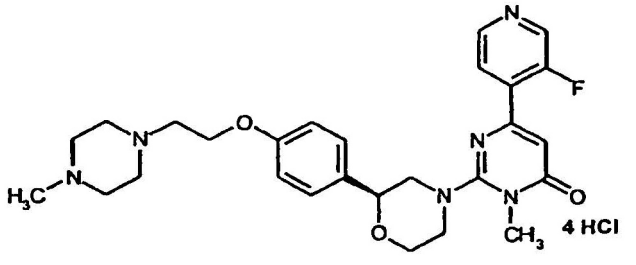
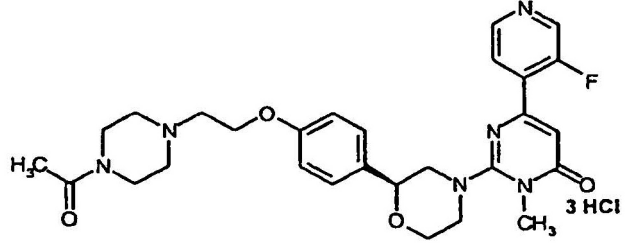
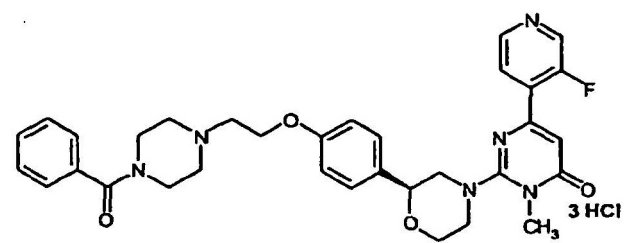
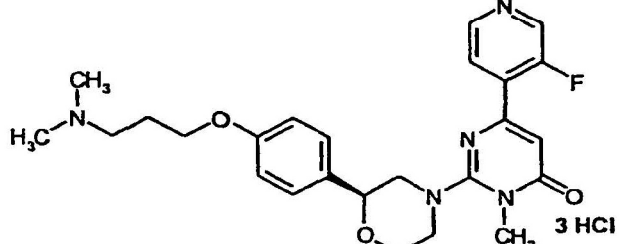
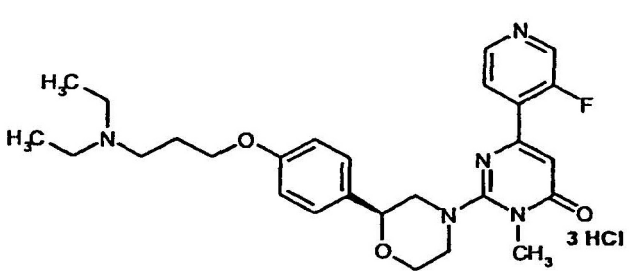
30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
224	 <chem>CN1C=NC(=C1C2=CN=CN=C2C3=CC=CC=C3OCCN4CCCCO4)N5CCCCO5.Cl.Cl.Cl</chem>
225	 <chem>CN1C=NC(=C1C2=CN=CN=C2C3=CC=CC=C3OCCO)N5CCCCO5.Cl.Cl.Cl</chem>
226	 <chem>CN1C=NC(=C1C2=CN=CN=C2C3=CC=CC=C3OCCN(C)CC)N5CCCCO5.Cl.Cl.Cl</chem>
227	 <chem>CN1C=NC(=C1C2=CN=CN=C2C3=CC=CC=C3OCCN4CCCCC4)N5CCCCO5.Cl.Cl.Cl</chem>
228	 <chem>CN1C=NC(=C1C2=CN=CN=C2C3=CC=CC=C3OCCN4CCCCO4)N5CCCCO5.Cl.Cl.Cl.Cl</chem>

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
229	
230	
231	
232	
233	

5

10

15

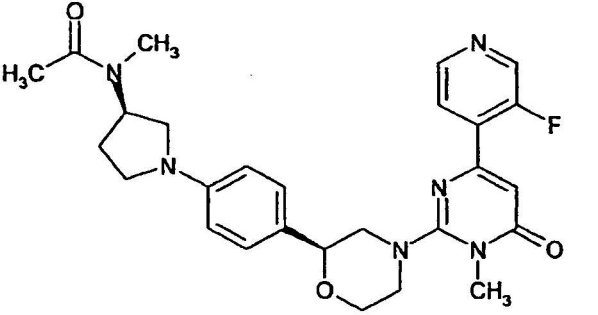
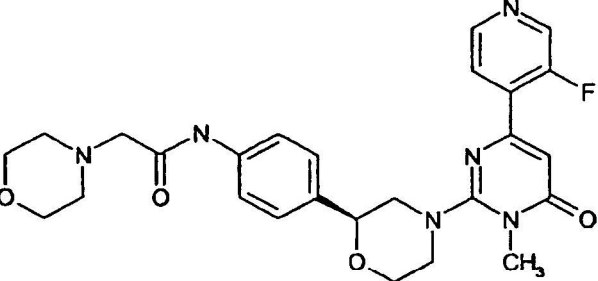
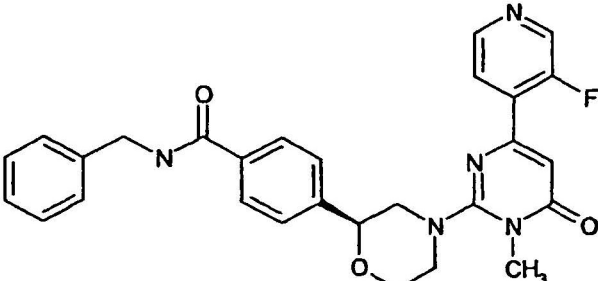
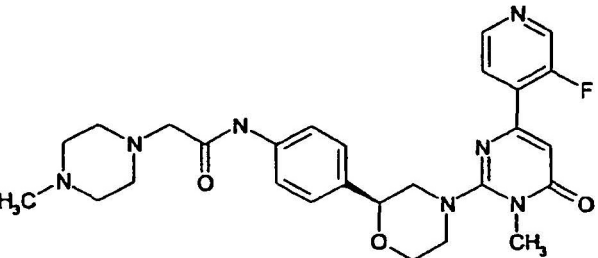
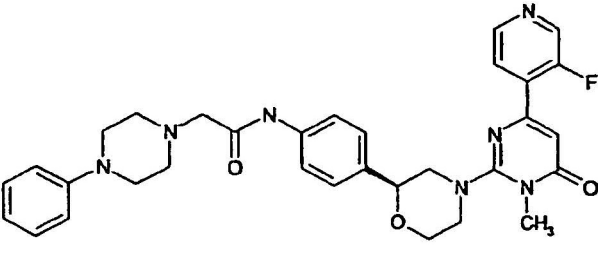
20

25

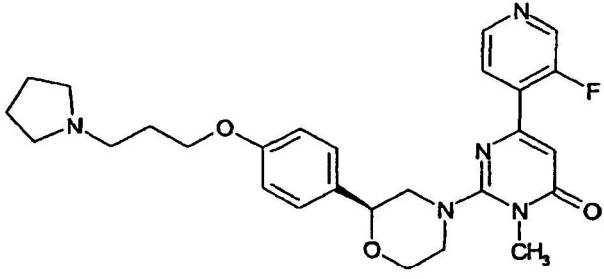
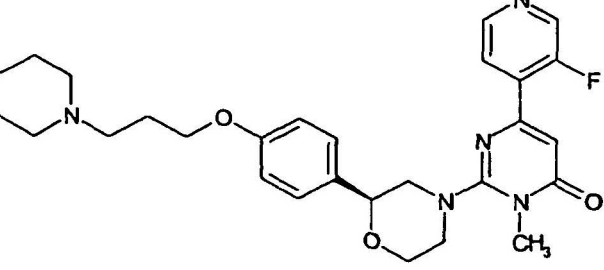
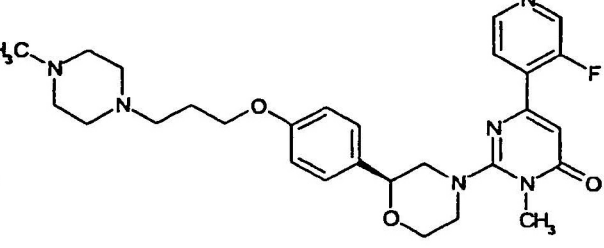
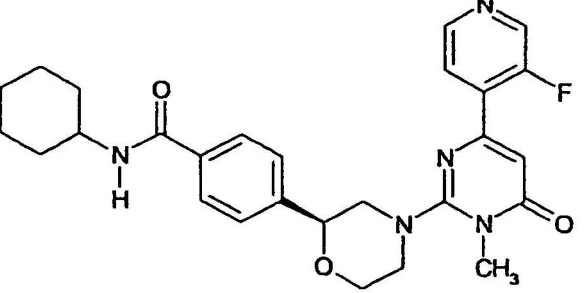
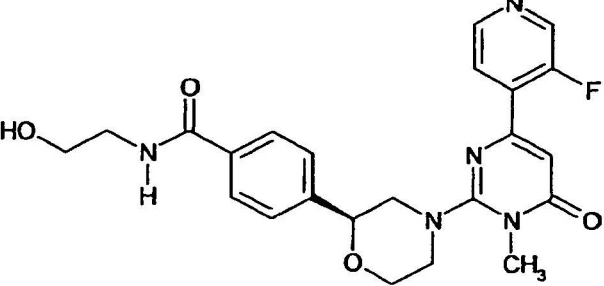
30

35

(continuación)

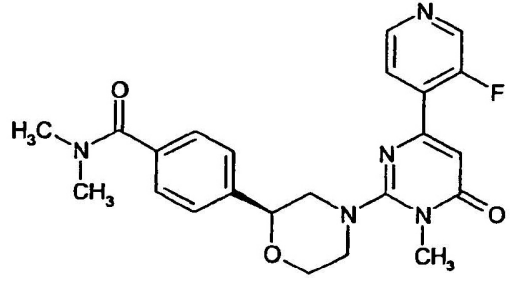
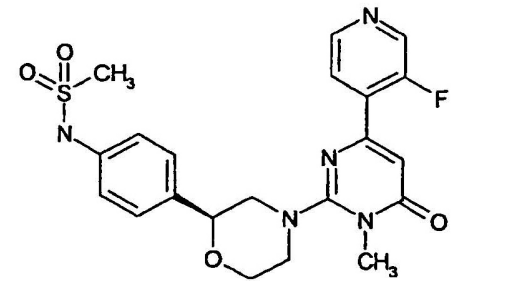
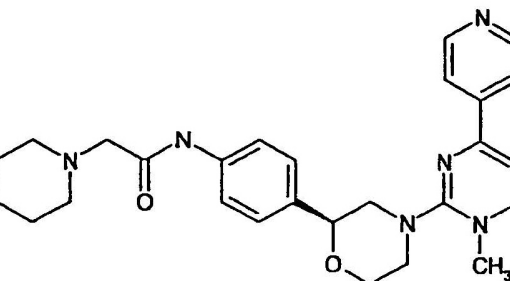
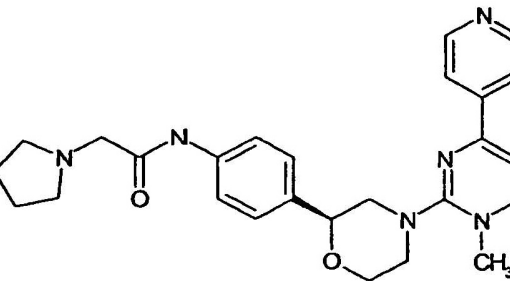
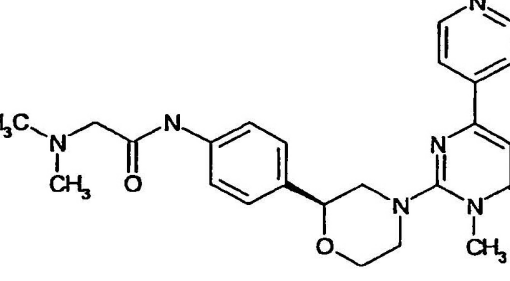
Compuesto N°	ESTRUCTURA
239	
240	
241	
242	
243	

(continuación)

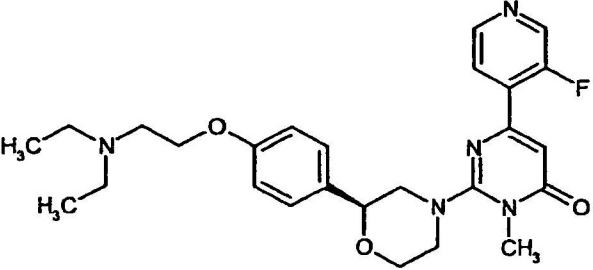
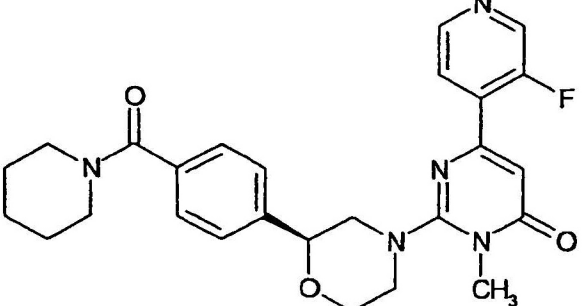
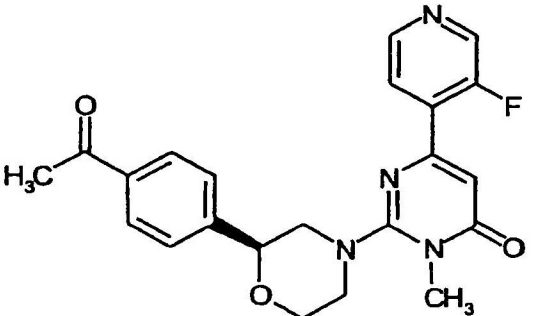
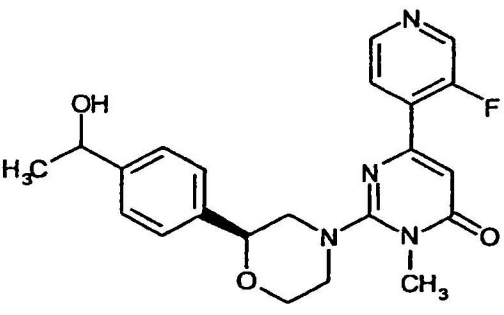
Compuesto N°	ESTRUCTURA
5 244	
10 245	
15 246	
20 280	
25 30 283	

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
284	
285	
286	
287	
288	

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
289	 <chem>CCN(CC)CCOC1=CC=C(C2=CN(C)C(=O)N2C3=CC=CN=C3F)C4CCNCC4</chem>
290	 <chem>CC1=CC=C(C2=CN(C)C(=O)N2C3=CC=CN=C3F)C4CCNCC4C(=O)N5CCCCC5</chem>
291	 <chem>CC(=O)C1=CC=C(C2=CN(C)C(=O)N2C3=CC=CN=C3F)C4CCNCC4</chem>
292	 <chem>CC(O)C1=CC=C(C2=CN(C)C(=O)N2C3=CC=CN=C3F)C4CCNCC4</chem>

5

10

15

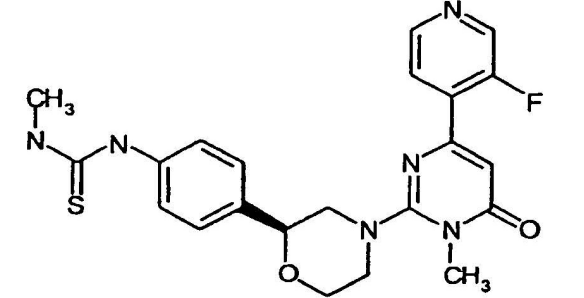
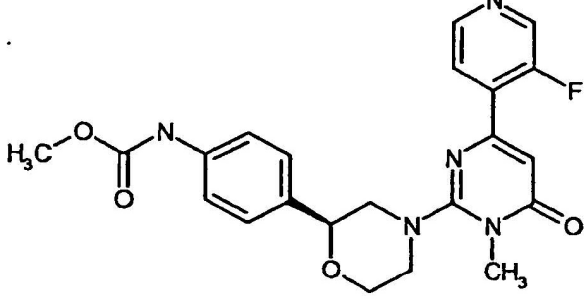
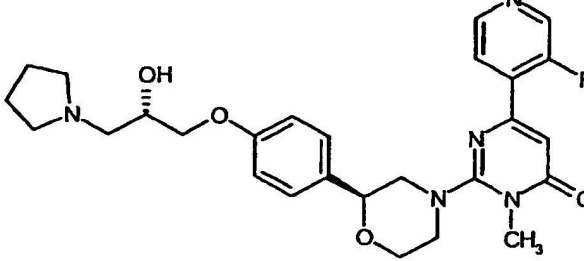
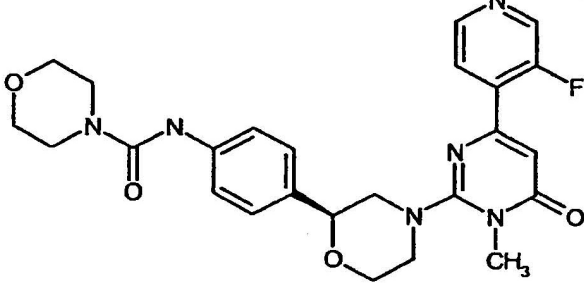
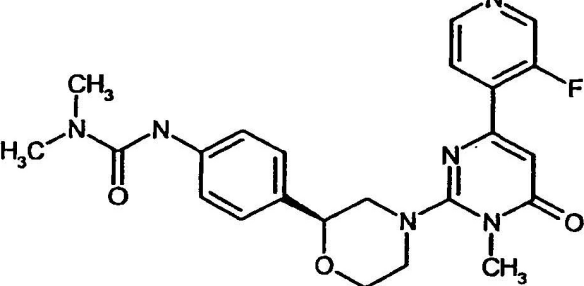
20

25

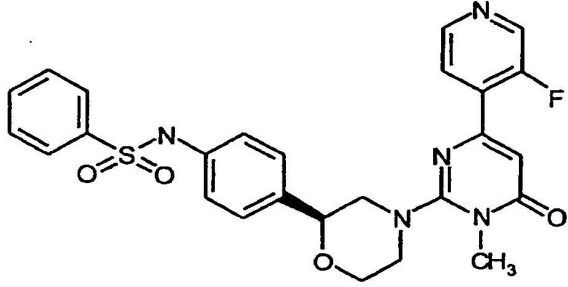
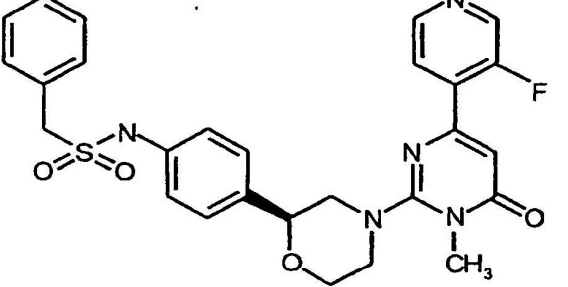
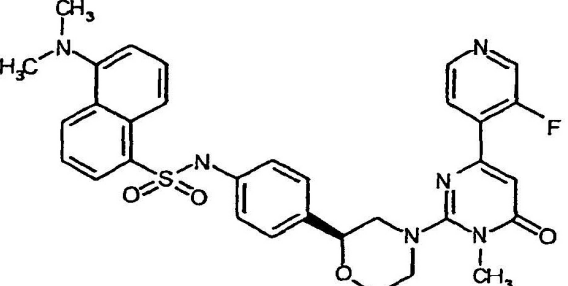
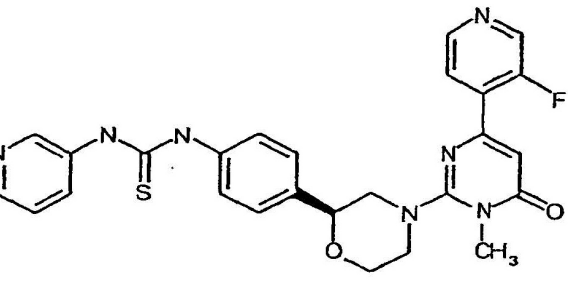
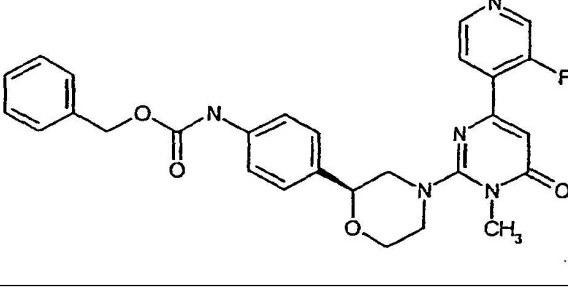
30

35

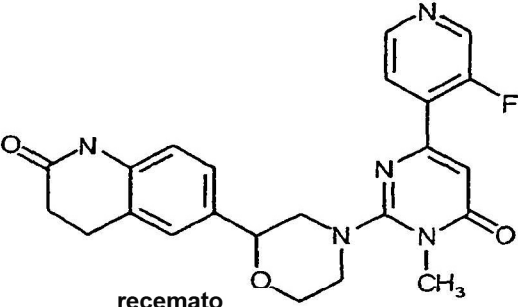
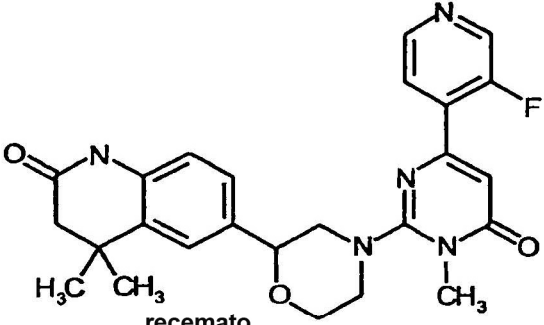
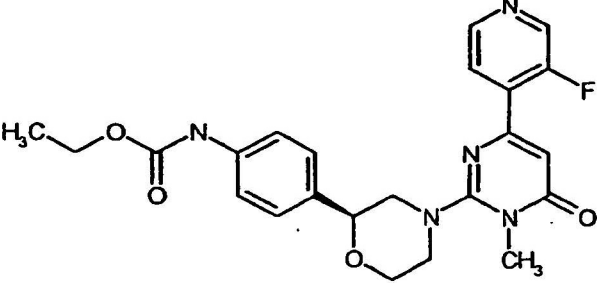
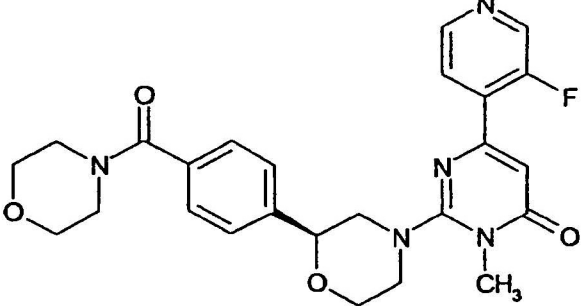
(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
294	
295	
296	
297	
298	

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
5 299	 <chem>CN1CN(C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)N2)CCO1C3=CC=C(C=C3)NS(=O)(=O)N4=CC=CC=C4</chem>
10 15 300	 <chem>CN1CN(C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)NC3=CC=CC=C3)CCO1C4=CC=C(C=C4)NS(=O)(=O)NC5=CC=CC=C5</chem>
20 301	 <chem>CN1CN(C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)N(C)C)CCO1C3=CC=C(C=C3)NS(=O)(=O)N(C)C4=CC=CC=C4</chem>
25 30 302	 <chem>CN1CN(C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)N(C)C)CCO1C3=CC=C(C=C3)NS(=O)(=O)N(C)C4=CC=CC=C4</chem>
35 304	 <chem>CN1CN(C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)N(C)C)CCO1C3=CC=C(C=C3)NS(=O)(=O)N(C)C4=CC=CC=C4</chem>

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
305	 <p style="text-align: center;">recemato</p>
306	 <p style="text-align: center;">recemato</p>
307	
310	

5

10

15

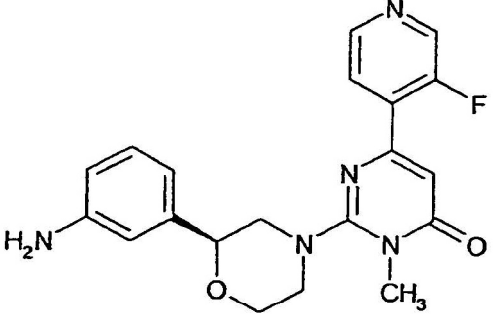
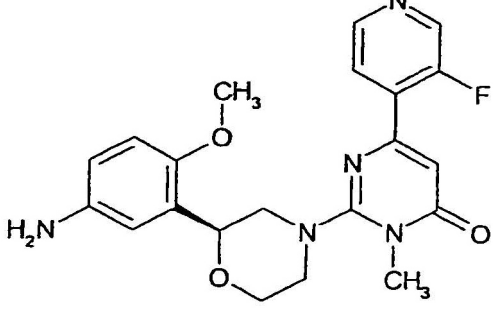
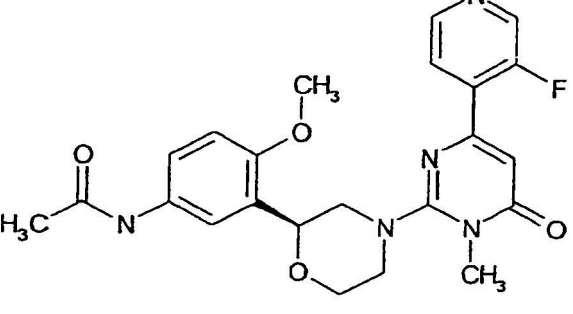
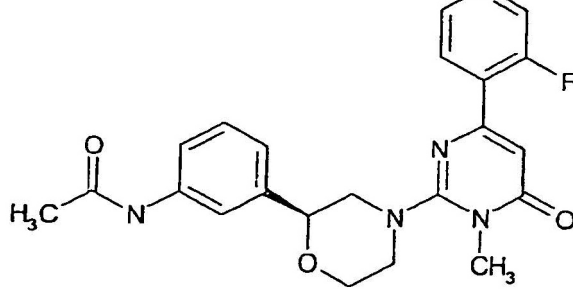
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
311	 <chem>CN1C=NC(=O)N(C)N1C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3N</chem>
312	 <chem>CN1C=NC(=O)N(C)N1C2=CC(OC)=C(N)C=C2</chem>
313	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(OC)cc1C2=CC=CC=C2N3C=NC(=O)N(C)N3C4=CC=CC=C4F</chem>
314	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2N3C=NC(=O)N(C)N3C4=CC=CC=C4F</chem>

5

10

15

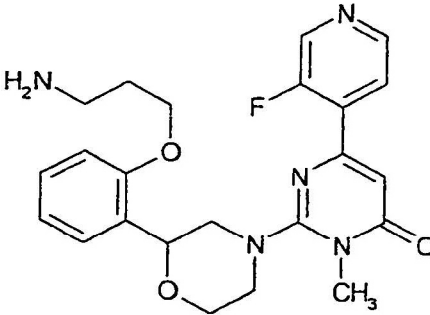
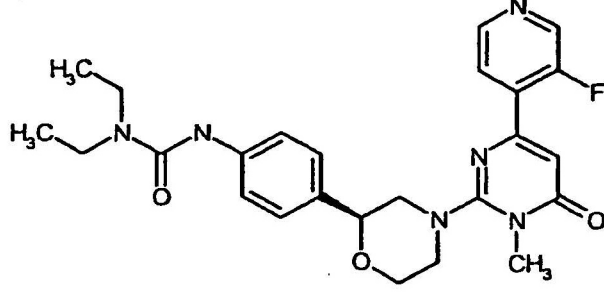
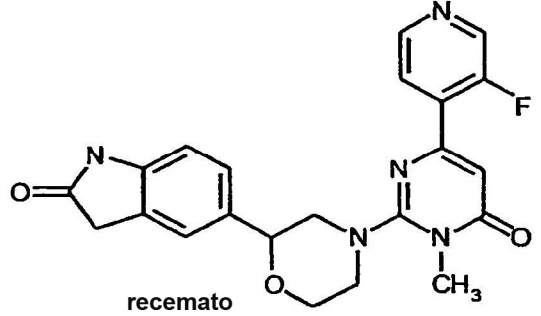
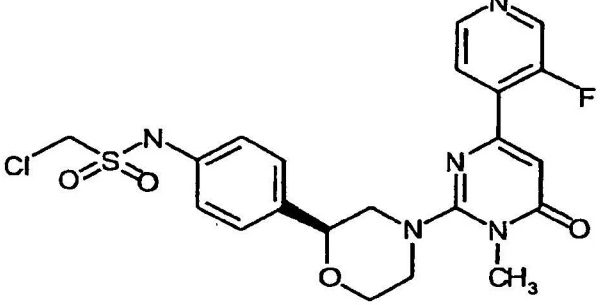
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
315	
316	
317	 <p style="text-align: center;">recemato</p>
318	

5

10

15

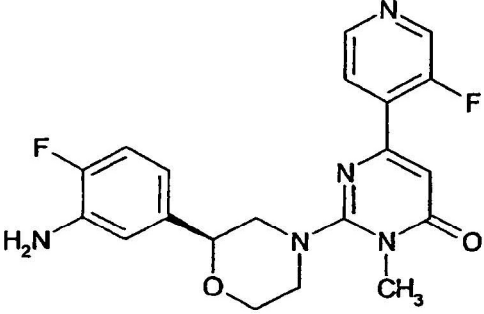
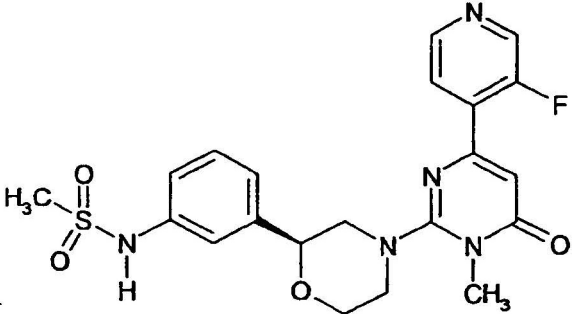
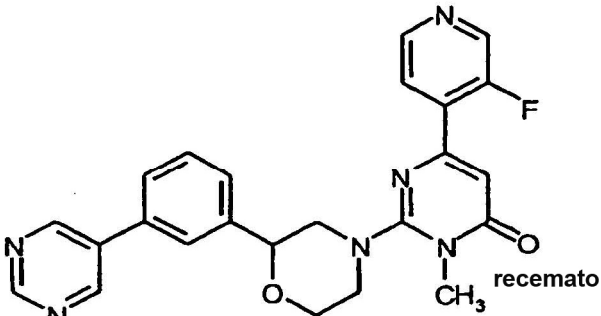
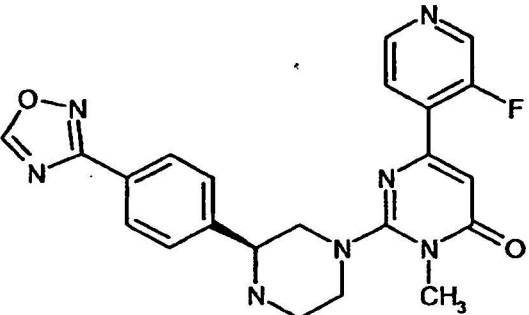
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
319	 <chem>CN1CCN(C1C2=CC=C(C=C2)N)C3=CC=C(C=C3)F</chem>
320	 <chem>CN1CCN(C1C2=CC=C(C=C2)NS(=O)(=O)C)C3=CC=C(C=C3)F</chem>
321	 <chem>CN1CCN(C1C2=CC=C(C=C2)C3=CC=NC=C3)C4=CC=C(C=C4)F</chem>
322	 <chem>CN1CCN(C1C2=CC=C(C=C2)C3=CC=NC=C3O)C4=CC=C(C=C4)F</chem>

5

10

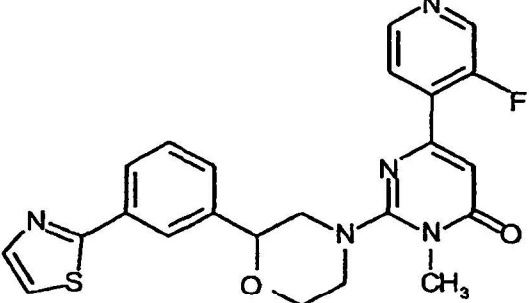
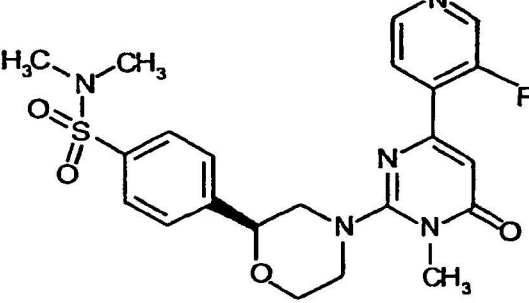
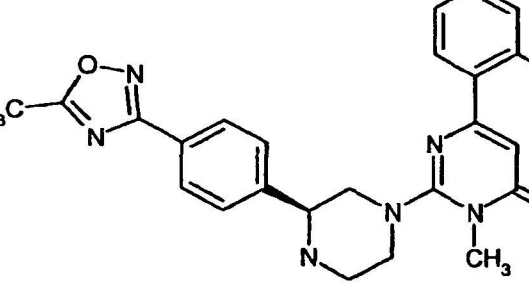
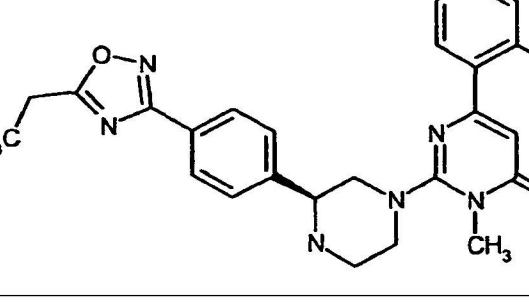
15

20

25

30

35

Compuesto N°	ESTRUCTURA
331	 <chem>CN1C(=O)C=C(N1C2=CC=CC=C2C3=CN=CS3)N4CCOCC4C5=CC=CC=C5N6C=CC(=C6)F</chem>
332	 <chem>CN1C(=O)C=C(N1C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)N(C)C)N3CCOCC3C4=CC=CC=C4N5C=CC(=C5)F</chem>
334	 <chem>CN1C(=O)C=C(N1C2=CC=CC=C2C3=NN(O3)C)N4CCOCC4C5=CC=CC=C5N6C=CC(=C6)F</chem>
335	 <chem>CN1C(=O)C=C(N1C2=CC=CC=C2C3=NN(O3)CC)N4CCOCC4C5=CC=CC=C5N6C=CC(=C6)F</chem>

5

10

15

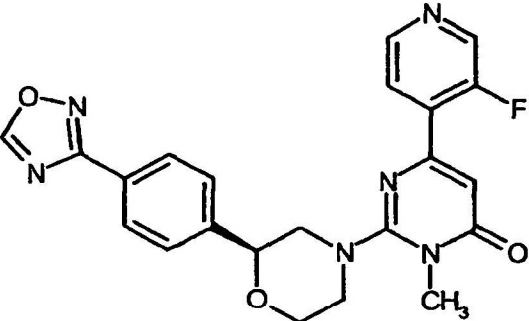
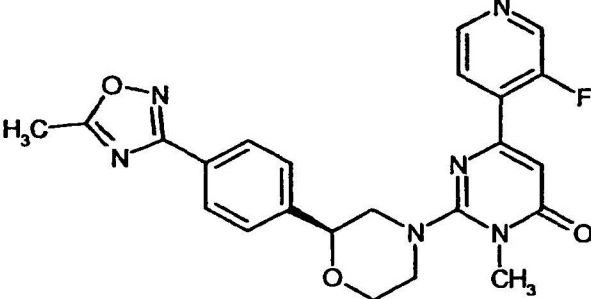
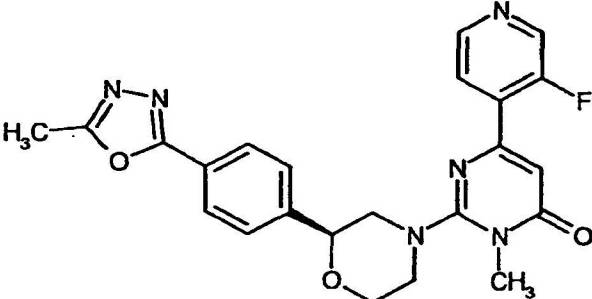
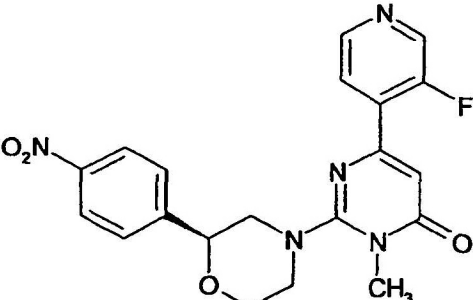
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
336	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC(=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CN=CO4)C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6F)C7=CC=CC=C7F</chem>
337	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC(=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CN(C)C=NO4)C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6F)C7=CC=CC=C7F</chem>
338	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC(=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CN=CN4)C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6F)C7=CC=CC=C7F</chem>
339	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC(=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4[N+](=O)[O-])C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6F)C7=CC=CC=C7F</chem>

5

10

15

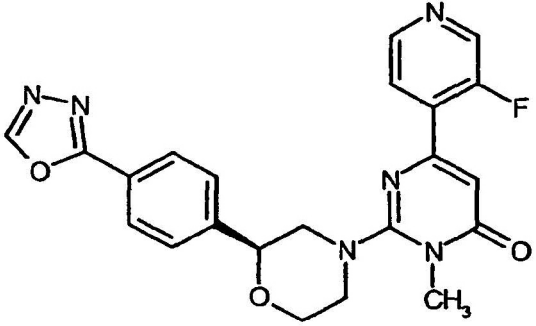
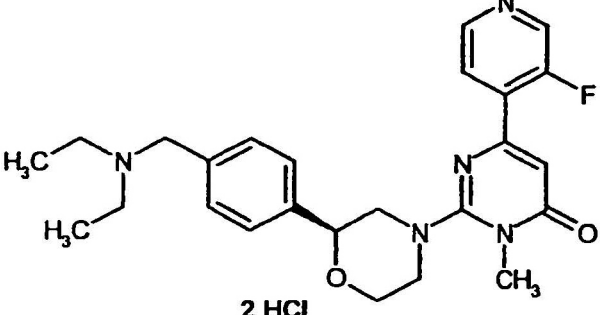
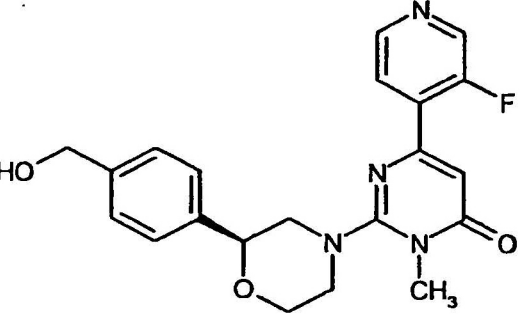
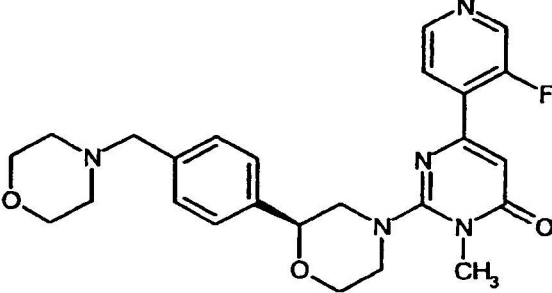
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
340	
341	 2 HCl
342	
343	

5

10

15

20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
344	 <chem>CN1C=NC(=O)N(C1)c2ccccc2C(=O)N3CC3</chem>
345	 <chem>CN1C=NC(=O)N(C1)c2ccccc2C(=O)N3CCCC3</chem>
346	 <chem>CN1C=NC(=O)N(C1)c2ccccc2C(=O)N3CC(C)C3</chem>
347	 <chem>CN1C=NC(=O)N(C1)c2ccccc2C(=O)N(C)C(O)C</chem>

5

10

15

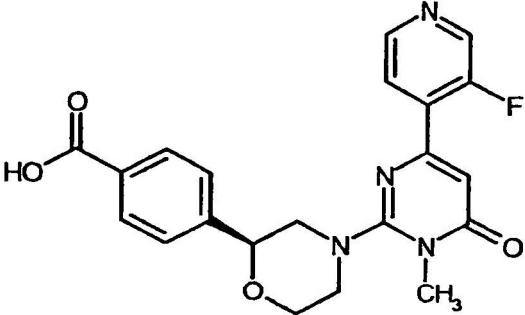
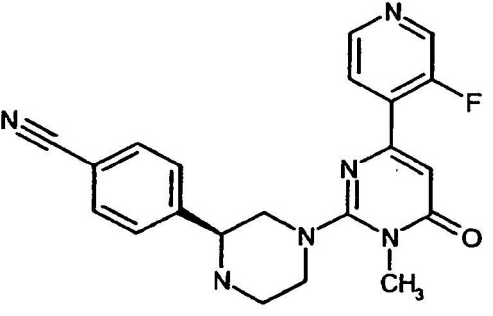
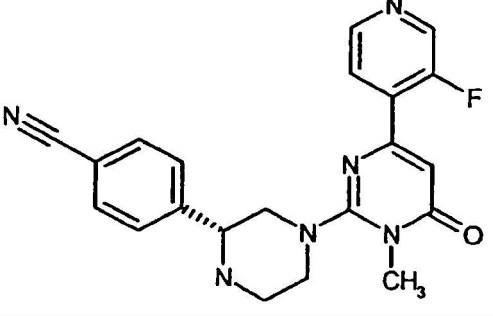
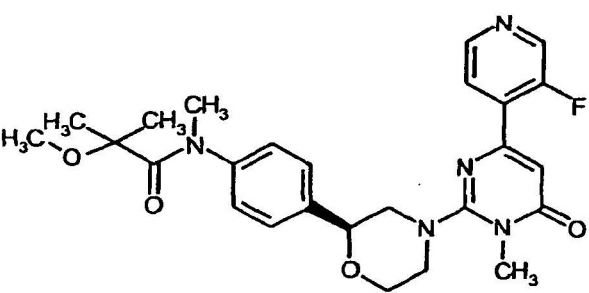
20

25

30

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
348	 <chem>CC1=NC(=O)C(=NC1C2=CC=CC=C2C(=O)O)N3CCN(CC3)C4=CC=CC=C4</chem>
349	 <chem>CC1=NC(=O)C(=NC1C2=CC=CC=C2C#N)N3CCN(CC3)C4=CC=CC=C4F</chem>
350	 <chem>CC1=NC(=O)C(=NC1C2=CC=CC=C2C#N)N3CCN(CC3)C4=CC=CC=C4F</chem>
352	 <chem>CC1=NC(=O)C(=NC1C2=CC=CC=C2C(=O)N(C)C)N3CCN(CC3)C4=CC=CC=C4F</chem>

5

10

15

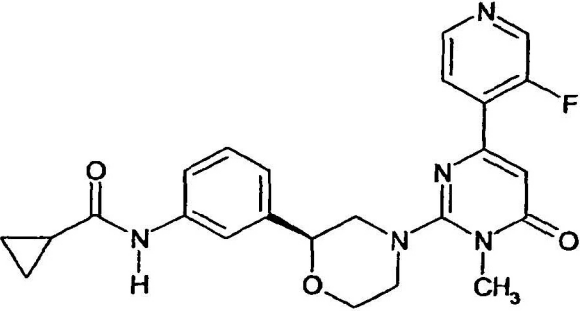
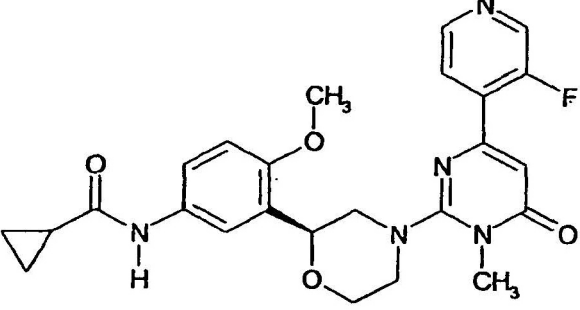
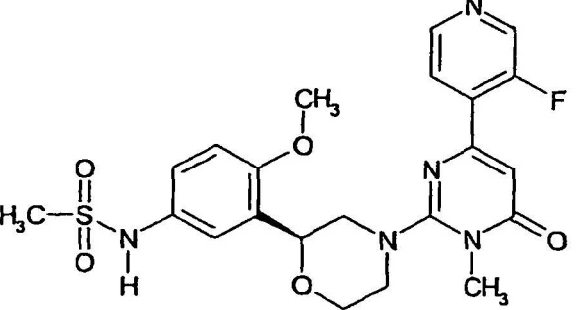
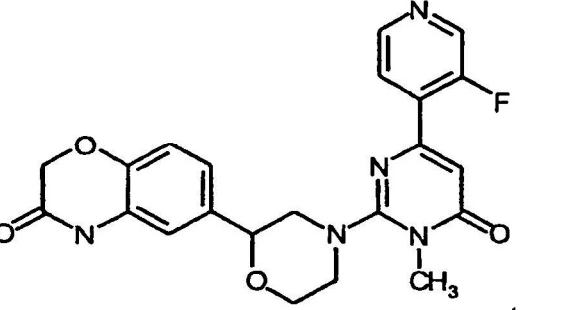
20

25

30

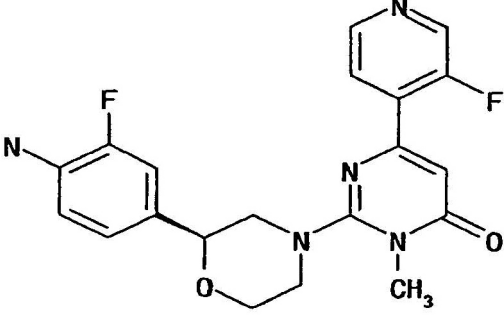
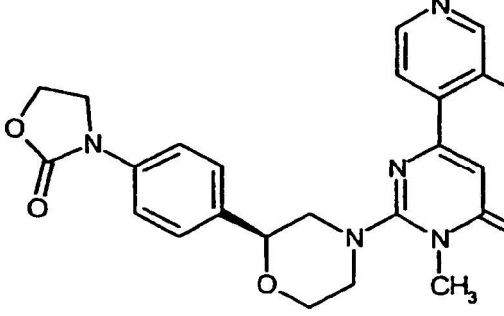
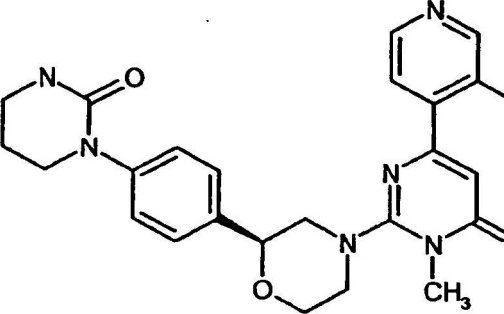
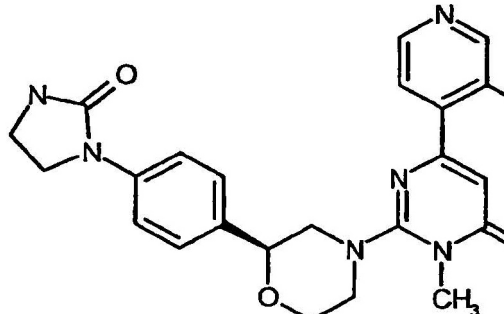
35

(continuación)

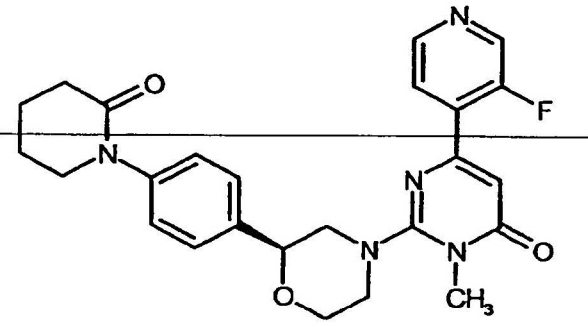
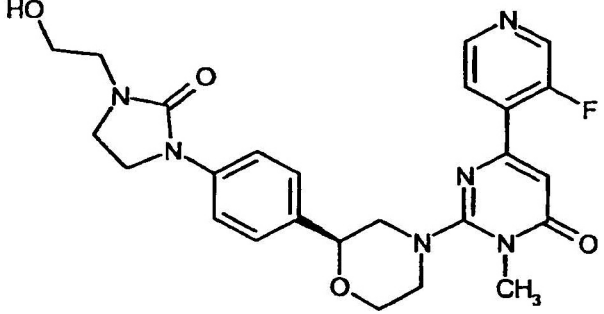
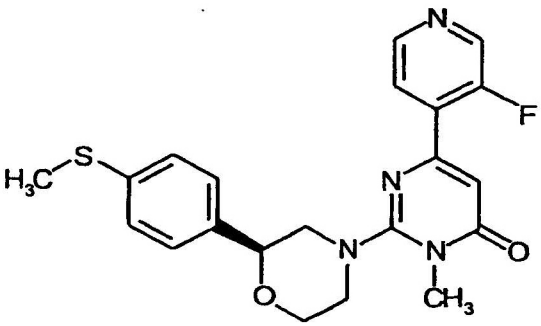
Compuesto N°	ESTRUCTURA
5 353	
10 354	
15 20 355	
25 30 356	 <p data-bbox="1043 1800 1155 1827">recemato</p>

35

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
357	
365	
366	
367	

(continuación)

Compuesto N°	ESTRUCTURA
5 368	
10 369	
20 370	

Los compuestos particularmente de preferencia de la presente invención representados por la fórmula (I) incluyen:

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;

2-((2S)-2-(4-((3R)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-piperidin-1-il-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;

30 6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-(4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;

2-((2S)-2-(4-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-((3S)-3-(4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenil)-piperazin-1-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-((3S)-3-(4-((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenil)-piperazin-1-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

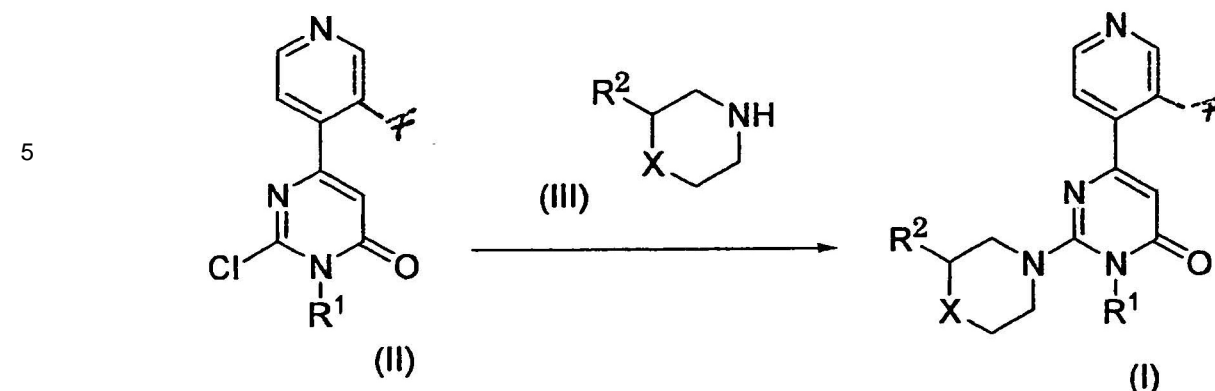
35 2-((2S)-2-(4-((3S,5R)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;

2-((2S)-2-(4-((3S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

- 6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-((2S)-2-(4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-((3S)-3-(pirrolidin-1-il)-pirrolidin-1-il)-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;
6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-(5-metil-(1,2,4)oxadiazol-3-il)-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;
- 5 6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-[3-(4-morfolin-4-il-fenil)-piperidin-1-il]-3H-pirimidin-4-ona;
2-((2S)-2-(4-Ciclopentilamino-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-((2S)-2-(4-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
N-(4-((2S)-4-((4-(3-Fluoro-piridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-morfolin-2-il)-fenil)-acetamida;
2-((2S)-2-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
- 10 2-((2S)-2-(4-Ciclopropilmetoxi-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
2-((2S)-2-(4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
2-((2S)-2-(4-Amino-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
(4-((2S)-4-(4-(3-Fluoro-piridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-morfolin-2-il)-fenil)-amida del ácido
ciclopropanocarboxílico;
- 15 N-(4-((2S)-4-(4-(3-Fluoro-piridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-morfolin-2-il)-fenil)-2,2-dimetil-
propionamida;
6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-(4-(metil-((3R)-tetrahydro-furan-3-il)-amino)-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-
4-ona;
6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;
- 20 6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-((2S)-2-(4-hidroxi-fenil)-morfolin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
2-((2S)-2-(4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;
6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;
6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-(4-(2-(4-metil-piperazin-1-il)etoxi)-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;
- 25 N²,N²-Dimetil-N¹-(4-((2S)-4-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-6-(3-fluoropyridin-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)
fenil)glicinamida;
(4-((2S)-4-(6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-4-oxo-3H-pirimidin-2-il)morfolin-2-il)fenil)carbamato de metilo;
N'-(4-((2S)-4-(6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-4-oxo-3H-pirimidin-2-il)morfolin-2-il)fenil)-N,N-dimetil urea;
6-{4-(4-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)morfolin-2-il}-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-[4-morfolin-4-carbonil]-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;
- 30 N-(3-((2S)-4-[4-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-morfolin-2-il)-4-metoxifenil) acetamida;
N-(3-((2S)-4-[4-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-morfolin-2-il)fenil)acetamida; y
6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-((1,2,4)oxadiazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona,
uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 35 También resultan de preferencia las sales de los compuestos de preferencia anteriormente mencionados, y los
solvatos o hidratos de los compuestos anteriormente mencionados y sus sales.

Los compuestos representados por la anteriormente mencionada fórmula (I) pueden prepararse, por ejemplo, según el procedimiento que se explica a continuación.



(En el esquema anterior, las definiciones de cada símbolo son iguales a las ya descritas).

La 2-cloropirimidona representada por la anterior fórmula (II) se prepara fácilmente por medio del procedimiento descrito en la memoria descriptiva de los documentos WO2003/027080 y WO2003/037888.

15 A continuación se dejó reaccionar el derivado clorado (II) con la amina (III) o sus sales en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno durante 1 a 100 horas a una temperatura adecuada en el intervalo desde 0 °C hasta 200 °C bajo atmósfera de nitrógeno o argón o bajo aire normal para dar el compuesto (I) deseado.

20 Los ejemplos de disolventes para las reacciones incluyen, por ejemplo, un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, terc-butanol, etilenglicol, propilenglicol; disolventes etéricos tales como éter dietílico, éter terc-butilmetílico, tetrahidrofurano, éter isopropílico; disolventes hidrocarbonados tales como benceno, tolueno, xileno; disolventes hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano; disolventes polares apróticos tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetil sulfóxido, sulfolano, triamida hexametilfosfórica, agua. Por lo general, puede utilizarse un único disolvente o una mezcla de dos o más disolventes de forma que se adecuen a la base utilizada.

25

Los compuestos de la presente invención presentan actividad inhibitoria frente a la TPK1 e inhiben la actividad de la TPK1 en enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, suprimiendo de este modo la neurotoxicidad de la A β y la formación de PHF e inhibiendo la muerte de células nerviosas. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles como ingrediente activo de un medicamento que posibilita radicalmente el tratamiento preventivo y/o terapéutico de la enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos de la presente invención son también útiles como ingrediente activo de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de trastornos cerebrovasculares isquémicos, síndrome de Down, hemorragia cerebral causada por angiopatía amiloide cerebral solitaria, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, parkinsonismo postencefálico, encefalitis pugilística, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad con cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, demencia vascular, lesiones traumáticas, trauma cerebral y de médula espinal, neuropatías periféricas, retinopatías y glaucoma, así como otras enfermedades, tales como diabetes no dependiente de insulina, obesidad, enfermedad maniaco-depresiva, esquizofrenia, alopecia, cáncer de mama, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de tiroides, leucemia de células T o B, y diversos tumores inducidos por virus. Como el compuesto de la presente invención tiene buenas actividades farmacológicas, buena seguridad y buena farmacocinética, el compuesto tiene características preferibles como medicamento.

30

35

40

Como ingrediente activo del medicamento de la presente invención, puede utilizarse una sustancia que está seleccionada del grupo que consiste en el compuesto representado por la fórmula (I) anteriormente mencionada, y sus sales, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables. La sustancia, por sí misma, puede ser administrada como el medicamento de la presente invención, sin embargo, es deseable administrar el medicamento en forma de una composición farmacéutica que comprende la sustancia anteriormente mencionada como ingrediente activo, y uno o más aditivos farmacéuticos. Como ingrediente activo del medicamento de la presente invención, pueden utilizarse dos o más de las sustancias anteriormente mencionadas en combinación.

45

El tipo de composición farmacéutica no está particularmente limitado, y la composición puede ser proporcionada como cualquier formulación para administración oral o parenteral. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser formulada en forma de composiciones farmacéuticas para administración oral tales como gránulos, gránulos finos, polvos, cápsulas duras, cápsulas blandas, jarabes, emulsiones, suspensiones, soluciones, o en forma de composiciones farmacéuticas para administración parenteral, tales como inyecciones para administración

50

intravenosa, intramuscular o subcutánea, infusiones por goteo, preparaciones transdérmicas, preparaciones transmucosas, gotas nasales, inhaladores, supositorios.

La dosis y la frecuencia de administración del medicamento de la presente invención no están particularmente limitadas y pueden ser elegidas apropiadamente dependiendo de condiciones tales como el propósito del tratamiento preventivo y/o terapéutico, tipo de enfermedad, peso corporal o edad del paciente, gravedad de la enfermedad. Por lo general, una dosis diaria para administración oral a un adulto puede ser de 0,01 a 1000 mg (peso de un ingrediente activo), y la dosis puede ser administrada una o varias veces al día como porciones divididas, o de una vez en varios días. Cuando el medicamento es utilizado como inyección, las administraciones pueden realizarse de preferencia en forma continua o intermitente de una dosis diaria de 0,001 a 3000 mg (peso de un ingrediente activo) para un adulto.

Ejemplos

La presente invención se explicará más específicamente con referencia a los ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos. Los números de los compuestos en los ejemplos corresponden a los de la tabla anterior.

15 Ejemplo de referencia 1:

Síntesis de 2-cloro-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona

Ácido 3-fluoroisonicotínico

Se añadió 3-fluoropiridina (25 g, 257 mmol) a una disolución de butillitio (270 mmol) y diisopropilamina (27,4 g, 271 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) a -78 °C. Después de agitar durante una hora, se añadió hielo seco picado a la disolución y se calentó la disolución hasta temperatura ambiente durante una hora. Se añadió ácido clorhídrico acuoso a la disolución para acidificarla hasta pH 5. El precipitado resultante se filtró y se secó. Se obtuvo el compuesto del título (25,2 g, 179 mmol, 70%) como un cristal incoloro.

Etiléster del ácido 3-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico

Se añadió carbonil diimidazol (30,5 g, 188 mmol) a una disolución de ácido 3-fluoroisonicotínico (25,2 g, 179 mmol) en tetrahidrofurano, y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió a la disolución monoetilmalonato de potasio (33,6 g, 197 mmol) y cloruro de magnesio (20,5 g, 215 mmol) y se calentó la mezcla a 60 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió a la disolución ácido clorhídrico acuoso para acidificarla hasta pH 5, a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; acetato de etilo / hexano = 1/2) dando el cetoéster deseado (25,0 g, 118 mmol, 66%) como un cristal incoloro.

6-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-mercapto-3-metil-3H-pirimidin-4-ona

Se calentó una suspensión del etiléster del ácido 3-(3-fluoropiridin-4-il)-3-oxo-propiónico (60,3 g, 286 mmol), N-metiltiourea (88 g, 976 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0] undec-7-eno (48 g, 315 mmol) en tolueno (600 ml) a 100 °C durante 5 horas. Después de añadir agua (2000 ml) y ácido metanosulfónico (30,3 g, 315 mmol) a temperatura ambiente y de agitar durante una hora, se recogió el precipitado resultante por filtración y se secó dando 6-(3-fluoropiridin-4-il)-2-mercapto-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (46,3 g, 195 mmol, 68%) como cristales blancos.

2-Cloro-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona

Después de agitar durante una hora una disolución de oxiclورو de fósforo (45 g, 293 mmol) en dimetilformamida (450 ml) a temperatura ambiente, se le añadió 6-(3-fluoropiridin-4-il)-2-mercapto-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (46,3 g, 195 mmol) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. La suspensión resultante se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se lavó por medio de hexanos dando 2-cloro-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (34,2 g, 143 mmol, 73%) como cristales blancos.

Ejemplo de referencia 2:

Síntesis de 2-cloro-6-(2,3-dicloropiridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona

Ácido 2,3-dicloroisonicotínico

A una disolución de diisopropilamina (21,6 g, 213 mmol) y n-butillitio en hexano (137 ml, 214 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) se le añadió 2,3-dicloropiridina (30,0 g, 203 mmol) en tetrahidrofurano a -78 °C. Después de agitar durante dos horas, se añadió hielo seco (100 g) y la disolución se agitó durante una hora más. Se recogió el precipitado blanco resultante formado por la acidificación hasta pH 1 con ácido clorhídrico 6N por filtración y se

secó dando ácido 2,3-dicloroisonicotínico (32,5 g, 169 mmol, 83%) como cristales blancos.

Etiléster del ácido 3-((2,3-dicloropiridin-4-il)-3-oxo-propiónico

5 Se calentó una disolución de ácido 2,3-dicloroisonicotínico (25,3 g, 132 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (22,5 g, 139 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) a 90 °C durante 2 horas. Se añadió sal potásica de monoetiléster del ácido malónico (24,7 g, 145 mmol) y cloruro de magnesio (15,1 g, 159 mmol) y se calentó a 60 °C durante 3 horas. La suspensión resultante se acidificó y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20-50% de acetato de etilo en hexano dando etiléster del ácido 3-((2,3-dicloropiridin-4-il)-3-oxo-propiónico (22,0 g, 83,9 mmol, 64%) como cristales blancos.

10 6-(2,3-Dicloropiridin-4-il)-2-mercapto-3-metil-3H-pirimidin-4-ona

15 Se calentó una suspensión de etiléster del ácido 3-((2,3-dicloropiridin-4-il)-3-oxo-propiónico (22,0 g, 83,9 mmol), N-metiltiourea (25,8 g, 286 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0] undec-7-eno (14,1 g, 92,6 mmol) en tolueno (450 ml) a 100 °C durante 5 horas. Después de añadir a la suspensión agua (1000 ml) y ácido metanosulfónico (8,9 g, 92,0 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante una hora, el precipitado se recogió por filtración y se secó dando 6-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-mercapto-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (3,58 g, 12,4 mmol, 15%) como cristales blancos.

2-Cloro-6-(2,3-dicloropiridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona

20 Después de agitar durante una hora una disolución de oxicloruro de fósforo (2,9 g, 18,9 mmol) en dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente, se añadió 6-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-mercapto-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (3,58 g, 12,4 mmol) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. La suspensión resultante se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se lavó por medio de hexano dando 2-cloro-6-(2,3-dicloropiridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (2,6 g, 8,95 mmol, 72%) como cristales blancos.

Ejemplo de referencia 3:

25 Síntesis de tetraclorhidrato de (2S)-2-(4-piperidin-1-il-fenil)-piperazina

di-terc-Butiléster del ácido (2S)-2-(4-bromofenil)-piperazina-1,4-dicarboxílico

Se preparó di-terc-butiléster del ácido (2S)-2-(4-bromofenil)-piperazina-1,4-dicarboxílico a partir de bromuro de 4-bromofenacilo por la misma vía que el di-terc-butiléster del ácido (2S)-2-(4-clorofenil)-piperazina-1,4-dicarboxílico en el documento WO2004/085408.

30 di-terc-Butiléster del ácido (2S)-2-(4-piperidin-1-il-fenil)-piperazina-1,4-dicarboxílico

35 Se agitó una disolución de di-terc-butiléster del ácido (2S)-2-(4-bromofenil)-piperazina-1,4-dicarboxílico (1,06 g, 2,40 mmol), piperidina (0,29 ml, 2,88 mmol), acetato de paladio (22,0 mg, 0,096 mmol), terc-butóxido de sodio (323 mg, 3,36 mmol) y 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (57,0 mg, 0,192 mmol) en tolueno (16 ml) a 80 °C durante 6 horas. A la disolución se le añadió agua y acetato de etilo y la disolución se hizo pasar a través de una columna de Celite. Se extrajo todo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dando di-terc-butiléster del ácido (2S)-2-(4-piperidin-1-il-fenil)-piperazina-1,4-dicarboxílico (455 mg, 43%) como cristales blancos.

Tetraclorhidrato de (2S)-2-(4-piperidin-1-il-fenil)-piperazina

40 Se añadió ácido clorhídrico (4N, 1,5 ml) en acetato de etilo a una disolución de di-terc-butiléster del ácido (2S)-2-(4-piperidin-1-il-fenil)-piperazina-1,4-dicarboxílico (455 g, 1,02 mmol) en diclorometano (10 ml) y la disolución se agitó durante 2 horas. La filtración y el lavado con acetato de etilo del precipitante dio tetraclorhidrato de (2S)-2-(4-piperidin-1-il-fenil)-piperazina (353 mg, 98%) como cristales blancos. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,65 (2H, m), 1,81-1,91 (4H, m), 3,39-3,53 (10H, m), 4,68 (1H, m), 7,71 (4H, m), 10,0 (3H, m), 10,68 (1H, m).

45 **Ejemplo de referencia 4:**

Síntesis de N-(4-((2S)-morfolin-2-il)fenil)acetamida

2-Bromo-(1S)-1-(4-bromofenil)etanol

50 Se añadió un complejo de borano-tetrahidrofurano (disolución 1,0 M en tetrahidrofurano, 270 ml, 270 mmol) a la disolución de (S)-CBS ((S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, 50 ml, disolución 1,0 M en tolueno) a -30 °C durante 15 minutos y la disolución se agitó durante 15 minutos. Se añadió mediante goteo bromuro de 4-bromofenacilo (75,0 g, 270 mmol) en diclorometano (350 ml) durante 70 minutos manteniendo la temperatura entre -32 y -28 °C. Tras una

hora de agitación, la disolución se calentó hasta temperatura ambiente y se añadió lentamente metanol (10 ml), a continuación se añadió mediante goteo ácido clorhídrico 0,5 M (300 ml) durante 10 minutos. La disolución se filtró tras agitar durante 40 minutos y el filtrado se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M, hidróxido de sodio acuoso 0,1 M y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración de la fase orgánica dio 2-bromo-(1S)-1-(4-bromofenil)etanol (77 g) como un aceite marrón pálido.

(2S)-2-(4-Bromofenil) oxirano

Se añadió hidróxido de sodio acuoso (1M, 400 ml) a 2-bromo-(1S)-1-(4-bromofenil)etanol (77,0 g) en éter dietílico (400 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente dio (2S)-2-(4-bromofenil) oxirano (55,0 g) como un aceite marrón pálido.

(1S)-1-(4-Bromofenil)-2-((1R)-1-feniletilamino)etanol

Una mezcla de (2S)-2-(4-bromofenil)oxirano (55,0 g) y (R)-1-feniletilamina (98,2 g, 810 mmol) se calentó a 80 °C durante 6 horas. La adición de éter isopropílico (200 ml) al residuo tras la destilación de la feniletilamina en exceso y la filtración sucesiva dio (1S)-1-(4-bromofenil)-2-((1R)-1-feniletilamino) etanol (57,0 g) como cristales blancos. Se llevó a cabo otra cristalización por medio de la concentración del filtrado en vacío y se enfrió el residuo en un refrigerador. La filtración de los cristales con éter isopropílico (30 ml) dio más compuesto del título (5,60 g) como cristales (rendimiento del 72,4%, 3 etapas).

(6S)-6-(4-Bromofenil)-4-((1R)-1-fenietil)morfolin-3-ona

Se añadió por goteo una disolución de cloruro de cloroacetilo (24,3 g, 215 mmol) en diclorometano (100 ml) en la disolución enfriada con hielo de (1S)-1-(4-bromofenil)-2-((1R)-1-feniletilamino)etanol (62,6 g, 215 mmol) y trietilamina (21,8 g, 215 mmol) en diclorometano (600 ml) durante 30 minutos y la mezcla se agitó durante una hora a la misma temperatura. La disolución resultante se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M, hidrógeno carbonato de sodio saturado, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida y se añadió hidróxido de potasio (85%, 16,1 g, 244 mmol) a una disolución de aceite marrón pálido resultante en alcohol isopropílico (600 ml) y se agitó durante 16 horas. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M, hidrógeno carbonato de sodio saturado, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La eliminación del disolvente bajo presión reducida dio (6S)-6-(4-bromofenil)-4-((1R)-1-fenietil)morfolin-3-ona (70,2 g) como un aceite marrón.

(2S)-2-(4-Bromofenil)-4-((1R)-1-feniletil)morfolina

Se añadió un complejo de borano-tetrahidrofurano (disolución 1,0 M en tetrahidrofurano, 510 ml, 510 mmol) a la disolución enfriada con hielo de (6S)-6-(4-bromofenil)-4-((1R)-1-fenietil)-morfolin-3-ona (70,2 g) en tetrahidrofurano (500 ml) durante 45 minutos y la disolución se agitó a la misma temperatura durante una hora y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras añadir con cuidado el metanol (60 ml) a la disolución enfriada con hielo, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se agitó el residuo en metanol (750 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (280 ml) a 80 °C durante una hora con adición de hidróxido de sodio acuoso 1 M (70 ml) cada 15 minutos. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La eliminación del disolvente dio (2S)-2-(4-bromofenil)-4-((1R)-1-feniletil) morfolina (65,0 g, rendimiento del 96,3%, 2 etapas) como cristales blancos.

Punto de fusión; 85-87 °C

IR : 1487, 1449, 1117, 1098, 809, 758, 699, 550 cm⁻¹

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (3H,d), 2,10 (2H, m), 2,60 (1H, m), 3,05 (1H, m), 3,35 (1H,q), 3,75 (1H, m), 3,89 (1H, m), 4,55 (1H, m), 7,25 (7H, m), 7,46 (2H,d)

(2S)-2-(4-Aminofenil)-4-((1R)-1-feniletil)morfolina

Se agitó una disolución de (2S)-2-(4-bromofenil)-4-((1R)-1-feniletil)morfolina (15,6 g, 45 mmol), imina de benzofenona (9 g, 50 mmol), aducto tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0)-cloroformo (0,93 g, 0,9 mmol), terc-butóxido de sodio (6,0 g, 63 mmol) y 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (0,53 g, 1,8 mmol) en tolueno (135 ml) a 95 °C durante 4 horas. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. A una disolución del residuo resultante en tetrahidrofurano (180 ml) se le añadió ácido clorhídrico 6 N (180 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-AcOEt, 2:1) dando (2S)-2-(4-aminofenil)-4-((1R)-1-feniletil)morfolina (12,2 g, 96%) como un aceite.

N-(4-((2S)-4-((1R)-1-Feniletil)morfolin-2-il)fenil)acetamida

5 A una disolución de (2S)-2-(4-aminofenil)-4-((1R)-1-feniletil)morfolina (7,9 g, 28 mmol) y trietilamina (8,5 g, 84 mmol) en tetrahidrofurano (180 ml) se le añadió cloruro de acetilo (4,4 g, 56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se repartió entre agua y cloroformo. El extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con éter isopropílico dando N-(4-((2S)-4-((1R)-1-feniletil)morfolin-2-il)fenil)acetamida (6,47 g, 71%) como cristales amarillos.

N-(4-((2S)-Morfolin-2-il)fenil)acetamida

10 A una disolución de N-(4-((2S)-4-((1R)-1-feniletil)morfolin-2-il)fenil) acetamida (6,47 g, 20 mmol) y formato de amonio (6,3 g, 100 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (136 ml), metanol (270 ml) y agua (70 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (húmedo, 270 mg) y se agitó la disolución a 95 °C durante 3 horas. Tras la filtración, se eliminó el disolvente en vacío y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida dando N-(4-((2S)- morfolin-2-il)fenil)acetamida (5,78 g, cuant.) como un aceite amarillo.

15 **Ejemplo de referencia 5:**

Síntesis de clorhidrato de (2S)-2-(5-ciano-2-metoxifenil)-morfolina

(2S)-2-Bromo-1-(5-bromo-2-metoxifenil) etanol

20 A una disolución de (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (39,5 ml, disolución 1,0 M en tolueno, 39,5 mmol) se le añadió complejo borano-tetrahidrofurano (237 ml, disolución 1,0 M en tetrahidrofurano, 237 mmol) a -40 °C. A la disolución resultante se le añadió una disolución de bromuro de 5'-bromo-2'-metoxifenacilo (60,8 g, 197,4 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) a través de un embudo durante una hora. Tras agitar durante 3 horas bajo 0 °C, se añadió gota a gota metanol (ca. 50 ml). Después de agitar la disolución resultante durante otros 30 minutos a temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron en vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se usó para la siguiente reacción sin otra purificación.

(2S)-2-(5-Bromo-2-metoxifenil)-oxirano

30 Una mezcla de (2S)-2-bromo-1-(5-bromo-2-metoxifenil)-etanol en éter dietílico (250 ml) e hidróxido de potasio (26,3 g, 395 mmol) en agua (250 ml) se agitó vigorosamente hasta que se consumió el material de partida. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se usó para la siguiente reacción sin otra purificación.

(2S)-2-Bencilamino-1-(5-bromo-2-metoxifenil)-etanol

35 Se calentó una mezcla de (2S)-2-(5-bromo-2-metoxifenil)-oxirano y bencilamina (147 ml, 1,34 mol) a 80 °C durante 4,5 horas. La bencilamina en exceso se eliminó por destilación bajo presión reducida. El lavado del residuo con éter dietílico /hexano dio (2S)-2-bencilamino-1-(5-bromo-2-metoxifenil)-etanol (104,5 g, 70%, 3 etapas) como cristales blancos.

(6S)-4-Bencil-6-(5-bromo-2-metoxifenil)-morfolin-3-ona

40 Se añadió mediante goteo una disolución de cloruro de cloroacetilo (24,3 g, 215 mmol) en diclorometano (100 ml) en una mezcla de (2S)-2-bencilamino-1-(5-bromo-2-metoxifenil)-etanol (101,8 g, 302,7 mmol) en diclorometano (600 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1 N a 0 °C y se agitó durante una hora. La disolución resultante se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se añadió hidróxido de potasio (34,0 g, 605 mmol) a una disolución del residuo en 2-propanol (600 ml) y la disolución se agitó durante 16 horas. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente bajo presión reducida dio (6S)-4-bencil-6-(5-bromo-2-metoxifenil)-morfolin-3-ona (108,7 g, 95%, 2 etapas) como un aceite amarillo pálido.

(2S)-4-Bencil-2-(5-bromo-2-metoxifenil)-morfolina

50 Se añadió una disolución de (6S)-4-bencil-6-(5-bromo-2-metoxifenil)-morfolin-3-ona (67,2 g, 179 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) a una mezcla enfriada en hielo de borohidruro de litio (8,55 g, 393 mmol) y clorotrimetilsilano (99,7 ml, 785 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) durante 45 minutos y la disolución se agitó a la misma temperatura durante una hora y a continuación a temperatura ambiente durante 5 horas. Tras la adición cuidadosa de metanol (60 ml) a la disolución enfriada en hielo, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo en hidróxido de sodio acuoso al 10% (280 ml) se agitó a 90 °C durante 3 horas. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se repartió entre agua y éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío. La purificación del residuo por

medio de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dio (2S)-4-bencil-2-(5-bromo-2-metoxifenil)-morfolina (46,1g, 71%, 2 etapas) como un aceite amarillo.

(2S)-4-Bencil-2-(5-ciano-2-metoxifenil)-morfolina

5 Se agitó una disolución de (2S)-4-bencil-2-(5-bromo-2-metoxifenil)-morfolina (17,1 g, 47,2 mmol) y cianuro de cobre (6,35 g, 70,9 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (140 ml) a 160 °C durante 9 horas. Se añadió éter dietílico e hidróxido de sodio acuoso 1 N a la mezcla de reacción, y la disolución se hizo pasar a través de una columna de Celite. Se extrajo todo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dando (2S)-4-bencil-2-(5-ciano-2-metoxifenil)-morfolina (10,1 mg, 69%) como un
10 aceite amarillo.

Clorhidrato de (2S)-2-(5-ciano-2-metoxifenil)-morfolina

A una disolución de (2S)-4-bencil-2-(5-ciano-2-metoxifenil)-morfolina (10,8 g, 35,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (80 ml) se le añadió clorofornato de 1-cloroetilo (5,73 ml, 52,5 mmol) a temperatura ambiente. Tras la desaparición del
15 material de partida, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. A continuación el residuo se disolvió en metanol (100 ml) y se sometió a reflujo durante 30 minutos. Los disolventes se eliminaron en vacío y el residuo se filtró y se lavó con acetato de etilo dando clorhidrato de (2S)-2-(5-ciano-2-metoxifenil)-morfolina (8,08 g, 91%) como sólidos blancos.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,91-3,36(4H, m), 3,91 (3H; s), 3,95 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 12,3, 3,3 Hz), 5,06 (1H, dd, J = 11,1, 2,1 Hz), 7,25 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 5,7, 2,1 Hz), 9,57(2H, m).

20 **Ejemplo de referencia 6:**

Síntesis de clorhidrato de (2S)-2-(4-(N-metil-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)-morfolina

4-((1R)-1-feniletil)-(2S)-2-(4-(N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)-morfolina

25 Se añadió toluen-4-sulfonato de (R)-(+)-3-aminotetrahidrofurano (2,0 g, 7,7 mmol) a una suspensión de (2S)-2-(4-bromofenil-4-((R)-1-feniletil)morfolina (2,4 g, 6,9 mmol), acetato de paladio (65 mg, 0,29 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (170 mg, 0,57 mmol) y terc-butóxido de sodio (3,4 g, 35,4 mmol) en terc-butanol (50 ml) a temperatura ambiente. Tras calentar a 90 °C durante 6 horas, la suspensión resultante se hizo pasar a través de una columna de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice eluyendo metanol al 5-10% en cloroformo dando 4-((1R)-1-feniletil)-(2S)-2-(4-(N-((3R)-
30 tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil) morfolina (1,3 g, 53%) como cristales blancos. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,04-2,16 (4H, m), 2,55-2,62 (1H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,33-3,38 (1H, m), 3,67-3,93 (5H, m), 3,98-4,02 (1H, m), 4,46-4,58 (2H, m), 6,57 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,21-7,33 (7H, m)

(2S)-2-(4-(N-metil-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)-4-((1R)-1-feniletil)morfolina

35 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,4 g, 11,3 mmol) a una disolución de 4-((1R)-1-feniletil)-(2S)-2-(4-(N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)-morfolina (1,3 g, 3,69 mmol) y formalina (35%, 1,6 g, 18,6 mmol) en dicloroetano (50 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 2 horas, la suspensión resultante se repartió entre acetato de etilo e hidróxido de sodio 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice eluyendo metanol al 5-10% en cloroformo dando (2S)-2-(4-(N-metil-N-((3R)-
40 tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)-4-((1R)-1-feniletil)morfolina (1,35 g, 100%) como un aceite amarillo pálido.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,02-2,13 (4H, m), 2,53-2,60 (1H, m), 3,00(3H, s), 3,08-3,12 (1H, m), 3,30-3,34 (1H, m), 3,70-3,98 (5H, m), 4,00-4,06 (1H, m), 4,46-4,58 (2H, m), 6,60 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,28-7,37 (7H, m)

Clorhidrato de (2S)-2-(4-(N-metil-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)morfolina

45 Una disolución de paladio al 10% sobre carbono (1,0 g) y ((2S)-2-(4-(N-metil-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)-4-((1R)-1-feniletil)morfolina (3,69 mmol) en metanol (10 ml) se agitó vigorosamente bajo atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante 10 horas. El catalizador se eliminó por medio de filtración con una almohadilla de Celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató por medio de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo y se concentró bajo presión reducida dando un sólido amarillo pálido, que se recristalizó a partir de etanol dando
50 clorhidrato de (2S)-2-(4-(N-metil-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)morfolina (0,9 g, 73%) como cristales blancos.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,99 (3H, s), 3,00-3,12 (2H, m), 3,23-3,28 (1H, m), 3,61-4,02 (9H, m), 4,51-4,53 (1H, m), 4,79 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,42-7,48 (4H, m), 9,63 (2H, a)

Ejemplo de referencia 7:

Síntesis de (2S)-2-(4-(N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)morfolina

A una disolución de 4-((1R)-1-feniletil)-(2S)-2-(4-[N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il) amino]fenil)morfolina (0,40 g, 1,09 mmol) y formato de amonio (0,69 g, 10,9 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano (50 ml), metanol (100 ml) y agua (16 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (húmedo, 150 mg) y se agitó a 95 °C durante una hora. Tras la filtración, el disolvente se eliminó en vacío y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida dando (2S)-2-[4-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)amino]fenil]morfolina (0,28 g, cuant.) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,90 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,80-2,98 (4H, m), 3,67-4,20 (9H, m), 4,36 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,56 (2H, d, J = 3,4 Hz), 7,18 (2H, d, J = 3,4 Hz)

Ejemplo de referencia 8:

Síntesis de clorhidrato de (2S)-2-(4-(1-acetilpiperidin-4-ilo)fenil)morfolina

2-Bromo-1-(4-hidroxifenil)-etan-1-ona

Se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (276 g, 734 mmol) a una suspensión de 4-hidroxiacetofenona (100 g, 734 mmol) en tetrahidrofurano (1000 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 3 horas, se filtró la suspensión resultante y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico dando 2-bromo-1-(4-hidroxifenil)-etan-1-ona (85 g, 54%) como cristales blancos.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,84 (1H, a), 4,40 (2H, s), 6,98 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,91 (2H, d, J = 7,2 Hz)

Metanosulfonato de 4-(2-bromoacetil)fenilo

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (50 g, 436 mmol) a una disolución de 2-bromo-1-(4-hidroxifenil)-etan-1-ona (85 g, 395 mmol) y trietilamina (48g, 474 mmol) en tetrahidrofurano (1000 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se lavó con éter diisopropílico dando 4-(2-bromoacetil)fenil metanosulfonato (96 g, 83%) como cristales blancos.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,22 (3H, s), 4,41 (2H, s), 7,41 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,06 (2H, d, J = 7,2 Hz)

Metanosulfonato de 4-((2S)-2-bromo-1-hidroxietil)fenilo

Se añadió complejo borano-tetrahidrofurano (disolución 1,0 M en tetrahidrofurano, 330 ml) a una disolución de (S)-CBS((S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, 50 ml, disolución en tolueno 1,0 M) a -30 °C durante 15 minutos y se agitó durante 30 minutos. Se añadió por goteo metanosulfonato de 4-(2-bromoacetil)fenilo (96 g, 328 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) durante 70 minutos manteniendo la temperatura entre -32 y -28 °C. Tras una hora en agitación, la disolución se calentó a temperatura ambiente y se añadió metanol (10 ml) lentamente, a continuación se añadió ácido clorhídrico 0,5 M (300 ml) gota a gota durante 10 minutos. La disolución se filtró tras 40 minutos en agitación y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M, hidróxido de sodio acuoso 0,1 M y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración de la fase orgánica dio metanosulfonato de 4-((2S)-2-bromo-1-hidroxietil)fenilo como un aceite marrón pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,72 (1H, d, J = 1,2 Hz), 3,10 (3H, s), 3,44-3,58 (2H, m), 4,93-4,97 (1H, m), 7,30 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,46 (2H, d, J = 7,2 Hz)

Metanosulfonato de 4-((S)-oxiranil)fenilo

Se añadió hidróxido de sodio acuoso (1M, 600 ml) a metanosulfonato de 4-((2S)-2-bromo-1-hidroxietil)fenilo (328 mmol) en éter dietílico (400 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se lavó con éter diisopropílico dando metanosulfonato de 4-((S)-oxiranil)fenilo (69 g, 98%) como cristales blancos. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,75 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 6,8 Hz), 3,14-3,16 (4H, m), 3,88 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 7,2 Hz), 7,28 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,2 Hz)

Metanosulfonato de 4-((1S)-2-bencilamino-1-hidroxietil)fenilo

Se calentó una mezcla de metanosulfonato de 4-((S)-oxiranil)fenilo (69 g, 322 mmol) y bencilamina (104 g, 971 mmol) a 80 °C durante 3 horas. Se evaporó un exceso de bencilamina bajo presión reducida y el residuo se lavó con éter diisopropílico dando metanosulfonato de 4-((1S)-2-bencilamino-1-hidroxietil)fenilo (71,0 g, 69%) como cristales blancos.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,68-2,72 (1H, m), 2,96 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 10,2 Hz), 3,12 (3H, s), 3,84 (2H, d, $J = 1,2$ Hz), 4,72 (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, 10,2 Hz), 7,23-7,43 (9H, m)

Metanosulfonato de 4-((2S)-4-bencil-5-oxo-morfolin-2-il)fenilo

5 Se añadió por goteo cloruro de cloroacetilo (27,5 g, 243 mmol) a una disolución de metanosulfonato de 4-((1S)-2-bencilamino-1-hidroxietil)fenilo (71 g, 221 mmol) en hidróxido de sodio acuoso 1 N (330 ml) y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La disolución resultante se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió hidróxido de potasio (85%, 17,5 g, 265 mmol) a una disolución de aceite marrón pálido resultante en 2-propanol (600 ml) y se agitó durante 10 horas. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se repartió entre agua y cloroformo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 10 0,5 M, hidrógeno carbonato de sodio saturado, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La eliminación del disolvente bajo presión reducida dio metanosulfonato de 4-((2S)-4-bencil-5-oxo-morfolin-2-il)fenilo (79,8 g, 100%) como un aceite marrón.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,13 (3H, s), 3,29-3,36 (2H, m), 4,36-4,46 (4H, m), 4,81 (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, 10 Hz), 7,24-7,42 (9H, m)

15 (2S)-4-Bencil-2-(4-hidroxifenil)morfolino

Se añadió clorotrimetilsilano (96 g, 884 mmol) a una disolución de borohidruro de litio (9,6 g, 441 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) y la disolución se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de metanosulfonato de 4-((2S)-4-bencil-5-oxo-morfolin-2-il)fenilo (79,8 g, 221 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) a la disolución y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Tras la adición cuidadosa de metanol (60 ml) en un baño de hielo, el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió hidróxido de potasio (145 g, 2,2 mol) a una disolución del residuo en etanol (300 ml) y agua (300 ml) y la disolución se agitó a 80 °C durante 2 horas. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La eliminación del disolvente dio (2S)-4-bencil-2-(4-hidroxifenil)morfolina (39,8 g, 67 %) como cristales blancos. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,05-2,31 (2H, m), 2,72-2,89 (2H, m), 3,54 (2H, s), 3,81-3,86 (1H, m), 3,96-4,00 (1H, m), 4,50 (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, 10,2 Hz), 5,12 (1H, a), 6,75 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,19-1,32 (7H, m)

(2S)-2-(4-(1-Acetilpiperidin-4-iloxi)fenil)-4-bencilmorfolina

Se añadió diisopropilazodicarboxilato (40% en tolueno, 5,7 g, 11,3 mmol) a una disolución de (2S)-2-(4-hidroxifenil)-4-bencilmorfolina (2,0 g, 7,43 mmol), trifetilfosfina (3,0 g, 11,4 mmol) y 1-acetil-4-hidroxipiperidina (1,6 g, 11,2 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 horas. La mezcla se repartió 30 entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo acetato de etilo al 10-50% en hexano dando (2S)-2-(4-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)fenil)-4-bencilmorfolina (1,68 g, 57%) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,68-1,89 (4H, m), 2,11 (9H, s), 2,11-2,15 (1H, m), 2,24-2,31 (1H, m), 2,73-2,89 (2H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,65-3,85 (4H, m), 3,97-4,01 (1H, m), 4,89-4,53 (2H, m), 6,85 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,24-7,33 (7H, m) (CDCl_3)

Clorhidrato de (2S)-2-(4-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)fenil)morfolina

Se añadió clorofornato de 1-cloroetilo (0,92 g, 6,43 mmol) a una disolución de (2S)-2-(4-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)fenil)-4-bencilmorfolina (1,68 g, 4,26 mmol) en dicloroetano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó 40 vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y se añadió metanol (40 ml) al residuo. La mezcla se calentó a 80 °C durante una hora y a continuación se evaporó el disolvente bajo presión reducida dando un sólido blanco, que se recristalizó a partir de etanol dando clorhidrato de (2S)-2-(4-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)fenil)morfolina (1,3 g, 100 %) como cristales blancos. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45-1,61 (2H, m), 11,80-1,95 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,84-3,42 (6H, m), 3,67-3,92 (4H, m), 4,61-4,63 (1H, m), 4,72 (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, 10,2 Hz), 7,00 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 9,78 (2H, a) ($\text{DMSO}-d_6$)

Ejemplo de referencia 9:

Síntesis de 4-((2S)-morfolin-2-il)fenilamina

A una disolución de (2S)-2-(4-aminofenil)-4-((1R)-1-feniletil)morfolina (17,45 g, 61,8 mmol) y formato de amonio (11,7 g, 185,4 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (180 ml), metanol (180 ml) y agua (45 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (húmedo, 1,8 g) y la disolución se agitó a 95 °C durante 3 horas. Tras la filtración, el disolvente se eliminó en vacío y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida dando 4-((2S)-morfolin-2-il)fenilamina (10,45 g, 95 %) como cristales de color amarillo pálido. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,46-2,50 (2H, m), 2,68 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 2,76 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 3,52 (1H, m), 3,79 (1H, d, $J = 10,9$ Hz), 4,13 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 4,95 (2H, s a), 6,49 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,1$ Hz).

Ejemplo de referencia 10:

Síntesis de diclorhidrato de (2S)-2-(4-([1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)piperazina

(2S)-1,4-Dibencil-2-(4-bromofenil)piperazina

5 Se añadió ácido clorhídrico en una disolución de acetato de etilo (4 N) a una disolución de (2S)-2-(4-bromofenil)piperazina-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo (10 g, 22,7 mmol) en metanol (50 ml). La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó bajo presión reducida dando un sólido blanco. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío dando (2S)-2-(4-bromofenil)piperazina como cristales blancos. Se añadió bromuro de bencilo (9,7 g, 56,7 mmol) a una disolución de hidruro de sodio (al 60% en aceite, 2,0 g, 50 mmol) y (2S)-2-(4-bromofenil)piperazina en tetrahidrofurano (50 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla se repartió entre agua y cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5-10% en cloroformo dando (2S)-1,4-dibencil-2-(4-bromofenil)piperazina (6,1 g, 64%) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,48-2,70 (6H, m), 3,48 (2H, s), 3,60 (2H, s), 4,24 (1H, d, J = 10,0Hz), 7,05-7,20 (10H, m), 7,28 (2H, d, J = 7,2Hz), 7,43 (2H, d, J = 7,2Hz).

4-((2S)-1,4-Dibencilpiperazin-2-il)benzaldehído

20 Se añadió n-butillitio (1,56 M en hexano, 14 ml, 21,8 mmol) a una disolución de (2S)-1,4-dibencil-2-(4-bromofenil)piperazina (6,1 g, 14,5 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) a -78 °C. Después de una hora en agitación, se añadió dimetilformamida (1,6 g, 21,9 mmol) y la disolución se agitó durante una hora. La mezcla se repartió entre agua y cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5-10% en cloroformo dando 4-((2S)-1,4-dibencilpiperazin-2-il)benzaldehído (1,6 g, 41 %) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,48-2,72 (6H, m), 3,58 (2H, s), 3,68 (2H, s), 4,32 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,10-7,24 (10H, m), 7,28 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,46(2H, d, J = 7,2 Hz), 9,98 (1H, s).

4-((2S)-1,4-Dibencilpiperazin-2-il)benzonitrilo

25 Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,5 g, 7,75 mmol) a una disolución de 4-((2S)-1,4-dibencilpiperazin-2-il)benzaldehído (2,2 g, 5,94 mmol) en hidróxido de sodio acuoso 1 N (10 ml) y etanol (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se repartió entre agua y cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en ácido acético (10 ml) y se agitó a 80 °C durante 6 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5-10% en cloroformo dando 4-((2S)-1,4-dibencilpiperazin-2-il)benzonitrilo (1,4 g, 64 %) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,45-2,68 (6H, m), 3,54 (2H, s), 3,62 (2H, s), 4,26 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,07-7,14 (10H, m), 7,30 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,46(2H, d, J = 7,2 Hz).

(2S)-2-(4-Cianofenil)piperazina-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo

40 Se añadió cloroformato de 1-cloroetilo (2,7 g, 18,9 mmol) a una disolución de 4-((2S)-1,4-dibencilpiperazin-2-il)benzonitrilo (1,4 g, 3,81 mmol) en dicloroetano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y metanol (40 ml) se añadió al residuo. La mezcla se calentó a 80 °C durante una hora y el disolvente se evaporó bajo presión reducida dando (2S)-2-(4-cianofenil)piperazina como cristales blancos. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,9 g, 8,71 mmol) a una disolución de trietilamina (1,2 g, 11,9 mmol) y (2S)-2-(4-cianofenil)piperazina en tetrahidrofurano (50 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante una hora. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-20% en hexano dando (2S)-2-(4-cianofenil)piperazina-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo (1,2 g, 81%) como cristales blancos. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,41 (9H, s), 1,45 (9H, s), 2,91-2,98 (2H, m), 3,34-3,40 (1H, m), 3,86-3,98 (2H, m), 4,39-4,44 (1H, m), 5,52 (1H, a), 7,42 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,66 (2H, d, J = 7,2Hz).

Diclorhidrato de (2S)-2-(4-([1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)piperazina

50 Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,3 g, 20,2 mmol) y carbonato de sodio (3,4 g, 32,1 mmol) a una disolución de (2S)-2-(4-cianofenil)piperazina-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo (2,5 g, 6,45 mmol) en etanol (15 ml) y agua (15 ml) a temperatura ambiente y la disolución se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre agua y cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. Se añadió ortoformato de trietilo (9,6 g, 64,8 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,12 g, 0,63 mmol) a una disolución del residuo en tolueno (25 ml) y se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-

20% en hexano dando (2S)-2-(4-([1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)-piperazina-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo (1,94 g, 70%) como un aceite incoloro. Se añadió ácido clorhídrico en acetato de etilo (4 N) a una disolución de (2S)-2-(4-([1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)piperazina-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo (1,94 g, 4,51 mmol) en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se evaporó bajo presión reducida dando un sólido blanco, que se lavó con acetato de etilo dando diclorhidrato de (2S)-2-(4-([1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)piperazina (1,3 g, 95%) como cristales blancos.

RMN de ^1H (DMSO) δ : 3,43-3,72 (6H, m), 4,82 (1H, d = 10,2 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,0 Hz), 8,15 (2H, d, J = 7,0 Hz), 9,79 (1H, s), 10,21 (4H, a).

Ejemplo de referencia 11:

10 Síntesis de diclorhidrato de (2S)-2-(4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)piperazina

Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,3 g, 20,2 mmol) y carbonato de sodio (3,4 g, 32,1 mmol) a una disolución de (2S)-2-(4-cianofenil)piperazina-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo (2,5 g, 6,45 mmol) en etanol (15 ml) y agua (15 ml) a temperatura ambiente y la disolución se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre agua y cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. Se añadió ortoacetato de trietilo (10,5 g, 64,7 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,12 g, 0,63 mmol) a la disolución del residuo en tolueno (25 ml) y la disolución se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-20% en hexano dando (2S)-2-(4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)piperazina-1,4-dicarboxilato (1,0 g, 35 %) como un aceite incoloro. Se añadió ácido clorhídrico en acetato de etilo (4N) a una disolución de (2S)-2-(4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)piperazina-1,4-dicarboxilato (1,0 g, 2,26 mmol) en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se evaporó bajo presión reducida dando un sólido blanco, el que se lavó con acetato de etilo dando diclorhidrato de (2S)-2-(4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)piperazina (0,64 g, 100 %) como cristales blancos.

25 RMN de ^1H (DMSO) δ : 2,69 (3H, s), 3,45-3,73 (6H, m), 4,80 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,86 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,10 (2H, d, J = 7,2 Hz), 10,12 (4H, a).

Ejemplo de referencia 12:

Síntesis de morfolin-4-il-((2S)-4-morfolin-2-il-fenil)-metanona

Ácido 4-[(2S)-4-((1R)-1-feniletíl)-morfolin-2-il]-benzoico

30 A una suspensión de (2S)-2-(4-bromofenil)-4-((1R)-1-feniletíl)morfolina (3,46 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se le añadió n-butilitio (7,7 ml, 12,0 mmol, 1,56 M en hexano) a -78 °C. Tras agitar durante 10 minutos, se añadió a la mezcla hielo seco en exceso y la mezcla de reacción se mantuvo a -78 °C durante 1,5 horas y a continuación se repartió entre éter dietílico e hidróxido de sodio acuoso 0,2 N. La fase acuosa se lavó con éter dietílico y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. La filtración del precipitado dio ácido 4-[(2S)-4-((1R)-1-fenil-etil)-morfolin-2-il]-benzoico (3,05 g, 98%) como cristales blancos.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,39 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,10-2,18 (2H, m), 2,63 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,41 (1H, q, J = 6,9 Hz), 3,78 (1H, m), 3,93 (1H, m), 4,55 (1H, dd, J = 10,2, 2,1 Hz), 7,25-7,39 (5H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,07 (2H, d, J = 8,4 Hz).

40 Morfolin-4-il-{4-[(2S)-4-((1R)-1-fenil-etil)-morfolin-2-il]-fenil}-metanona

Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (357 mg, 2,20 mmol) a una disolución de ácido 4-[(2S)-4-((1R)-1-feniletíl)-morfolin-2-il]-benzoico (623 mg, 2,00 mmol) en diclorometano a 0 °C. Tras agitar durante 2 horas, se añadió morfolina (0,35 ml, 4,0 mmol) a la mezcla de reacción. Tras agitar durante la noche, la suspensión resultante se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dando morfolin-4-il-{4-[(2S)-4-((1R)-1-feniletíl)-morfolin-2-il]-fenil}-metanona (465 mg, 60%) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,01-2,14 (2H, m), 2,59-2,63 (1H, m), 3,07-3,12 (1H, m), 3,36 (1H, q, J = 6,9 Hz), 3,37-3,78 (9H, m), 3,90-3,91 (1H, m), 4,62 (1H, dd, J = 10,2, 2,4 Hz), 7,24-7,44 (9H, m).

Morfolin-4-il-((2S)-4-morfolin-2-il-fenil)-metanona

50 Se agitó una disolución de morfolin-4-il-{4-[(2S)-4-((1R)-1-feniletíl)-morfolin-2-il]-fenil}-metanona (465 mg, 1,20 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (0,50 g) en etanol (6,0 ml) bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se hizo pasar a través de una columna de Celite y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida dando morfolin-4-il-((2S)-4-morfolin-2-il-fenil)-metanona (331 mg, 100%) como un aceite claro. EM(M+1) : 277

Ejemplo de referencia 13:

Síntesis de N²,N²-Dimetil-N¹-(4-((2S)-morfolin-2-il)fenil)glicinamida

2-Cloro-N-((2S)-4-(((1R)-1-feniletil)morfolin-2-il)fenil)acetamida

5 A una disolución de (2S)-2-(4-aminofenil)-4-((1R)-1-feniletil)morfolina (2,93 g, 10 mmol) y trietilamina (3,0 g, 30 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió cloruro de cloroacetilo (2,26 g, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se repartió entre agua y diclorometano. El extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con éter isopropílico dando 2-cloro-N-((2S)-4-(((1R)-1-feniletil)morfolin-2-il)fenil)acetamida (3,5 g, 97%) como cristales amarillos. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,02-2,17 (2H, m), 2,60 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,08 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,36 (1H, q, J = 6,9 Hz), 3,75 (1H, td, J = 11,4 Hz y 2,4 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 9,9 Hz y 1,5 Hz), 4,19 (2H, s), 4,57 (1H, dd, J = 10,2 Hz y 2,1 Hz), 7,23-7,32 (5H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,21 (1H, s a).

N²,N²-Dimetil-N¹-(4-((2S)-4((1R)-1-feniletil)morfolin-2-il)fenil)glicinamida

15 Se agitó una disolución de 2-cloro-N-((2S)-4-(((1R)-1-feniletil)morfolin-2-il)fenil)acetamida (0,9 g, 2,5 mmol), carbonato de potasio (1,72 g, 12,5 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (1,00 g, 12,5 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y acetonitrilo (80 ml) a 95 °C durante 10 horas. Tras filtrar, se eliminó el disolvente en vacío y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida dando N²,N²-Dimetil-N¹-(4-((2S)-4-((1R)-1-feniletil)morfolin-2-il)fenil)glicinamida (1,15 g, cuant.) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,05-2,13 (2H, m), 2,38 (6H, s), 2,57 (1H, m), 3,07 (2H, s), 3,10 (1H, m), 3,35 (1H, q, J = 6,6 Hz), 3,72 (1H, m), 3,90 (1H, m), 4,56 (1H, dd, J = 10,2 Hz y 2,1 Hz), 7,20-7,39 (7H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,4 Hz), 9,90 (1H, s a).

N²,N²-Dimetil-N¹-(4-((2S)-morfolin-2-il)fenil)glicinamida

25 A una disolución de N²,N²-Dimetil-N¹-(4-((2S)-4-((1R)-1-feniletil)morfolin-2-il)fenil)glicinamida (0,91 g, 2,5 mmol) y formato de amonio (0,79 g, 12,5 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano (20 ml), metanol (40 ml) y agua (7 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (húmedo, 300 mg) y se agitó a 95 °C durante 3 horas. Tras filtrar, el disolvente se eliminó en vacío y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida dando N²,N²-Dimetil-N¹-(4-((2S)-morfolin-2-il)fenil)glicinamida (0,63 g, 96%) como un aceite incoloro.

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,05-2,13 (2H, m), 2,38 (6H, s), 2,57 (1H, m), 3,07 (2H, s), 3,10 (1H, m), 3,72 (1H, m), 3,90 (1H, m), 4,56 (1H, dd, J = 10,2 Hz y 2,1 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,4 Hz), 9,90 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 14:

Síntesis de 2-trimetil-N-(4-((2S)-morfolin-2-il)fenil)acetamida

2-Trimetil-N-(4-((2S)-4-((1R)-1-feniletil)morfolin-2-il)fenil)acetamida

35 A una disolución de (2S)-2-(4-aminofenil)-4-((1R)-1-feniletil)morfolina (0,68 g, 2,4 mmol) y trietilamina (0,73 g, 7,2 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió cloruro de trimetilacetilo (0,44 g, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se repartió entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con éter isopropílico dando 2-trimetil-N-(4-((2S)-4-((1R)-1-feniletil)morfolin-2-il)fenil)acetamida (0,88 g, cuant.) como cristales amarillos.

40 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,30 (9H, s), 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,01-2,12 (2H, m), 2,58 (1H, dd, J = 11,4 Hz, 1,2 Hz), 3,06 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,34 (1H, q, J = 6,9 Hz), 3,72 (1H, m), 3,88 (1H, m), 4,57 (1H, dd, J = 10,2 Hz y 2,1 Hz), 6,98-7,56 (10H, m).

2-Trimetil-N-(4-((2S)-morfolin-2-il)fenil)acetamida

45 A una disolución de N²,N²-Dimetil-N¹-(4-((2S)-4-((1R)-1-feniletil)morfolin-2-il)fenil)glicinamida (0,88 g, 3,2 mmol) y formato de amonio (1,00 g, 16 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano (500 ml), metanol (100 ml) y agua (50 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (húmedo, 300 mg) y la disolución se agitó a 95 °C durante 3 horas. Tras filtrar, el disolvente se eliminó en vacío y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida dando 2-trimetil-N-(4-((2S)-morfolin-2-il)fenil)acetamida (0,63 g, 96%) como un aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 15:

Síntesis de (3R)-3-(4-bromofenil)piperidina

N-Acetil-(3R)-3-(4-bromofenil)piperidina

La resolución quiral del racemato de N-acetil-3-(4-bromofenil)piperidina por medio de HPLC (columna: CHIRALPAK AS-H, eluyente: n-hexano/etanol = 80/20 (v/v)) dio N-acetil-(3R)-3-(4-bromofenil)piperidina como cristales incoloros.

5 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,58-1,71 (3H, m), 1,34 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,11 (3H, s), 2,49 (2H, m), 3,06 (1H, td, J = 11,7 Hz, 4,8 Hz), 3,86 (1H, m), 4,69 (1H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,4 Hz, 10,5 Hz).

(3R)-3-(4-Bromofenil)piperidina

10 A una disolución de N-acetil-(3R)-3-(4-bromofenil)piperidina (2,88 g, 13,2 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano (24 ml), metanol (24 ml) y agua (12 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (3,8 g, 92,4 mmol) y se agitó a 95 °C durante 2 horas. Tras la filtración, el disolvente se eliminó en vacío y se repartió el residuo entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida dando (3R)-3-(4-bromofenil)piperidina (2,3 g, 87%) como un cristal incoloro que se usó en la siguiente etapa sin otra purificación.

Ejemplo 1: 6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona (Compuesto N° 7)

15 Se preparó triclorhidrato de (3R)-3-(4-(morfolin-4-il)fenil)piperazina a partir de (2R)-2-(4-bromofenil)-piperazina-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo mediante la misma vía que la del Ejemplo de referencia 10.

20 A una disolución del triclorhidrato de (3R)-3-(4-(morfolin-4-il)fenil)piperazina (0,5 g, 1,40 mmol) preparado anteriormente y trietilamina (0,8 g, 7,91 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió en porciones 2-cloro-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-(3H)-pirimidin-4-ona (0,3 g, 1,25 mmol) que se preparó mediante el Ejemplo de referencia 1. Tras agitar durante 12 horas, la suspensión resultante se repartió entre cloroformo e hidróxido de sodio 1 N y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5-10% en cloroformo dando 6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona (0,41 g, 0,91 mmol, 73%) como cristales blancos.

25 **Ejemplo 2:** 6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-piperidin-1-il-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona (Compuesto N° 14)

30 Una disolución de triclorhidrato de (2S)-2-(4-piperidin-1-il-fenil)-piperazina obtenido en el Ejemplo de referencia 3 (199 mg, 0,561 mmol) y trietilamina (427 µl, 306 mmol) en tetrahidrofurano se sometió a reflujo durante 15 minutos. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió 2-cloro-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (122 mg, 0,510 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se disolvió en diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso, la disolución se hizo pasar a través de CHEM ELUT CE1010 (fabricado por VARIAN). Se concentró el filtrado y el residuo resultante se lavó con éter dietílico. Se añadió ácido clorhídrico en acetato de etilo (4 N) a una disolución de los sólidos resultantes en acetato de etilo, se recogió el precipitado mediante filtración y se secó dando triclorhidrato de 6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-piperidin-1-il-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona (267 mg, 0,479 mmol, 94%) como un polvo amarillo pálido.

Ejemplo 3: 2-((2S)-2-(4-(Dimetilamino)fenil)morfolin-4-il)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (Compuesto N° 36)

40 Se agitó una disolución de clorhidrato de (2S)-2-(4-(dimetilamino)fenil)morfolina (0,20 g, 0,64 mmol), 2-cloro-1-metil-6-oxo-4-(3-fluoropiridin-4-il)-1,6-dihidropirimidina (0,12 g, 0,53 mmol) y trietilamina (0,19 g, 1,92 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 95 °C durante 3 horas. El disolvente se eliminó por evaporación en vacío y el residuo se trató con agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol, 10:1) dando 2-((2S)-2-(4-(dimetilamino)fenil)morfolin-4-il)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (0,10 g, 50%) como cristales amarillos.

45 **Ejemplo 4:** N-(4-((2S)-4-((4-(3-Fluoro-piridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-morfolin-2-il)-fenil)-acetamida (Compuesto N° 143)

50 Se agitó una disolución de N-(4-((2S)-morfolin-2-il)fenil)acetamida obtenida en el Ejemplo de referencia 4 (0,20 g, 0,91 mmol), 2-cloro-1-metil-6-oxo-4-(3-fluoropiridin-4-il)-1,6-dihidropirimidina (0,19 g, 0,82 mmol) y trietilamina (0,41 g, 4,05 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 95 °C durante 3 horas. El disolvente se eliminó por evaporación en vacío y el residuo se trató con agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol, 10:1) dando N-(4-((2S)-4-((4-(3-fluoro-piridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-morfolin-2-il)-fenil)-acetamida (0,05 g, 14%) como un aceite amarillo.

Ejemplo 5: (eliminado)

Ejemplo 6-1: (eliminado)

Ejemplo 10-1: y 10 - 2 eliminados

Ejemplo 11: 6-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-((2S)-2-(4-(N-metil-N-((3R)-tetrahydrofuran-3il)amino)fenil)morfolin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (Compuesto N° 221)

5 Se añadió 2-cloro-3-metil-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona (0,26 g, 1,09 mmol) a una disolución de clorhidrato de (2S)-2-(4-(N-metil-N-((3R)-tetrahydrofuran-3il)amino)fenil)morfolina obtenida en el Ejemplo de referencia 6 (0,4 g, 1,19 mmol) y trietilamina (0,6 g, 5,93 mmol) en tetrahydrofurano (20 ml) a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se repartió entre agua y cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5-10% en cloroformo dando 6-(3-fluoropiridin-4-il)-2-((2S)-2-(4-(N-metil-N-((3R)-tetrahydrofuran-3il)amino)fenil)morfolin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (0,20 g, 39%) como cristales blancos.

Ejemplo 12: 2-((2S)-2-(4-(1-Acetilpiperidin-4-iloxi)fenil)morfolin-4-il)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-pirimidin-4-ona (Compuesto N° 238)

15 Se añadió 2-cloro-3-metil-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona (0,21 g, 0,88 mmol) a una disolución de clorhidrato de (2S)-2-(4-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)fenil)-morfolina obtenida en el Ejemplo de referencia 8 (0,30 g, 0,88 mmol) y trietilamina (0,45 g, 4,15 mmol) en tetrahydrofurano (20 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se repartió entre agua y cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5-10% en cloroformo dando 2-((2S)-2-(4-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)fenil)morfolin-4-il)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-pirimidin-4-ona (0,26 g, 58 %) como cristales blancos.

Ejemplo 13: 2-((2S)-2-(4-Aminofenil)morfolin-4-il)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (Compuesto N° 158)

25 Se añadió 2-cloro-3-metil-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona (1,1 g, 4,59 mmol) a una disolución de clorhidrato de (2S)-2-(4-aminofenil)morfolina (1,0 g, 4,66 mmol) y trietilamina (1,4 g, 13,8 mmol) en tetrahydrofurano (20 ml) a temperatura ambiente y la disolución se agitó durante 15 horas. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se repartió entre agua y cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5-10% en cloroformo dando 2-((2S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-il)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (0,80 g, 46 %) como cristales blancos.

30 **Ejemplo 14:** 4-((2S)-4-(6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-4-oxo-3H-pirimidin-2-il)morfolin-2-il)fenil)carbamato de metilo (Compuesto N° 295)

35 Se añadió clorformato de metilo (0,13 g, 1,38 mmol) a una disolución de 2-((2S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-il)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona obtenida en el Ejemplo 13 (0,35 g, 0,92 mmol) y trietilamina (0,25 g, 2,47 mmol) en tetrahydrofurano (20 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se repartió entre agua y cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5-10% en cloroformo dando 4-((2S)-4-(6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-4-oxo-3H-pirimidin-2-il)morfolin-2-il)fenil)carbamato de metilo (0,17 g, 42%) como cristales blancos.

40 **Ejemplo 15:** N'-(4-((2S)-4-(6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-4-oxo-3H-pirimidin-2-il)morfolin-2-il)fenil)-N,N-dimetilurea (Compuesto N° 298)

45 Se añadió cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (0,26 g, 2,41 mmol) a una disolución de 2-((2S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-il)-3-metil-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona (0,45 g, 1,18 mmol) y trietilamina (1,2 g, 11,9 mmol) en tetrahydrofurano (20 ml) y la disolución se agitó a 50 °C durante 48 horas. La mezcla se repartió entre agua y cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5-10% en cloroformo dando N'-(4-((2S)-4-(6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-4-oxo-3H-pirimidin-2-il)morfolin-2-il)fenil)-N,N-dimetilurea (0,35 g, 67%) como cristales blancos.

Ejemplo 16: 6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-([1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona (Compuesto N° 322)

50 Se añadió 2-cloro-3-metil-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona (0,31 g, 1,29 mmol) a una disolución de diclorhidrato de (2S)-2-(4-([1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)-piperazina obtenida en el Ejemplo de referencia 10 (0,40 g, 1,32 mmol) y trietilamina (0,70 g, 6,92 mmol) en tetrahydrofurano (20 ml) a temperatura ambiente y la disolución se agitó durante 15 horas. La mezcla se repartió entre agua y cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5-10% en cloroformo dando 6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-

([1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona (0,46 g, 82%) como cristales blancos.

Ejemplo 17: 6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona (Compuesto N° 334)

5 Se añadió 2-cloro-3-metil-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona (0,17 g, 0,71 mmol) a una disolución de diclorhidrato de (2S)-2-(4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)piperazina obtenida en el Ejemplo de referencia 11 (0,20 g, 0,71 mmol) y trietilamina (0,35 g, 3,46 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente y la disolución se agitó durante 15 horas. La mezcla se repartió entre agua y cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5-10% en cloroformo dando 6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona (0,16 g, 51%) como cristales blancos.

Ejemplo 18: 6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-[4-morfolin-4-carbonil]-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona (Compuesto N° 310)

15 Se agitó una disolución de morfolin-4-il-((2S)-4-morfolin-2-il-fenil)-metanona obtenida en el Ejemplo de referencia 12 (110 mg, 0,40 mmol), 2-cloro-3-metil-6-(3-fluoro-4-piridil)-pirimidina-4-ona (71 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (0,20 ml) en tetrahidrofurano (4,0 ml) a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó en vacío y el residuo se lavó con agua y éter dietílico. El filtrado del precipitado dio 6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-[4-morfolin-4-carbonil]-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona (99,6 mg, 69%) como cristales blancos.

Ejemplo 19: 2-((2S)-2-(4-(N-((3R)-Tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)morfolin-4-il)-3-metil-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona (Compuesto N° 220)

20 Se agitó una disolución de 2-cloro-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (0,08 g, 0,35 mmol), (2S)-2-(4-(N-((3R)- tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)morfolina obtenida en el Ejemplo de referencia 7 (0,11 g, 0,44 mmol) y trietilamina (0,22 g, 2,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 95 °C durante 3 horas. La mezcla se repartió entre agua y diclorometano, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5-10% en cloroformo dando 2-((2S)-2-(4-(N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)-morfolin-4-il)-3-metil-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona (0,07 g, 47%) como cristales de color amarillo pálido.

Ejemplo 20: N²,N²-Dimetil-N¹-(4-((2S)-4-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-6-(3-fluoropiridin-4-il))pirimidin-2-il)morfolin-2-il)fenil)glicinamida (Compuesto N° 288)

30 Se agitó una disolución de N²,N²-dimetil-N¹-(4-((2S)-morfolin-2-il)fenil)glicinamida obtenida en el Ejemplo de referencia 13 (0,21 g, 0,8 mmol), 2-cloro-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (0,15 g, 0,64 mmol) y trietilamina (0,40 g, 4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 95 °C durante una hora. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1) dando N²,N²-dimetil-N¹-(4-((2S)-4-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-6-(3-fluoropiridin-4-il))pirimidin-2-il)-morfolin-2-il)fenil)glicinamida (0,15 g, 50%) como cristales incoloros.

Ejemplo 21: 2-Trimetil-N-(4-((2S)-4-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-6-(3-fluoropiridin-4-il))pirimidin-2-il)morfolin-2-il)fenil)acetamida (Compuesto N° 215)

40 Se agitó una disolución de 2-trimetil-N-(4-((2S)-morfolin-2-il)fenil)acetamida obtenida en el Ejemplo de referencia 14 (0,13 g, 0,5 mmol), 2-cloro-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona (0,08 g, 0,4 mmol) y trietilamina (0,25 g, 2,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 95 °C durante una hora. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1) dando 2-trimetil-N-(4-((2S)-4-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-6-(3-fluoropiridin-4-il))pirimidin-2-il)morfolin-2-il)fenil)acetamida (0,17 g, 47%) como cristales incoloros.

45 **Ejemplo 22:** (eliminado)

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon de la misma manera que en los procedimientos descritos anteriormente. Los números de los compuestos en la siguiente tabla corresponden a los mostrados en la tabla de compuestos de preferencia descrita anteriormente.

Tabla 2

Compuesto N°	RMN de ^1H δ :	[M+1]
1	2,97-3,00 (1H, m), 3,14-3,17 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,66-3,74 (2H, m), 3,85-3,89 (1H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 4,74 (1H, dd, J = 1,2, 10,2 Hz), 6,60 (1H, s), 7,20 (2H, dd, J = 6,8, 7,3 Hz), 7,48 (2H, dd, J = 6,8, 7,3 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 1,2, 4,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,68 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO- d_6)	385
3	2,71-2,78 (1H, m), 3,14-3,18 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,62-3,66 (1H, m), 3,78-3,91 (5H, m), 4,06-4,10 (1H, m), 4,95 (1H, dd, J = 1,2, 10,2 Hz), 6,60 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,12 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 1,2, 4,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,69 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO- d_6)	431
4	3,23-3,27 (1H, m), 3,32-3,35 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,62-3,66 (1H, m), 3,88-4,05 (3H, m), 5,00 (1H, dd, J = 1,2, 10,2 Hz), 6,62 (1H, s), 6,98 (1H, s), 7,23-7,35 (2H, m), 7,58-7,66 (2H, m), 8,01 (1H, dd, J = 1,2, 4,2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,71 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO- d_6)	407
5	3,22-3,27 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,49-3,51 (1H, m), 3,64-3,88 (3H, m), 4,00-4,04 (1H, m), 5,27 (1H, dd, J = 1,2, 10,2 Hz), 6,61 (1H, s), 7,25-7,50 (3H, m), 8,55 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO- d_6)	419
6	2,76-2,84 (1H, m), 3,18-3,23 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,63-3,67 (1H, m), 3,83-3,93 (5H, m), 4,09-4,14 (1H, m), 5,00 (1H, dd, J = 1,2, 10,2 Hz), 6,61 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,76 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,99-8,03 (1H, m), 8,57 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO- d_6)	422
7	2,81-2,86 (1H, m), 2,98-3,10 (7H, m), 3,43 (3H, s), 3,55-3,75 (6H, m), 3,87-3,90 (1H, m), 6,56 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,32 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,94-7,98 (1H, m), 8,32 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,69 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO- d_6)	451
8	3,07-3,19 (5H, m), 3,28 (1H, m), 3,50-3,63 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,86 (4H, m), 3,97 (1H, m), 4,13 (1H, m), 4,65 (1H, dd, J = 1,9, 10,4 Hz), 6,88 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl $_3$)	452
9	2,05 (6H, m), 2,22 (1H, m), 2,84 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,00-3,60 (8H, m), 3,56 (3H, s), 3,97 (1H, m), 4,12 (1H, m), 4,60 (1H, d, J = 10,4 Hz), 6,56 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,88 (1H, s), 7,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl $_3$)	480

(continuación)

10	3,05 (1H, dd, J = 10,5, 12,9 Hz), 3,27 (1H, m), 3,50-3,63 (2H, m), 3,58 (3H, s), 4,00 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,70 (1H, dd, J = 1,9, 10,4 Hz), 6,89 (1H, s), 7,29 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,54 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	446
11	2,29 (3H, s), 3,02-3,04 (5H, m), 3,21-3,23 (5H, m), 3,58 (3H, s), 3,52-3,61 (2H, m), 3,98 (1H, m), 4,14 (1H, m), 4,63 (1H, dd, J = 1,2, 9,6 Hz), 5,73 (1H, s), 6,88 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,23 (3H, m), 7,41 (2H, dd, J = 7,5, 8,1 Hz), 7,79 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	607
12	2,86-2,89 (1H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,52-3,62 (5H, m), 3,86-4,06 (2H, m), 4,73 (1H, dd, J = 1,2, 10,2 Hz), 7,22 (2H, dd, J = 6,8 Hz, 7,3 Hz), 7,46 (2H, dd, J = 6,8 Hz, 7,3 Hz), 7,71-7,75 (1H, m), 8,60 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,75 (1H, s) (DMSO-d ₆)	403
13	1,96 (4H, m), 3,24 (4H, m), 3,38 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,50 (2H, m), 3,77 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,88 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,48 (1H, t, J = 10,4 Hz), 6,61 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,65 (1H, s), 7,44 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 4,8, 2,8 Hz), 8,60 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,55 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,78 (1H, s a) (DMSO-d ₆)	435
14	1,63 (2H, m), 1,86 (4H, m), 3,42 (5H, m), 3,44 (3H, s), 3,56 (3H, m), 3,88 (2H, m), 4,64 (1H, s a), 6,66 (1H, s), 7,72 (4H, s a), 8,00 (1H, dd, J = 5,2, 3,2 Hz), 8,60 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,73 (1H, d, J = 3,2 Hz), 9,83 (1H, s a), 10,10 (1H, s a) (DMSO-d ₆)	449
15	2,30 (1H, m), 2,41 (1H, m), 2,80 (3H, d, J = 5,2 Hz), 2,81 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,27 (1H, m), 3,42 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,52 (4H, m), 3,65 (1H, m), 3,76 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,89 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,00 (1H, m), 4,51 (1H, t, J = 11,6 Hz), 6,65 (1H, s), 6,68 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 4,8, 2,8 Hz), 8,59 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,94 (1H, s), 11,24 (1H, s) (DMSO-d ₆)	478
16	2,28 (1H, m), 2,41 (1H, m), 2,81 (3H, d, J = 5,0 Hz), 2,82 (d, J = 5,0 Hz), 3,27 (1H, m), 3,39 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,63 (4H, m), 3,80 (4H, m), 4,51 (1H, t, J = 11,2 Hz), 6,65 (1H, s), 6,69 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,49 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 4,8, 2,8 Hz), 8,59 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,60 (1H, s a), 9,82 (1H, s a), 11,09 (1H, s a) (DMSO-d ₆)	478
17	1,67-2,14(9H, m), 2,60-2,83 (6H, m), 3,06-3,14 (1H, m), 3,26-3,33 (1H, m), 3,50-3,73 (7H, m), 3,93-4,00 (1H, m), 4,13-4,17 (1H, m), 4,62 (1H, dd, J = 1,2, 10,2 Hz), 6,87 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 1,2, 4,2 Hz), 8,50-8,55 (2H, m) (CDCl ₃)	519

ES 2 359 071 T3

(continuación)

18	1,44-1,92(10H, m), 2,32-2,55 (5H, m), 2,72-2,76 (2H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,50-3,60 (5H, m), 3,75-3,79 (2H, m), 3,92-4,00 (1H, m), 4,12-4,16 (1H, m), 4,63 (1H, dd, J = 1,2, 10,2 Hz), 6,87 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,28 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 1,2, 4,2 Hz), 8,49-8,55 (2H, m) (CDCl ₃)	533
19	1,62-1,69 (3H, m), 1,98-2,06 (2H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 3,07-3,15 (1H, m), 3,25-3,32 (1H, m), 3,51-3,60 (7H, m), 3,87-3,92 (2H, m), 4,12-4,16 (1H, m), 4,63 (1H, dd, J = 1,2, 10,2 Hz), 6,87 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,28 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 1,2, 4,2 Hz), 8,50-8,55 (2H, m) (CDCl ₃)	466
20	1,61-1,66 (2H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 2,30-2,31 (1H, m), 2,32 (6H, s), 2,69-2,74 (2H, m), 3,08-3,15 (1H, m), 3,20-3,28 (1H, m), 3,50-3,61 (5H, m), 3,74-3,77 (2H, m), 3,94-4,00 (1H, m), 4,12-4,16 (1H, m), 4,62 (1H, dd, J = 1,2, 10,2 Hz), 6,88 (1H, s), 6,96 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,28 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 1,2, 4,2 Hz), 8,50-8,56 (2H, m) (CDCl ₃)	493
21	2,81 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,11 (4H, m), 3,39 (3H, s), 3,95-3,35 (10H, m), 4,55 (1H, t, J = 10,8 Hz), 6,65 (1H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 4,8, 2,8 Hz), 8,59 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,70 (1H, s a), 10,03 (1H, s a), 10,81 (1H, s a) (DMSO-d ₆)	464
22	3,44 (3H, s), 3,57 (12H, m), 3,82 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,90 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,56 (1H, t, J = 10,8 Hz), 6,66 (1H, s), 7,07 (1H, s a), 7,18 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (4H, s a), 7,60 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 5,2, 2,8 Hz), 8,60 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,74 (1H, s a), 10,12 (1H, s a) (DMSO-d ₆)	526
23	1,86 (4H, m), 1,99 (2H, m), 2,14 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 11,6 Hz), 3,02 (2H, m), 3,28 (1H, m), 3,39 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,52 (3H, m), 3,61 (1H, m), 3,81 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,91 (3H, m), 4,54 (1H, t, J = 9,6 Hz), 6,56 (1H, s), 7,15 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 5,2, 2,8 Hz), 8,60 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 10,15 (1H, s a), 11,10 (1H, s a) (DMSO-d ₆)	518
24	1,40 (1H, m), 1,86 (8H, m), 2,20 (2H, d, J = 12,0 Hz), 2,80 (2H, m), 2,90 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,70-3,30 (6H, m), 3,80 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,90 (3H, m), 4,65 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,65 (1H, s), 7,15 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 5,2, 2,8 Hz), 8,60 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 10,19 (1H, s a), 10,54 (1H, s a) (DMSO-d ₆)	532
25	1,71 (2H, m), 2,12 (2H, m), 2,73 (6H, d, J = 5,1 Hz), 2,74-2,81 (3H, m), 3,30-3,95 (8H, m), 3,39 (3H, s), 4,54 (1H, m), 6,65 (1H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 6,6, 5,1 Hz), 8,59 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,74 (1H, d, J = 3,3 Hz), 9,71 (1H, m), 10,02 (1H, m), 10,66 (1H, m), (DMSO-d ₆)	492

ES 2 359 071 T3

(continuación)

26	1,64 (2H, m), 1,91 (2H, m), 3,13-3,90 (11H, m), 3,48 (3H, s), 4,59 (1H, m), 6,65 (1H, s), 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 6,9, 5,1 Hz), 8,59 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,72 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,67 (1H, m), 9,91 (1H, m) (DMSO-d ₆)	465
27	1,91-2,05 (2H, m), 3,09 (1H, m), 3,28-3,57 (7H, m), 3,41 (3H, s), 3,74-3,86 (2H, m), 4,41-4,73 (2H, m), 6,58 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,65 (1H, s), 7,44 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 6,6, 5,1 Hz), 8,60 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,74 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,59 (1H, m), 9,86 (1H, m)	451
28	1,89-2,01 (2H, m), 2,93-3,29 (6H, m), 3,44 (3H, s), 3,58-3,66 (2H, m), 3,80-3,86 (1H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,55-4,58 (1H, m), 4,94 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,48 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,59 (1H, s), 7,20 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 1,2, 4,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃)	452
29	1,76-2,02 (2H, m), 2,97-3,29 (6H, m), 3,46 (3H, s), 3,60-3,69 (2H, m), 3,82-3,89 (1H, m), 4,01-4,05 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,55-4,58 (1H, m), 4,95 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,50 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,99 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 1,2, 4,2 Hz), 8,99 (1H, d, J = 4,2 Hz), 9,29 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃)	452
30	1,17 (1H, m), 1,33-1,43 (4H, m), 1,61-1,64 (3H, m), 1,75 (2H, d, J = 12,0 Hz), 2,70 (3H, s), 2,98 (2H, dd, J = 10,6, 12,8 Hz), 3,44 (3H, s), 3,58 (3H, m), 3,84 (1H, m), 4,00 (1H, m), 4,56 (1H, dd, J = 1,4, 10,4 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 5,2, 6,7 Hz), 8,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,69 (1H, d, J = 3,1 Hz) (DMSO-d ₆) 162	477
31	1,31 (6H, d, J = 6,5 Hz), 2,74 (2H, dd, J = 11,7, 12,4 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 10,7, 12,5 Hz), 3,15 (1H, m), 3,30-3,39 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,65 (2H, d, J = 12,8 Hz), 3,81-3,89 (3H, m), 4,03 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,63 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,60 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 5,2, 6,7 Hz), 8,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,74 (1H, d, J = 3,1 Hz), 9,11 (1H, a), 9,71 (1H, d a, J = 8,3 Hz) (DMSO-d ₆)	478
32	1,58-1,70 (6H, m), 3,08-3,20 (6H, m), 3,50-3,61 (2H, m), 3,57 (3H, s), 4,10 (1H, m), 4,13 (1H, m), 4,64 (1H, dd, J = 2,4, 10,8 Hz), 6,88 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 5,1, 5,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,57 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	450
33		

(continuación)

34	1,58-1,70 (4H, m), 3,08-3,20 (6H, m), 3,50-3,61 (2H, m), 3,57 (3H, s), 4,10 (1H, m), 4,13 (1H, m), 4,64 (1H, dd, J = 2,4, 10,8 Hz), 6,88 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 5,1, 5,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,57 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	436
35	2,05 (6H, m), 2,22 (1H, m), 2,84 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,00-3,60 (8H, m), 3,56 (3H, s), 3,97 (1H, m), 4,12 (1H, m), 4,60 (1 H, d, J = 10,4 Hz), 6,56 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,88 (1H, s), 7,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1 H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	479
36	2,97 (6H, s), 3,13 (1H, dd, J = 10,5, 12,9 Hz), 3,29 (1H, m), 3,50-3,60 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4,15 (1H, dd, J = 2,1, 9,9 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 2,1, 10,5 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,88 (1H, s), 7,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 5,1, 5,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	410
37	1,10 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,69 (5H, m), 3,11 (1H, dd, J = 10,5, 12,9 Hz), 3,24-3,31 (5H, m), 3,50-3,57 (2H, m), 3,56 (3H, m), 3,96 (1H, m), 4,14 (1H, dd, J = 2,1, 9,9 Hz), 4,63 (1H, dd, J = 2,1, 10,5 Hz), 6,87-6,95 (4H, m), 7,30 (2H, m), 8,50 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	493
38	1,66 (1H, s a), 2,62 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,68 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 3,23 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,30 (1H, m), 3,61-3,68 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,67 (2H, dd, J = 5,1, 5,4 Hz), 3,97 (1H, m), 4,13 (1H, m), 4,63 (1H, dd, J = 2,4, 10,8 Hz), 6,88 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 5,1, 5,1 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	495
40	1,09 (1H, m), 1,33 (2H, m), 1,45 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,79 (3H, m), 2,80 (3H, m), 3,44 (3H, s), 3,50 (2H, m), 3,52 (3H, s), 3,85 (2H, m), 4,57 (1H, m), 6,65 (1H, s), 7,50 (2H, m), 7,99 (1H, dd, J = 4,8, 2,8 Hz), 8,60 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,53 (1H, s a) (DMSO-d ₆)	477
41	3,46 (3H, s), 3,52 (4H, m), 3,81 (3H, s), 3,92 (2H, d, J = 13,3 Hz), 4,69 (1H, t, J = 11,0 Hz), 6,66 (1H, s), 7,05 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,71 (6H, m), 8,01 (1H, dd, J = 4,9, 2,7 Hz), 8,60 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,71 (1H, s a), 9,89 (1H, s a) (DMSO-d ₆)	472
42	2,98 (6H, s), 3,43 (1H, m), 3,44 (3H, s), 3,55 (2H, m), 4,40-3,80 (3H, m), 4,55 (1H, t, J = 10,0 Hz), 6,65 (1H, s), 7,04 (2H, s a), 7,57 (2H, s a), 8,00 (1H, dd, J = 5,2, 2,8 Hz), 8,60 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,69 (1H, s a), 10,00 (1H, s a) (DMZO-d ₆)	409

ES 2 359 071 T3

(continuación)

43	3,18-3,22 (4H, m), 3,44-3,92 (15H, m), 4,52-4,55 (1H, m), 5,11 (2H, s), 6,64 (1H, s), 7,04 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,36-7,39 (5H, m), 7,48 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,96-8,00 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,72 (1H, d, J = 4,2 Hz), 9,42-9,65 (2H, a) (DMSO-d ₆)	584
44	3,16-3,20 (4H, m), 3,39-3,91 (13H, m), 4,51-4,58 (1H, m), 6,65 (1H, s), 7,06-7,10 (2H, m), 7,43-7,66 (4H, m), 7,97-8,01 (1H, m), 8,60 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,73 (1H, s), 9,20 (1H, s a), 9,70-9,72 (1H, a), 10,02-10,05 (1H, a) (DMSO-d ₆)	450
45	1,32 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,26-3,88 (18H, m), 4,60-4,65 (2H, m), 6,65 (1H, s), 7,10 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,60 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,99-8,03 (1H, m), 8,61 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,75 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,75-9,85 (1H, a), 10,30-10,33 (1H, a), 11,05-11,10 (1H, a) (DMSO-d ₆)	492
46	3,18-3,24 (8H, m), 3,43-3,60 (13H, m), 4,51-4,55 (1H, m), 6,65 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,60 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,59 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,72 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,81-9,84 (1H, a), 10,18-10,32 (3H, a), 10,62-10,66 (1H, a) (DMSO-d ₆)	494
47	2,09 (3H, s), 3,18-3,24 (5H, m), 3,40-3,91 (15H, m), 4,42-4,50 (3H, m), 6,65 (1H, s), 7,10 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,56 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,60 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,72 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,70-9,74 (1H, a), 9,89-9,97 (1H, a), 11,13-11,16 (1H, a) (DMSO-d ₆)	536
48	2,69-2,76 (1H, m), 3,10-3,14 (1H, m), 3,51-3,52 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,68-3,73 (1H, m), 3,80-3,93 (4H, m), 4,06-4,10 (1H, m), 4,99 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,70-7,74 (2H, m), 7,82 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,60 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,75 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO-d ₆)	440
49	3,28-3,61 (7H, m), 3,81-3,88 (1H, m), 3,98-4,02 (1H, m), 5,27 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 7,23-7,47 (3H, m), 7,72-7,76 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,75 (1H, s) (DMSO-d ₆)	437
50	1,91-2,03 (2H, m), 3,09 (1H, m), 3,30-3,52 (6H, m), 3,41 (3H, s), 3,75-3,87 (2H, m), 4,40-4,52 (3H, m), 6,58 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,65 (1H, s), 7,40 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 6,6, 5,1 Hz), 8,59 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,72 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,48-9,58 (2H, m) (DMSO-d ₆)	451

ES 2 359 071 T3

(continuación)

51	1,15 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,31 (2H, dd, J = 11,1 Hz), 2,97-3,21 (6H, m), 3,52-3,62 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,95 (1H, dd, J = 10,5, 2,4 Hz), 6,85 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,32 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 6,9, 5,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,54 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	478
52	1,27 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,42 (2H, dd, J = 11,1, 11,1 Hz), 3,00 (1H, dd, J = 12,3, 10,8 Hz), 3,16-3,22 (3H, m), 3,45-3,60 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,81 (1H, m), 3,95 (1H, m), 6,85 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,97 (1H, m), 8,50 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,54 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	479
55	2,98 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,23-3,30 (6H, m), 3,45 (3H, s), 3,63-3,68 (2H, m), 3,86 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,64 (1H, m), 6,59 (1H, s), 6,81 (1H, dd, J = 7,2, 7,2 Hz), 6,98-7,01 (4H, m), 7,21-7,32 (4H, m), 7,98 (1H, dd, J = 6,9, 5,1 Hz), 8,57 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,69 (1H, d, J = 3,0 Hz) (DMSO-d ₆)	527
57	2,83-3,09 (5H, m), 3,26 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,67-3,76 (2H, m), 4,01-4,04 (1H, m), 6,57 (1H, s), 7,62 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,76 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,95-8,05 (5H, m), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,69 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO-d ₆)	520
58	2,82-3,10 (5H, m), 3,46 (3H, s), 3,66-3,69 (2H, m), 4,00-4,03 (1H, m), 6,56 (1H, s), 7,60 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,75 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,90-7,98 (5H, m), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,69 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO-d ₆)	467
64	1,48-1,49 (2H, m), 1,61-1,67 (4H, m), 1,92-2,00 (1H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,48-2,95 (4H, m), 3,12-3,32 (9H, m), 3,66 (3H, s), 3,96 (1H, m), 4,11 (1H, m), 4,60 (1H, dd, J = 2,4, 10,8 Hz), 6,48-6,56 (2H, m), 6,87 (1H, s), 7,18-7,23 (2H, m), 7,96 (1H, dd, J = 5,1, 5,1 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	519
66	3,06 (1H, dd, J = 12,0, 10,4 Hz), 3,25 (3H, m), 3,58 (3H, s), 3,65 (2H, m), 4,09 (1H, dd, J = 10,4, 2,4 Hz), 6,86 (1H, s), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 4,8, 2,8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,8 Hz) (CDCl ₃)	526
67	3,06 (1H, dd, J = 12,4, 10,4 Hz), 3,25 (3H, m), 3,58 (3H, s), 3,66 (2H, m), 4,10 (1H, dd, J = 10,4, 2,2 Hz), 6,86 (1H, s), 7,56 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (4H, s), 7,97 (1H, dd, J = 4,8, 3,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,1 Hz) (CDCl ₃)	510

(continuación)

68	1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 12,4, 10,8 Hz), 3,21 (3H, m), 3,57 (3H, s), 3,62 (2H, m), 4,05 (1H, m), 4,08 (2H, q, J = 6,8 Hz), 6,86 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (6H, m), 7,98 (1H, dd, J = 4,8, 3,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,2 Hz) (CDCl ₃)	486
69	1,90 (3H, m), 2,01 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,84 (1H, m), 3,16 (1H, m), 3,38 (3H, m), 3,44 (3H, s), 3,70 (9H, m), 4,59 (1H, s a), 6,65 (1H, s), 7,39 (2H, s a), 7,66 (2H, s a), 8,00 (1H, dd, J = 5,2, 2,4 Hz), 8,59 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,79 (1H, s a), 10,24 (1H, s a), 11,15 (1H, s a) (DMSO-d ₆)	518
70	1,83 (4H, m), 1,99 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,61 (4H, m), 2,86 (1H, m), 3,01 (1H, dd, J = 12,4, 10,4 Hz), 3,20 (4H, m), 3,33 (1H, q, J = 6,8 Hz), 3,47 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,59 (2H, m), 3,88 (1H, dd, J = 10,4, 2,4 Hz), 6,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,85 (1H, s), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 5,2, 3,2 Hz), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 3,2 Hz) (CDCl ₃)	504
71	1,60 (6H, s), 2,82 (1H, dd, J = 12,8, 10,0 Hz), 3,34 (1H, td, J = 11,9, 2,8 Hz), 3,55 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,62 (3H, s), 3,81 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,85 (3H, s), 4,00 (1H, td, J = 11,9, 2,8 Hz), 4,23 (1H, dd, J = 11,9, 2,2 Hz), 5,06 (1H, dd, J = 10,0, 2,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,88 (1H, s), 7,43 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 5,2, 3,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,2 Hz) (CDCl ₃)	455
73	1,94 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,54 (4H, m), 3,00 (1H, m), 3,16-3,62 (8H, m), 3,56 (3H, s), 3,75 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,96 (1H, m), 4,12 (1H, m), 4,60 (1H, dd, J = 1,9, 10,4 Hz), 6,55 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,87 (1H, s), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 5,1, 5,1 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	521
75	1,83-2,05 (5H, m), 2,20 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,15-3,63 (8H, m), 3,56 (3H, s), 3,97 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,61 (1H, dd, J = 1,9, 10,4 Hz), 6,56 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,69 (1H, s), 8,71 (2H, d, J = 0,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	EM
77	2,31 (2H, q, d = 5,1 Hz), 3,01 (1H, t, J = 10,0 Hz), 3,10 (1H, m), 3,20 (3H, m), 3,35 (1H, q, J = 6,9 Hz), 3,53 (3H, s), 3,54 (5H, m), 3,91 (1H, dd, J = 10,8, 2,8 Hz), 5,34 (1H, s a), 5,65 (1H, s a), 6,60 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,85 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 5,2, 3,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 3,2 Hz) (CDCl ₃)	478
78	2,41 (2H, m), 3,00 (1H, t, J = 10,0 Hz), 3,18 (3H, m), 3,24 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,55 (3H, s), 3,59 (6H, m), 3,90 (1H, dd, J = 10,8, 2,8 Hz), 6,58 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,85 (1H, s), 7,32 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 5,2, 3,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 3,2 Hz) (CDCl ₃)	460

(continuación)

79	1,48-2,05 (7H, m), 2,20 (1H, m), 2,55 (4H,m), 3,00 (1H, m), 3,09-3,60 (8H, m), 3,56 (3H, s), 3,97 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,60 (1H, dd, J = 1,9, 10,4 Hz), 6,57 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,88 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 5,1, 5,1 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	EM
80	1,94 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,54 (4H,m), 3,00 (1H, m), 3,16-3,62 (8H, m), 3,56 (3H, s), 3,75 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,96 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,60 (1H, dd, J = 1,9, 10,4 Hz), 6,55 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,87 (1H, s), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 5,1, 5,1 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	EM
81	1,11 (1H, m), 1,41 (4H, m), 1,63 (3H, m), 1,75 (2H, m), 2,70 (3H, s), 2,85-3,98 (11H, m), 6,56 (1H, s), 6,59 (2H, s), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 5,3, 3,1 Hz), 8,57 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,69 (1H, d, J = 3,1 Hz) (DMSO-d ₆)	477
82	1,68-1,70 (4H, m), 1,87-1,90 (1H, m), 2,06-2,10 (1H, m), 3,01-3,16 (10H, m), 3,40 (3H, s), 3,53-3,58 (3H, m), 3,83-3,98 (2H, m), 4,56 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,51 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,59 (1H, s), 7,20 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,69 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO-d ₆)	505
84	1,26 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,42 (2H, t, J = 10,8 Hz), 3,11 (1H, dd, J = 11,7, 13,8 Hz), 3,16-3,61 (5H, m), 3,57 (3H, s), 3,79 (2H, m), 3,97 (1H, m), 4,12 (1H, m), 4,64 (1H, dd, J = 1,9,10,4 Hz), 6,87 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 5,1, 5,1 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	EM
85	3,07 (1H, dd, J = 12,4, 11,2 Hz), 3,22 (3H, m), 3,57 (3H, s), 3,65 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,05 (1H, dd, J = 10,4, 2,4 Hz), 6,58 (2H, m), 6,87 (1H, s), 7,24 (2H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 4,8,2,8 Hz), 8,52 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,8 Hz) (CDCl ₃)	502
86	3,06 (1H, dd, J = 12,4, 10,4 Hz), 3,23 (3H, m), 3,57 (3H, s), 3,65 (2H, m), 3,93 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,07 (1H, dd, J = 10,0, 2,0 Hz), 6,86 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 4,8, 3,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,2 Hz) (CDCl ₃)	502
87	3,05 (1H, dd, J = 12,4, 10,4 Hz), 3,25 (3H, m), 3,57 (3H, s), 3,64 (2H, m), 4,08 (1H, dd, J = 10,4, 2,4 Hz), 6,86 (1H, s), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (4H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 5,2, 2,8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,8 Hz) (CDCl ₃)	476

(continuación)

88	3,43 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,93 (2H, d, J = 13,6 Hz), 4,74 (1H, t, J = 10,6 Hz), 6,66 (1H, s), 7,46 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (3H, m), 7,77 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 4,8, 2,8 Hz), 8,61 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 10,40 (1H, s a) (DMSO-d ₆)	510
89	3,05 (1H, dd, J = 12,4, 10,8 Hz), 3,25 (3H, m), 3,57 (3H, s), 3,63 (2H, m), 4,09 (1H, dd, J = 10,4, 2,4 Hz), 6,86 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,54 (5H, m), 7,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 5,2, 3,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,2 Hz) (CDCl ₃)	510
90	3,04 (1H, dd, J = 12,4, 10,8 Hz), 3,24 (3H, m), 3,58 (3H,s), 3,64 (2H, m), 4,13 (1H, dd, J = 10,0, 2,0 Hz), 6,87 (1H, s), 7,61 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 4,8, 2,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,77 (1H, s) (CDCl ₃)	434
91	0,37 (2H, m), 0,66 (2H, m), 1,30 (1H, m), 3,05 (1H, dd, J = 12,6, 10,8 Hz), 3,19-3,25 (3H, m), 3,57 (3H, s), 3,62-3,70 (2H, m), 3,85 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,06 (1H, m), 6,86 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,46-7,58 (6H, m), 7,92 (1H, m), 8,50 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,54 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	512
92	1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 12,3, 10,8 Hz), 3,19-3,25 (3H, m), 3,57 (3H, s), 3,62-3,67 (2H, m), 4,06 (1H, dd, J = 10,2, 2,7 Hz), 4,59 (1H, m), 6,86 (1H, s), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,49-7,58 (6H, m), 7,98 (1H, m), 8,51 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	500
93	0,99 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,47-1,82 (4H, m), 3,06 (1H, dd, J = 12,6,10,8 Hz), 3,19-3,26 (3H, m), 3,57 (3H, s), 3,62-3,67 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,04 (1H, m), 6,86 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,50-7,58 (6H, m), 7,98 (1H, m), 8,51 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	514
98	3,02 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,22 (4H, t, J = 4,2 Hz), 3,48 (3H, s), 6,83 (1H, s), 6,91-6,83 (2H, m), 7,33-7,26 (4H, m), 7,41 (1H, dd, J = 6,9, 7,8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	424
99	3,02 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,22 (4H, t, J = 4,2 Hz), 3,48 (3H, s), 6,83 (1H, s), 6,91-6,83 (2H, m), 7,33-7,26 (4H, m), 7,41 (1H, dd, J = 6,9, 7,8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	488

(continuación)

100	3,02 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,22 (4H, t, J = 4,2 Hz), 3,48 (3H, s), 6,83 (1H, s), 6,91-6,83 (2H, m), 7,33-7,26 (4H, m), 7,41 (1H, dd, J = 6,9, 7,8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	438
101	3,02 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,22 (4H, t, J = 4,2 Hz), 3,48 (3H, s), 6,83 (1H, s), 6,91-8,83 (2H, m), 7,33-7,26 (4H, m), 7,41 (1H, dd, J = 6,9, 7,8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	456
102	3,02 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,22 (4H, t, J = 4,2 Hz), 3,48 (3H, s), 6,83 (1H, s), 6,91-6,83 (2H, m), 7,33-7,26 (4H, m), 7,41 (1H, dd, J = 6,9, 7,8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	498
103	3,02 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,22 (4H, t, J = 4,2 Hz), 3,48 (3H, s), 6,83 (1H, s), 6,91-6,83 (2H, m), 7,33-7,26 (4H, m), 7,41 (1H, dd, J = 6,9, 7,8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	484
110	1,59 (6H, s), 3,12 (1H, dd, J = 12,8, 10,4 Hz), 3,31 (1H, td, J = 11,8, 2,0 Hz), 3,54 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,58 (3H, s), 3,64 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,99 (1H, td, J = 11,6, 2,0 Hz), 4,18 (1H, dd, J = 11,8, 2,0 Hz), 4,73 (1H, dd, J = 10,4, 2,0 Hz), 6,89 (1H, s), 7,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 4,8, 3,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,2 Hz) (CDCl ₃)	424
111	1,77 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,78 (3H, m), 3,30 (1H, td, J = 11,4, 2,0 Hz), 3,55 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,62 (3H, s), 3,80 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,85 (3H, s), 3,99 (1H, td, J = 11,4, 2,0 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 11,4, 2,0 Hz), 5,05 (1H, dd, J = 10,0, 2,0 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,89 (1H, s), 7,44 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 4,8, 3,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,2 Hz) (CDCl ₃)	510
112	3,11 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 3,32 (1H, td, J = 3,2, 12,0 Hz), 3,52-3,66 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,99 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,74 (1H, dd, J = 3,3, 11,1 Hz), 6,89 (1H, m), 7,33-7,42 (SH, m), 7,94 (1H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	367
113	2,84 (3H, s), 3,12 (1H, dd, J = 10,5, 12,6 Hz), 3,33 (1H, td, J = 3,2, 12,0 Hz), 3,50-3,60 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,96 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,88 (1H, s), 7,22 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (1H, m), 7,96 (1H, dd, J = 5,0, 6,7 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	395

ES 2 359 071 T3

(continuación)

115	2,98 (1H, dd, J = 10,5, 12,6 Hz), 3,17 (1H, td, J = 3,2, 12,0 Hz), 3,41 (3H, s), 3,69 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,04 (1H, dd, J = 3,3, 11,1 Hz), 4,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,40 (1H, s), 6,21 (2H, s a), 6,57 (1H, s), 6,63 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,33-7,55 (6H, m), 7,97 (1H, dd, J = 5,0, 6,7 Hz), 8,56 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,69 (1H, d, J = 3,0 Hz) (DMSO-d ₆)	456
116	2,67 (3H, s), 3,03 (1H, dd, J = 12,4,10,4 Hz), 3,23 (3H, m), 3,57 (3H, s), 3,63 (2H, m), 4,11 (1H, dd, J = 10,0, 2,0 Hz), 6,87 (1H, s), 8,58 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 5,2, 3,2 Hz), 8,08 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,2 Hz) (CDCl ₃)	448
118		
119	3,13 (1H, dd, J = 10,5,12,9 Hz), 3,29 (1H, m), 3,50-3,60 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4,14 (1H, dd, J = 2,1, 9,9 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 2,1, 10,5 Hz), 6,88 (1H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 5,1, 5,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	396
120	3,05 (1H, dd, J = 10,5, 12,9 Hz), 3,23 (1H, m), 3,50 (2H, t J = 11,1, 12,6 Hz), 3,62 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4,14 (1H, dd, J = 2,1, 9,9 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 2,1, 10,5 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 5,1, 5,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	474
121	1,97 (1H, m), 1,98 (3H, s), 2,30 (1H, m), 3,11-3,61 (9H, m), 3,56 (3H, s), 3,97 (1H, m), 4,59-4,63 (2H, m), 5,62 (1H, m), 6,58 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,87 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,94 (1H, m), 8,49 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	493
133	1,60 (4H, m), 1,73 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,80 (3H, s), 3,14 (1H, dd, J = 12,8, 10,4 Hz), 3,28 (1H, td, J = 11,4, 2,0 Hz), 3,55 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,96 (1H, td, J = 11,4, 2,4 Hz), 4,16 (2H, m), 4,60 (1H, dd, J = 10,4, 2,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,87 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 5,2, 3,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,2 Hz) (CDCl ₃)	464
134	1,50 (4H, m), 1,64 (4H, m), 1,72 (2H, m), 1,83 (2H, m), 2,76 (3H, s), 3,14 (1H, dd, J = 12,8, 10,4 Hz), 3,28 (1H, td, J = 11,4, 2,0 Hz), 3,56 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,77 (1H, m), 3,96 (1H, td, J = 11,4, 1,6 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 11,4, 1,6 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 10,4, 2,0 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 4,8, 3,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,2 Hz) (CDCl ₃)	492

(continuación)

135	1,18 (3H, m), 1,37 (2H, m), 1,62 (1H, m), 1,77 (2H, m), 2,05 (2H, m), 3,12 (1H, dd, J = 12,9, 11,4 Hz), 3,27 (2H, m), 3,55 (3H, m), 3,56 (3H, s), 3,95 (1H, td, J = 11,4, 1,8 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 11,4, 1,8 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 10,5, 2,1 Hz), 6,58 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,88 (1H, s), 7,18 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 4,5, 3,3 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	464
136	1,44 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,71 (2H, m), 2,02 (2H, m), 3,12 (1H, dd, J = 12,8, 10,8 Hz), 3,28 (1H, td, J = 11,4, 2,0 Hz), 3,54 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,69 (1H, s a), 3,77 (1H, m), 3,96 (1H, td, J = 11,4, 2,0 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 11,4, 2,0 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 10,8, 2,4 Hz), 6,60 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,87 (1H, s), 7,19 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 4,8, 2,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,1 Hz) (CDCl ₃)	450
137	1,26 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,92 (1H, m), 3,12 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 3,31 (1H, td, J = 3,2, 12,0 Hz), 3,51-3,66 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,97 (1H, m), 4,14 (1H, m), 4,71 (1H, dd, J = 2,5, 10,1 Hz), 6,88 (1H, s), 7,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 5,1, 6,6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	409
138	2,28 (1H, s a), 3,13 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 3,30 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,50-3,72 (4H, m), 3,97-4,22 (4H, m), 4,59 (1H, dd, J = 1,9, 10,4 Hz), 4,76 (1H, m), 6,49 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,88 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 5,1, 6,6 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	438
139	3,10 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 3,31 (1H, td, J = 3,2, 12,0 Hz), 3,51-3,62 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,96-4,17 (6H, m), 4,65 (1H, dd, J = 2,5, 10,1 Hz), 6,88 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 5,1, 6,6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	546
143	2,19 (3H, s), 3,07 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 3,29 (1H, m), 3,52-3,65 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,70 (1H, dd, J = 1,9, 10,4 Hz), 6,89 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 5,1, 6,6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	424
144	1,58-1,65 (2H, m), 1,81-1,92 (6H, m), 3,11 (1H, dd, J = 13,2, 10,8 Hz), 3,30 (1H, m), 3,51-3,63 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,66 (1H, dd, J = 10,5, 2,1 Hz), 4,77 (1H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,91 (1H, s), 7,31 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 6,6, 5,1 Hz), 8,52 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,57 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	451
145	1,33 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,81-1,92 (6H, m), 3,11 (1H, m), 3,29 (1H, m), 3,50-3,62 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,63 (1H, m), 4,65 (1H, m), 6,87 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 6,3, 5,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	425

ES 2 359 071 T3

(continuación)

146	0,36 (2H, m), 0,66 (2H, m), 1,27 (1H, m), 3,11 (1H, dd, J = 13,2, 10,5 Hz), 3,29 (1H, m), 3,57-3,61 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,82 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,98 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,67 (1H, dd, J = 10,5, 2,1 Hz), 6,89 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 6,6, 5,1 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	437
147	3,11 (1H, m), 3,29 (1 H, m), 3,57-3,66 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,99 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,75 (1H, dd, J = 10,5, 2,1 Hz), 6,89 (1H, s), 7,25 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 6,6, 5,1 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,56(1 H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	451
148	1,25-1,65 (4H, m), 1,80-1,97 (6H, m), 3,11 (1H, dd, J = 13,2, 10,5 Hz), 3,29 (1H, m), 3,51-3,63 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4,14 (1H, m), 4,25 (1H, m), 4,65 (1H, dd, J = 10,6, 2,1 Hz), 6,88 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 6,6, 5,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,56(1 H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	465
149	1,69 (2H, dd, J = 11,2, 4,4 Hz), 1,88 (2H, dq, J = 11,4, 4,4 Hz), 2,81 (3H, s), 3,13 (1H, dd, J = 12,8, 10,8 Hz), 3,28 (1H, td, J = 11,4, 2,8 Hz), 3,49 (3H, m), 3,56 (3H, s), 3,57 (2H, m), 3,82 (1H, m), 3,96 (1H, td, J = 11,4, 2,4 Hz), 4,07 (2H, dd, J = 11,2, 4,0 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 11,4, 2,4 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 10,4, 2,0 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,87 (1H, s), 7,27 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 5,2, 3,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,2 Hz) (CDCl ₃)	480
150	2,38 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 3,28 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,50-3,59 (2H, m), 3,88 (4H, t, J = 7,3 Hz), 3,96 (1H, td, J = 2,2, 11,6 Hz), 4,14 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 2,1, 10,4 Hz), 6,45 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,88 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 5,1, 6,6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	422
151	1,18 (6H, t, J = 6,9 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 3,28 (1H, m), 3,36 (4H, q, J = 6,9 Hz), 3,57 (3H, s), 3,50-3,60 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,98 (1H, td, J = 2,2, 11,6 Hz), 4,14 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,96 (1H, dd, J = 2,1, 10,4 Hz), 6,19 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,31 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,88 (1H, s), 7,26 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 5,1, 6,6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	468
155	0,88 (1H, m), 1,02 (4H, m), 1,40 (2H, m), 1,59 (1H, m), 1,71 (2H, m), 1,73 (3H, s), 1,81 (2H, m), 3,12 (1H, dd, J = 12,8, 10,6 Hz), 3,33 (1H, td, J = 12,4, 4,4 Hz), 3,55 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,60 (3H, s), 3,68 (1H, d, J = 12,8, 1H), 4,01 (1H, td, J = 12,4, 2,4 Hz), 4,20 (1H, d, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,60 (1H, m), 4,78 (1H, dd, J = 10,6, 2,0 Hz), 6,87 (1H, s), 7,13 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 4,8, 3,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,2 Hz) (CDCl ₃)	506
156	1,13 (m, 1H), 1,16 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,37 (m, 4H), 1,70 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 3,16 (1H, dd, J = 12,9, 10,5 Hz), 3,28 (3H, m), 3,55 (3H, m), 3,56 (s, 3H), 3,96 (1H, t, J = 11,4 Hz), 4,13 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,58 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,72 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,88 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 5,1, 3,3 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	492

ES 2 359 071 T3

(continuación)

157	2,34 (6H, s), 2,72-2,76 (2H, m), 3,11 (1H, dd, J = 12,6, 10,8 Hz), 3,29 (1H, m), 3,51-3,61 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,94-4,18 (4H, m), 4,66 (1H, dd, J = 11,4, 2,1 Hz), 6,84 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (1H, m), 8,51 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	454
158	3,15 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 3,29 (1H, m), 3,52-3,65 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,76 (2H, s a), 3,98 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,62 (1H, dd, J = 1,9, 10,4 Hz), 6,68 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,88 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	382
159	3,15 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 3,29 (1H, m), 3,52-3,65 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,99 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,71 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,90-7,01 (5H, m), 7,17-7,59 (8H, m), 7,94 (1H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 8,33 (2H, d, J = 4,6 Hz), 8,56 (2H, m) (CDCl ₃)	536
160	3,15 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 2,97 (6H, s), 3,30 (1H, m), 3,54 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,72 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,98 (1H, dd, J = 1,9, 10,4 Hz), 6,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,36 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,68 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,81 (2H, d, J = 6,0 Hz), 8,70 (2H, d, J = 6-0 Hz) (CDCl ₃)	440
161	3,15 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 3,29 (1H, m), 3,52-3,65 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,99 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,69 (1H, dd, J = 1,9, 10,4 Hz), 6,58 (1H, s a), 6,74-6,77 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,89 (1H, s), 7,38 (4H, m), 7,49-7,51 (1H, m), 7,96 (1H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 8,21 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	459
162	3,14 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 3,30 (1H, m), 3,58-3,67 (2H, m), 3,59 (3H, s), 4,00 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,70 (1H, dd, J = 1,9, 10,44 Hz), 6,78 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,23 (1H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,72 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,52 (2H, m), 8,56 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	459
163	3,12 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 3,29 (1H, m), 3,52-3,64 (2H, m), 3,59 (3H, s), 3,99 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,68 (1H, dd, J = 1,9, 10,4 Hz), 5,81 (1H, s a), 6,88 (1H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 4,8, 8,4 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,40 (1H, m), 7,96 (1H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 8,21 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	459
197	1,16 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,13 (1H, m), 1,37 (4H, m), 1,70 (1H, m), 1,84 (4H, m), 3,16 (1H, dd, J = 12,9, 10,5 Hz), 3,28 (3H, m), 3,55 (m, 3H), 3,56 (3H, s), 3,96 (1H, t, J = 11,4 Hz), 4,13 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,58 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,72 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,88 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 5,1, 3,3 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	492

(continuación)

198	0,88 (1H, m), 1,14 (2H, m), 1,38 (2H, m), 1,57 (1H, m), 1,76 (2H, m), 1,93 (2H, m), 2,97 (3H, s), 3,11 (1H, dd, J = 12,8, 10,8 Hz), 3,28 (1H, td, J = 11,2, 2,2 Hz), 3,53 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,58 (3H, s), 3,68 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,99 (1H, td, J = 11,2, 2,2 Hz), 4,06 (1H, m), 4,19 (1H, dd, J = 11,2, 2,2 Hz), 4,77 (1H, dd, J = 10,8, 2,0 Hz), 6,88 (1H, s), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 5,2, 3,2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,2 Hz) (CDCl ₃)	542
199	0,97 (1H, m), 1,21 (2H, m), 1,41 (2H, m), 1,61 (1H, m), 1,89 (2H, m), 1,97 (2H, m), 2,99 (1H, dd, J = 12,4, 10,4 Hz), 3,26 (1H, td, J = 11,2, 2,4 Hz), 3,50 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,56 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,97 (1H, td, J = 11,2, 2,4 Hz), 4,15 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,65 (1H, m), 4,66 (1H, dd, J = 10,4, 2,0 Hz), 6,86 (1H, s), 7,05 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,14 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,24 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 5,2, 3,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,2 Hz) (CDCl ₃)	568
200	0,50 (2H, m), 0,90 (1H, m), 0,98 (2H, m), 1,04 (2H, m), 1,39 (2H, m), 1,58 (1H, m), 1,73 (2H, m), 1,82 (2H, m), 3,13 (1H, dd, J = 12,8, 10,4 Hz), 3,33 (1H, td, J = 13,2 Hz), 3,55 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,60 (3H, s), 3,68 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,00 (1H, td, J = 13,2, 2,4 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 13,2, 2,4 Hz), 4,60 (1H, m), 4,78 (1H, dd, J = 10,4, 2,0 Hz), 6,87 (1H, s), 7,22 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 4,8, 2,8 Hz), 8,53 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,8 Hz) (CDCl ₃)	532
201	0,80 (1H, m), 1,02 (2H, m), 1,32 (2H, m), 1,49 (1H, m), 1,70 (2H, m), 1,80 (2H, m), 3,11 (1H, dd, J = 12,5, 11,0 Hz), 3,30 (1H, t, J = 12,6 Hz), 3,53 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,59 (3H, s), 3,67 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,99 (1H, t, J = 12,6 Hz), 4,16 (2H, m), 4,74 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,88 (1H, s), 7,06 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,47 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,56 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,76 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 4,9, 2,8 Hz), 8,54 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,8 Hz) (CDCl ₃)	604
202	1,13 (1H, m), 1,39 (4H, m), 1,70 (1H, m), 1,82 (4H, m), 3,13 (1H, dd, J = 12,8, 10,4 Hz), 3,28 (1H, m), 3,89 (1H, t, J = 4,8 Hz), 3,52 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,59 (1H, m), 3,69 (1H, q, J = 4,8 Hz), 3,96 (1H, td, J = 11,4, 2,0 Hz), 4,15 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 10,4, 2,0 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,87 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 4,8, 2,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz) (CDCl ₃)	508
204	3,03-3,33 (4H, m), 3,59 (3H, s), 3,67-3,73 (2H, m), 3,88-3,95 (3H, m), 4,03-4,08 (1H, m), 4,44 (2H, a), 4,70 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,61-6,70 (2H, m), 7,16-7,25 (2H, m), 7,41 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,89-8,00 (2H, m), 8,58-8,61 (2H, m), 8,72-8,77 (2H, m) (DMSO-d ₆).	484(M+1)
205	0,86-1,24 (6H, m), 1,52-1,63 (7H, m), 2,32-2,36 (1H, m), 2,64-2,70 (1H, m), 2,95-3,16 (3H, m), 3,46 (3H, s), 3,64-3,73 (2H, m), 3,84-3,88 (1H, m), 4,00-4,03 (1H, m), 4,68 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,59 (1H, s), 7,10 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,34 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO-d ₆).	504(M+1)

(continuación)

206		
209	1,25-2,04 (10H, m), 2,23 (1H, m), 3,07 (1H, dd, J = 10,8, 13,2 Hz), 3,27 (1H, td, J = 3,0, 12,0 Hz), 3,50-3,61 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,98 (1H, td, J = 2,1, 11,4 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 1,2, 11,1 Hz), 4,70 (1H, dd, J = 2,1, 10,5 Hz), 6,88 (1H, s), 7,20 (1H, s a), 7,37 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 5,1, 6,6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	492
210	2,42 (3H, s), 3,05 (1H, dd, J = 10,5, 12,9 Hz), 3,29 (1H, td, J = 3,3, 12,3 Hz), 3,51-3,63 (2H, m), 3,62 (3H, s), 3,98 (1H, td, J = 2,3, 11,6 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 2,1, 13,2 Hz), 4,66 (1H, dd, J = 2,1, 10,5 Hz), 6,88 (1H, s), 7,07 (1H, dd, J = 2,1, 8,4 Hz), 7,29 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 5,1, 6,6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	460
211	3,10 (1H, dd, J = 10,8, 13,2 Hz), 3,29 (1H, td, J = 3,0, 12,0 Hz), 3,52-3,65 (2H, m), 3,58 (3H, s), 4,00 (1H, td, J = 2,1, 11,4 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 1,2, 11,1 Hz), 4,73 (1H, dd, J = 2,1, 10,5 Hz), 6,89 (1H, s), 7,43 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,50-7,57 (2H, m), 7,69 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,85-7,96 (5H, m), 8,52 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	486
212	3,14 (1H, dd, J = 10,8, 13,2 Hz), 3,35 (1H, td, J = 3,0, 12,0 Hz), 3,48 (3H, s), 3,52-3,69 (2H, m), 3,59 (3H, s), 4,00 (1H, td, J = 2,1, 11,4 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 1,2, 11,1 Hz), 4,72 (1H, dd, J = 2,1, 10,5 Hz), 6,58 (2H, m), 6,87 (1H, s), 7,26-7,29 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,06 (1 H, m), 8,24 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	473
213	0,77-0,88 (2H, m), 1,03-1,11 (2H, m), 1,49 (1H, m), 3,07 (1H, dd, J = 10,6, 13,0 Hz), 3,27 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,50-3,62 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,97 (1H, t, J = 11,7 Hz), 4,16 (1H, d, J = 11,1 Hz), 4,69 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,88 (1H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,46 (1H, s a), 7,55 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,93 (1H, m), 8,50 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,7 Hz) (CDCl ₃)	450
214	1,05 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,74 (3H, s), 3,12 (1H, dd, J = 10,5, 12,9 Hz), 3,34 (1H, td, J = 2,9, 13,0 Hz), 3,53-3,70 (2H, m), 3,60 (3H, s), 4,02 (1H, dd, J = 9,3, 11,7 Hz), 4,20 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,79 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,07 (1H, q, J = 6,9 Hz), 6,72 (1H, s), 7,15 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 5,1, 6,6 Hz), 8,53 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,57 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	466
215	1,32 (9H, s), 3,07 (1H, dd, J = 9,3, 11,7 Hz), 3,27 (1H, td, J = 2,9, 13,0 Hz), 3,50-3,62 (2H, m), 3,57 (3H, s), 4,00 (1H, td, J = 2,4, 12,4 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 2,4, 12,0 Hz), 4,69 (1H, dd, J = 2,4, 10,8 Hz), 6,88 (1H, s), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,93 (2H, d, J = 6,0 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	466

(continuación)

216	1,62-1,68 (5H, m), 1,89 (6H, m), 2,04-2,11 (3H, m), 3,12 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 3,28 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,50-3,73 (2H, m), 3,96 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J = 9,9, 11,7 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 8,7, 10,5 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,87 (1H, s), 7,17 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 5,1, 6,3 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	516
217	1,35-1,67 (11H, m), 2,07 (3H, m), 2,79 (3H, s), 3,14 (1H, dd, J = 10,5, 12,9 Hz), 3,29 (1H, td, J = 3,0, 12,0 Hz), 3,54-3,69 (1H, td, J = 3,0, 12,0 Hz), 3,54-3,69 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,99 (1H, td, J = 2,4, 11,8 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 2,4, 11,7 Hz), 4,70 (1H, dd, J = 2,1, 10,5 Hz), 6,87 (1H, s), 7,15 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 5,1, 6,3 Hz), 8,52 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	530
218	1,57-2,01 (13H, m), 3,12 (1H, dd, J = 10,6, 12,7 Hz), 3,30 (1H, td, J = 3,3, 12,0 Hz), 3,51-3,64 (4H, m), 3,57 (3H, s), 3,96 (1H, td, J = 2,1, 11,8 Hz), 4,12 (1H, dd, J = 2,1, 4,4 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 8,4, 10,8 Hz), 6,60 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,87 (1H, s), 7,17 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 4,8, 6,6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	516
219	1,43 (2H, d, J = 11,4 Hz), 1,71-1,65 (8H, m), 2,04-2,10 (4H, m), 2,77 (3H, s), 3,14-3,20 (2H, m), 3,30 (1H, td, J = 3,3, 12,0 Hz), 3,51-3,64 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,96 (1H, td, J = 2,1, 11,8 Hz), 4,12 (1H, dd, J = 2,1, 4,4 Hz), 4,65 (1H, dd, J = 8,4, 10,8 Hz), 6,87 (1H, s), 7,06 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 4,8, 6,6 Hz), 8,52 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	530
220	1,90 (1H, m), 2,27 (1H, m), 3,14 (1H, dd, J = 10,5, 12,9 Hz), 3,30 (1H, td, J = 3,0, 12,0 Hz), 3,55-3,58 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,70-4,12 (7H, m), 4,59 (1H, dd, J = 2,1, 10,5 Hz), 6,21 (2H, J = 8,7 Hz), 6,87 (1H, s), 7,21 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 5,1, 6,6 Hz), 8,56 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,54 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	452
221	1,92-1,97 (1H, m), 2,22-2,24 (1H, m), 2,87 (3H, s), 3,13 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 3,29 (1H, td, J = 3,0, 12,0 Hz), 3,50-3,61 (2H, m), 3,59 (3H, s), 3,75-4,49 (6H, m), 4,50 (1H, m), 4,62 (1H, dd, J = 10,5 Hz), 6,83 (2H, J = 8,7 Hz), 6,87 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	466
222	1,79-1,83 (4H, m), 2,60-2,63 (4H, m), 2,90 (2H, dd, J = 6,0, 6,0 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 12,9, 10,8 Hz), 3,29 (1H, m), 3,50-3,62 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4,10-4,14 (3H, m), 4,66 (1H, dd, J = 10,5, 2,1 Hz), 6,88 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 6,6, 5,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	480(M+1)
223	1,88 (3H, s), 3,11 (1H, dd, J = 10,6, 12,9 Hz), 3,26 (3H, s), 3,32 (1H, td, J = 10,5, 12,9 Hz), 3,48-3,60 (2H, m), 3,59 (3H, s), 4,01 (1H, td, J = 2,7, 11,4 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 9,6, 11,5 Hz), 4,77 (1H, dd, J = 8,7, 10,1 Hz), 6,87 (1H, s), 7,20 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 5,1, 6,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	438

ES 2 359 071 T3

(continuación)

224	2,86-3,20 (4H, m), 3,20-4,06(16H, m), 4,42-4,46 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,60 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,39 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,71 (1H, d, J = 1,2 Hz), 11,31 (1H, a) (DMSO-d ₆).	496(M+1)
225	2,92-3,00 (1H, m), 3,06-3,13 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,62-3,67 (2H, m), 5,84-5,88 (1H, m), 3,99-4,03 (1H, m), 4,60 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,59 (1H, s), 6,72 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,69 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,40 (1H, s a) (DMSO-d ₆).	383(M+1)
226	1,27 (6H, t, J = 7,2 Hz), 2,88-3,22 (6H, m), 3,46-3,49 (5H, m), 3,66-3,70 (2H, m), 3,88-3,96 (1H, m), 4,02-4,07(1 H, m), 4,40-4,71 (4H, m), 6,61 (1H, s), 6,70 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,40 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,60 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,91 (1H, a) (DMSO-d ₆).	482(M+1)
227	1,36-1,41 (1H, m), 1,68-1,91 (5H, m), 2,95-3,18 (4H, m), 3,47-3,50 (7H, m), 3,67-3,71 (2H, m), 3,88-4,07 (2H, m), 4,46-4,50 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,63 (1H, s), 6,88 (1H, a), 7,01 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,43 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,65 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,86 (1H, d, J = 1,2 Hz), 11,25 (1H, a) (DMSO-d ₆).	494(M+1)
228	2,94-3,20 (2H, m), 3,41-4,06 (17H, m), 4,44-4,47 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,01 (2H, a), 8,61 (1H, s), 7,03 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,41 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,62 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,80 (1H, d, J = 4,2 Hz), 10,14 (1H, a) (DMSO-d ₆).	495(M+1)
229	2,85-3,17 (5H, m), 3,48 (3H, s), 3,60-4,03 (14H, m), 4,46-4,48 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 5,54 (2H, a), 6,63 (1H, s), 7,00 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,40 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,64 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,2 Hz), 12,28 (1H, a) (DMSO-d ₆).	509
230	2,06 (3H, s), 2,98-3,20 (4H, m), 3,45 (3H, s), 3,50-4,03 (12H, m), 4,46-4,50 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 5,43 (1H, a), 6,30 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,40 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,64 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,84 (1H, d, J = 1,2 Hz), 11,92 (1H, a) (DMSO-d ₆).	537(M+1)
231	2,94-2,98 (1H, m), 3,16-4,07 (18H, m), 4,41-4,50 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,21 (1H, a), 6,63 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,38 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,46-7,50 (5H, m), 8,10 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,64 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,2 Hz), 12,07 (1H, a) (DMSO-d ₆).	599(M+1)

ES 2 359 071 T3

(continuación)

232	2,16-2,21 (2H, m), 2,78 (6H, m), 2,96-3,02 (1H, m), 3,18-3,23 (3H, m), 3,47 (3H, s), 3,66-3,70 (2H, m), 3,81-3,85 (1H, m), 4,03-4,11 (3H, m), 4,69 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,63 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,36-7,45 (3H, m), 8,14 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,66 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,89 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO-d ₆).	468(M+1)
233	1,25 (6H, t, J = 7,3 Hz), 2,16-2,18 (2H, m), 2,86-3,20 (8H, m), 3,47 (3H, s), 3,66-3,70 (2H, m), 3,80-4,11 (4H, m), 4,68 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,40 (1H, a), 6,23 (1H, s), 6,96 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,38 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,63 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,82 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,98 (1H, a) (DMSO-d ₆).	496(M+1)
234	2,24-2,30 (2H, m), 3,12-3,27 (6H, m), 3,43-3,47 (5H, m), 3,66-3,70 (2H, m), 3,87-4,10 (8H, m), 4,69 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,21 (1H, a), 6,63 (1H, s), 6,96 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,37 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,65 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,87 (1H, d, J = 1,2 Hz), 11,77 (1H, a) (DMSO-d ₆).	510(M+1)
235	1,90 (1H, m), 2,60 (1H, m), 2,90-3,01 (2H, m), 3,14 (1H, dd, J = 10,8, 12,9 Hz), 3,29 (1H, td, J = 3,2, 12,3 Hz), 3,51-3,62 (2H, m), 3,57 (3H, s), 4,00 (2H, td, J = 2,1, 11,8 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 2,1, 10,5 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 2,1, 10,5 Hz), 5,00 (1H, m), 6,70 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,88 (1H, s), 7,18-7,37 (6H, m), 7,96 (1H, dd, J = 5,1, 6,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	498
236	1,66-1,70 (2H, m), 1,93-1,97 (2H, m), 2,28-2,38 (5H, m), 2,72-2,76 (2H, m), 2,93-3,00 (1H, m), 3,15-3,20 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,64-3,68 (2H, m), 3,86-4,05 (2H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 4,66 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,58 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,33 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,69 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO-d ₆).	480(M+1)
237	1,60-1,64 (2H, m), 1,97-2,00 (2H, m), 2,94-3,00 (1H, m), 3,14-3,17 (1H, m), 3,25-3,50 (6H, m), 3,64-3,68 (2H, m), 3,85-4,10 (3H, m), 4,65-4,68 (2H, m), 6,59 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,33-7,46 (7H, m), 7,98 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO-d ₆).	570(M+1)
238	1,46-1,62 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,94-3,00 (1H, m), 3,15-3,23 (3H, m), 3,46 (3H, s), 3,65-3,69 (3H, m), 3,83-3,87 (2H, m), 4,02-4,06 (1H, m), 4,60-4,68 (2H, m), 6,59 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,35 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,69 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO-d ₆).	508(M+1)
239	2,04-2,26 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,13-3,60 (7H, m), 3,56 (3H, s), 3,97-4,16 (2H, m), 4,61-4,64 (1H, m), 5,43 (1H, m), 6,59 (2H, m), 6,87 (1H, s), 7,28 (2H, m), 7,95 (1H, m), 8,51 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	507(M+1)

(continuación)

240	2,66 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 10,6, 13,0 Hz), 3,12 (2H, s), 3,30 (1H, t, J = 12,3 Hz), 3,51-3,66 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,78 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,99 (1H, td, J = 2,1, 11,7 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 9,0 Hz), 4,71 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,89 (1H, s), 7,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 5,1, 6,6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 5,1 Hz), 9,11 (1H, s) (CDCl ₃)	509
241	3,06 (1H, dd, J = 10,8, 13,2 Hz), 3,29 (1H, td, J = 3,0, 12,0 Hz), 3,53 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,57 (3H, s), 3,64 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,99 (1H, m), 4,17 (1H, dd, J = 2,1, 12,1 Hz), 4,66 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,79 (1H, dd, J = 2,1, 10,5 Hz), 6,41 (1H, t a), 7,69 (1H, s), 7,31-7,38 (5H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 5,1, 6,6 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	500
242	2,33 (3H, s), 2,51-2,67 (8H, s), 3,08 (1H, dd, J = 10,2, 12,9 Hz), 3,15 (2H, s), 3,28 (1H, m), 3,47-3,63 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,98 (1H, td, J = 2,1, 11,8 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 2,1, 10,5 Hz), 4,71 (1H, dd, J = 8,4, 10,5 Hz), 6,88 (1H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 4,8, 6,3 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,17 (1H, s) (CDCl ₃)	522
243	2,80 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 10,2, 12,9 Hz), 3,22 (2H, s), 3,27 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,30 (1H, m), 3,50-3,63 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,62 (1H, td, J = 2,1, 11,8 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 8,4, 10,5 Hz), 4,71 (1H, dd, J = 8,4, 10,5 Hz), 6,88 (1H, s), 6,89-6,97 (3H, m), 7,26-7,29 (2H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 4,8, 6,3 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,19 (1H, s a) (CDCl ₃)	584
244	1,86-2,04 (6H, m), 2,93-3,19 (8H, m), 3,46 (3H, s), 3,64-3,68 (2H, m), 3,87-3,90 (1H, m), 4,03-4,07 (3H, m), 4,67 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,60 (1H, s), 6,94 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,36 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO-d ₆).	494(M+1)
245	1,72-1,86 (6H, m), 2,14-2,20 (2H, m), 2,88-3,00 (3H, m), 3,10-3,17 (3H, m), 3,30-3,34 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,64-3,69 (2H, m), 3,83-3,90 (1H, m), 4,03-4,08 (3H, m), 4,68 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,60 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,36 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO-d ₆).	508(M+1)
246	1,83-1,89 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,35-2,43 (9H, m), 2,93-3,00 (1H, m), 3,11-3,17 (1H, m), 3,31-3,33 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,64-3,68 (2H, m), 3,83-4,05 (4H, m), 4,66 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,59 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,33 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,69 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO-d ₆).	523(M+1)
280	1,19-1,47 (5H, m), 1,56-1,79 (3H, m), 2,03-2,06 (2H, m), 3,06 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 10,5 Hz), 3,29 (1H, m), 3,51-3,56 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,62-3,67 (1H, m), 3,96-4,01 (2H, m), 4,18-4,21 (1H, m), 4,79 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,78 (1H, s), 7,47 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 6,6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,57 (1H, d, J = 3,0 Hz). (CDCl ₃)	492

ES 2 359 071 T3

(continuación)

283	3,06 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 10,5 Hz), 3,29 (1H, m), 3,51-3,56 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,63-3,68 (3H, m), 3,83-3,88 (2H, m), 4,01 (1H, m), 4,17-4,22 (1H, m), 4,80 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 2,4 Hz), 6,59 (1H, m), 6,89 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 5,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	454
284	2,99-3,11 (7H, m), 3,28 (1H, m), 3,51-3,56 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,60-3,66 (1H, m), 4,00 (1H, m), 4,17-4,10 (1H, m), 4,77 (1H, d, J = 10,5 Hz, 2,4 Hz), 6,89 (1H, s), 7,45 (4H, s), 7,93 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 5,1 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,0 Hz). (CDCl ₃)	438
285	2,03 (3H, s), 3,08 (1H, t, J = 11,9 Hz), 3,28 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,51-3,64 (2H, m), 3,99 (1H, t, J = 11,7 Hz), 4,16 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,74 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 2,1 Hz), 6,68 (1H, s a), 6,88 (1H, s), 7,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 4,8 Hz, 6,6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	460
286	1,51 (2H, m), 1,60 (4H, m), 2,55 (4H, m), 3,08 (2H, s), 3,11 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 13,2 Hz), 3,29 (1H, td, J = 3,0 Hz, 11,9 Hz), 3,51-3,63 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,99 (1H, td, J = 2,4 Hz, 11,6 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 1,5 Hz, 11,7 Hz), 4,71 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 10,2 Hz), 6,89 (1H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,34 (1H, s a) (CDCl ₃)	507
287	1,85 (4H, m), 2,70 (4H, m), 3,10 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 12,9 Hz), 3,29 (2H, s), 3,31-3,32 (1H, m), 3,51-3,64 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,99 (1H, td, J = 2,1 Hz, 11,7 Hz), 4,18 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 12,0 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 10,5 Hz), 6,89 (1H, s), 7,37 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,94 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,15 (1H, s a) (CDCl ₃)	493
288	2,39 (6H, s), 3,05-3,12 (1H, m), 3,08 (2H, s), 3,28 (1H, td, J = 3,0 Hz, 12,0 Hz), 3,50-3,63 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,98 (1H, td, J = 2,0 Hz, 11,3 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 4,71 (1H, dd, J = 2,6 Hz, 10,5 Hz), 6,89 (1H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,94 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,16 (1H, s a) (CnCl ₃)	467
289	1,25 (6H, t, J = 7,3 Hz), 3,07-3,14 (5H, m), 3,26-3,30 (3H, m), 3,50-3,56 (5H, m), 3,98-4,02 (1H, m), 4,12-4,15 (1H, m), 4,33-4,37 (2H, m), 4,65 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,88 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,32 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO-d ₆)	482
290	1,60-1,69 (6H, m), 3,10 (1H, m), 3,28-3,38 (3H, m), 3,51-3,58 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,61-3,71 (3H, m), 4,00 (1H, m), 4,17-4,20 (1H, m), 4,76 (1H, d, J = 9,9 Hz), 6,89 (1H, s), 7,45 (4H, m), 7,93 (1H, dd, J = 5,7 Hz, 5,7 Hz), 8,52 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz) (CDCl ₃)	478

ES 2 359 071 T3

(continuación)

291	2,27 (3H, s), 3,07 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 12,9 Hz), 3,32 (1H, td, J = 3,0 Hz, 12,0 Hz), 3,52-3,69 (2H, m), 3,58 (3H, s), 4,01 (1H, td, J = 2,0 Hz, 11,3 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 4,82 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 10,5 Hz), 6,89 (1H, s), 7,40 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 6,3 Hz, 1,2 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,50 (1H, d, J = 3,08 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	409
292	1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,96 (1H, m), 3,10 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 12,9 Hz), 3,30 (1H, td, J = 3,0 Hz, 12,0 Hz), 3,52-3,66 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,99 (1H, td, J = 2,0 Hz, 11,3 Hz), 4,18 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 4,73 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 10,5 Hz), 4,93 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,40 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 6,3 Hz, 1,2 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,50 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	411
294	3,11 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 10,5 Hz), 3,14 (3H, d, J = 4,5 Hz), 3,30 (1H, td, J = 12,0 Hz, 3,0 Hz), 3,48-3,67 (2H, m), 3,59 (3H, s), 4,01 (1H, td, J = 2,4 Hz, 12,0 Hz), 4,18 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 11,7 Hz), 4,75 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 10,5 Hz), 6,07 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 1,7 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,1 Hz) (CDCl ₃)	454
295	3,04-3,09 (1H, m), 3,26-3,31 (1H, m), 3,50-3,62 (5H, m), 3,79 (3H, s), 3,95-4,01 (1H, m), 4,14-4,17 (1H, m), 4,69 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,71 (1H, a), 6,88 (1H, s), 7,30-7,43 (4H, m), 7,94 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1,2 Hz) (DMSO-d ₆)	440
296	1,78-1,82 (4H, m), 2,49-2,55 (3H, m), 2,69-2,85 (3H, m), 3,09-3,13 (1H, m), 3,21-3,26 (1H, m), 3,55-3,61 (5H, m), 3,97-4,16 (5H, m), 4,66 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,89 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,32 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃)	510
297	3,04-3,11 (1H, m), 3,21-3,28 (1H, m), 3,48-3,61 (9H, m), 3,74-3,77 (4H, m), 3,91-4,00 (1H, m), 4,08-4,11 (1H, m), 4,68 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,41 (1H, s a), 7,35-7,42 (4H, m), 7,94 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 4,2 Hz) (CDCl ₃)	495
298	3,04 (6H, s), 3,08-3,12 (1H, m), 3,26-3,30 (1H, m), 3,50-3,61 (5H, m), 3,94-4,01 (1H, m), 4,14-4,18 (1H, m), 4,66 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,39 (1H, s a), 6,88 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,50-8,55 (2H, m) (CDCl ₃)	453
299	3,02 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 12,8 Hz), 3,26 (1H, td, J = 12,1 Hz, 3,0 Hz), 3,49-3,59 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,95 (1H, td, J = 11,7 Hz, 2,2 Hz), 4,12 (1H, m), 4,66 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 10,4 Hz), 6,88 (1H, s), 7,00 (1H, s a), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,26-7,31 (2H, m), 7,42-7,47 (2H, m), 7,53 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,79 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 6,5 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	522

ES 2 359 071 T3

(continuación)

300	3,10 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 13,2 Hz), 3,30 (1H, td, J = 12,1 Hz, 3,0 Hz), 3,56 (3H, s), 3,58-3,66 (2H, m), 3,95 (1H, td, J = 11,7 Hz, 2,2 Hz), 4,16 (1H, m), 4,33 (2H, s), 4,75 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 10,5 Hz), 6,87 (1H, s), 7,15 (1H, s a), 7,19-7,411 (9H, m), 7,94 (1H, dd, J = 5,1, 6,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	536
301	2,87 (6H, s), 2,97 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 13,3 Hz), 3,14 (1H, td, J = 12,1 Hz, 13,3 Hz), 3,46-3,60 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,90 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 4,57 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 1,9 Hz), 6,87 (1H, s), 7,00 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,40-7,60 (4H, m), 7,90 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,49 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	615
302	3,09 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 12,8 Hz), 3,28 (1H, td, J = 12,0 Hz, 3,0 Hz), 3,01-3,67 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,99 (1H, td, J = 2,4 Hz, 11 Hz), 4,10-4,19 (1H, m), 4,76 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 10,8 Hz), 6,88 (1H, s), 7,27 (1H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,93 (2H, td, J = 6,6 Hz, 1,5 Hz), 8,04 (2H, m), 8,30 (1H, s a), 8,46 (1H, dd, J = 1,3 Hz, 4,8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	518
304	3,04-3,08 (1H, m), 3,26-3,31 (1H, m), 3,50-3,61 (5H, m), 3,95-4,91 (1H, m), 4,14-4,18 (1H, m), 4,68 (1H, dd, J = 1,2 Hz; 10,2 Hz), 5,21 (2H, s), 6,78 (1H, s a), 6,89 (1H, s), 7,33-7,45 (9H, m), 7,95 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,50-8,56 (2H, m) (CDCl ₃)	516
305	2,62-2,67 (2H, m), 2,97-3,10 (3H, m), 3,24-3,34 (1H, m), 3,52-3,62 (5H, m), 3,96-4,00 (1H, m), 4,12-4,16 (1H, m), 4,68 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,78 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 7,19-7,26 (2H, m), 7,93 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,09 (1H, s a), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃)	436
306	1,36 (6H, s), 2,50 (2H, s), 3,07-3,14 (1H, m), 3,32-3,38 (1H, m), 3,53-3,64 (5H, m), 3,96-4,02 (1H, m), 4,15-4,20 (1H, m), 4,71 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,81 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,88 (1H, s), 7,21 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 7,2 Hz), 7,33 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,09 (1H, a), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃)	464
307	1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,04-3,12 (1H, m), 3,24-3,32 (1H, m), 3,50-3,62 (5H, m), 3,94-4,01 (1H, m), 4,15-4,24 (3H, m), 4,68 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,66 (1H, s a), 6,89 (1H, s), 7,35 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃)	454
310	3,07 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 10,8 Hz), 3,28 (1H, m), 3,56-3,58 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,62-3,75 (9H, m), 4,00 (1H, m), 4,17 (1H, m), 4,78 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 2,1 Hz), 6,89 (1H, s), 7,43-7,50 (4H, m), 7,93 (1H, dd, J = 6-6 Hz, 4,8 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,3 Hz). (CDCl ₃)	480

(continuación)

311	3,09 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 10,8 Hz), 3,28 (1H, ddd, J = 12,3 Hz, 12,3 Hz, 3,0 Hz), 3,51-3,57 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,60-3,64 (1H, m), 3,94 (2H, m), 3,97 (1H, m), 4,14-4,17 (1H, m), 4,63 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,65-6,68 (1H, m), 6,75 (1H, s), 6,75-6,77 (1H, m), 6,89 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 7,8 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 5,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz). (CDCl ₃)	382
312	2,77 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,9 Hz), 3,29 (1H, ddd, J = 12,3 Hz, 12,3 Hz, 3,6 Hz), 3,52-3,61 (3H, m), 3,62 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,77-3,82 (1H, m), 3,99 (1H, ddd, J = 11,7 Hz, 11,7 Hz, 2,4 Hz), 4,18-4,21 (1H, m), 5,00 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 2,1 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 6,71 (1H, s), 6,88 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 5,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz). (CDCl ₃)	412
313	2,16 (3H, s), 2,78 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 10,2 Hz), 3,29 (1H, ddd, J = 12,0 Hz, 12,0 Hz, 3,0 Hz), 3,51-3,56 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,78-3,83 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,99 (1H, ddd, J = 11,7 Hz, 11,7 Hz, 2,4 Hz), 4,17-4,21 (1H, m), 5,02 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 2,1 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,89 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 5,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz). (CDCl ₃)	454
314	2,19 (3H, s), 3,09 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 10,6 Hz), 3,29 (1H, ddd, J = 12,7 Hz, 12,7 Hz, 3,0 Hz), 3,50-3,54 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,64-3,68 (1H, m), 4,00 (1H, ddd, J = 11,8 Hz, 11,8 Hz, 2,2 Hz), 4,14-4,19 (1H, m), 4,74 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 1,9 Hz), 6,89 (1H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,32-7,41 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,96 (1H, dd, J = 5,4 Hz, 5,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	424
315	1,88-1,97 (2H, m), 2,83-2,91 (3H, m), 3,26-3,38 (1H, m), 3,54-3,65 (1H, m), 3,61 (3H, s), 3,69-3,74 (1H, m), 4,00-4,25 (4H, m), 5,02 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 9,9 Hz), 6,88 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99-7,04 (1H, m), 7,24-7,31 (1H, m), 7,51-7,54 (1H, m), 7,98 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 6,6 Hz), 8,53 (2H, m) (CDCl ₃)	440
316	1,24 (6H, t, J = 7,2 Hz), 3,04-3,11 (1H, m), 3,27-3,42 (5H, m), 3,50-3,61 (5H, m), 3,94-4,00 (1H, m), 4,14-4,18 (1H, m), 4,67 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,34 (1H, a), 6,90 (1H, s), 7,31 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,41 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,51-8,55 (2H, m) (CDCl ₃)	481
317	308-313 (1H, m), 3,24-3,32 (1H, m), 3,51-3,62 (7H, m), 3,96-4,02 (1H, m), 4,15-4,20 (1H, m), 4,68 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,86-6,88 (2H, m), 7,24-7,32 (2H, m), 7,68 (1H, s a), 7,92 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃)	422
318	3,13 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 12,9 Hz), 3,37 (1H, m), 3,55-3,66 (2H, m), 3,59 (3H, s), 4,02 (1H, td, J = 11,7 Hz, 2,4 Hz), 4,18 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 2,1 Hz), 4,50 (2H, s), 4,73 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 1,8 Hz), 6,87 (1H, s), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 1,2 Hz), 8,49 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,53 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	494

(continuación)

319	3,06 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 10,5 Hz), 3,26 (1H, ddd, J = 12,0 Hz, 12,0 Hz, 3,0 Hz), 3,50-3,56 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,58-3,60 (1H, m), 3,78 (2H, m), 3,97 (1H, m), 4,14-4,17 (1H, m), 4,61 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 2,1 Hz), 6,71 (1H, m), 6,85 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,1 Hz), 6,88 (1H, s), 6,99 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 8,7 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 6,3 Hz, 5,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz). (CDCl ₃)	400
320	3,03 (3H, s), 3,10 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 10,8 Hz), 3,31 (1H, ddd, J = 12,0 Hz, 12,0 Hz, 3,0 Hz), 3,52-3,56 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,65-3,69 (1H, m), 3,99 (1H, ddd, J = 11,7 Hz, 11,7 Hz, 2,1 Hz), 4,18 (1H, m), 4,76 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,89 (1H, s), 6,80 (1H, s), 7,21-7,42 (4H, m), 7,94 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 5,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,0 Hz). (CDCl ₃)	460
321	3,11-3,14 (1H, m), 3,32-3,37 (1H, m), 3,54-3,60 (4H, m), 3,69-3,73 (1H, m), 3,99-4,07 (1H, m), 4,20-4,24 (1H, m), 4,84 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,89 (1H, s), 7,48-7,58 (3H, m), 7,68 (1H, s), 7,92 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,98 (2H, s), 9,23 (1H, s) (CDCl ₃)	445
322	1,85 (1H, s a), 3,00-3,08 (1H, m), 3,19-3,27 (3H, m), 3,56-3,67 (5H, m), 4,13 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,87 (1H, s), 7,61 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,14 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,78 (1H, s) (CDCl ₃)	434
331	3,10 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 12,8 Hz), 3,33 (1H, td, J = 12,1 Hz, 3,0 Hz), 3,52-3,73 (2H, m), 3,59 (3H, s), 4,01 (1H, t, J = 10,7 Hz), 4,21 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,83 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,90 (1H, s), 7,27 (3H, m), 7,88-7,99 (3H, m), 8,07 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 6,5 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃).	450
332	2,73 (6H, s), 3,08 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 12,9 Hz), 3,31 (1H, td, J = 12,6 Hz, 3,3 Hz), 3,52-3,71 (2H, m), 3,59 (3H, s), 4,03 (1H, td, J = 11,7 Hz, 2,1 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 11,4 Hz, 2,1 Hz), 4,86 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 1,8 Hz), 6,89 (1H, s), 7,60 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1H, s), 8,58 (2H, m) (CDCl ₃)	474
334	2,00-2,04 (1H, m), 2,67 (3H, s), 3,00-3,11 (1H, m), 3,18-3,30 (3H, m), 3,57-3,66 (5H, m), 4,11 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,86 (1H, s), 7,57 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,08 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃)	448
335	1,46 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,95-3,02 (3H, m), 3,19-3,25 (3H, m), 3,57-3,66 (5H, m), 4,11 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,86 (1H, s), 7,57 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,10 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃)	462

(continuación)

336	3,07-3,11 (1H, m), 3,31-3,36 (1H, m), 3,53-3,71 (5H, m), 4,00-4,05 (1H, m), 4,19-4,23 (1H, m), 4,82 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,89 (1H, s), 7,56 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,16 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,78 (1H, s) (CDCl ₃)	435
337	2,67 (3H, s), 3,07-3,14 (1H, m), 3,28-3,33 (1H, m), 3,53-3,70 (5H, m), 3,96-4,05 (1H, m), 4,18-4,22 (1H, m), 4,81 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,89 (1H, s), 7,53 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,10 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃)	449
338	2,67 (3H, s), 3,10-3,14 (1H, m), 3,31-3,36 (1H, m), 3,53-3,71 (5H, m), 3,98-4,04 (1H, m), 4,19-4,23 (1H, m), 4,83 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,89 (1H, s), 7,60 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,06 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃).	449
339	3,08 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 12,9 Hz), 3,31 (1H, td, J = 12,6 Hz, 3,3 Hz), 3,52-3,71 (2H, m), 3,59 (3H, s), 4,01 (1H, td, J = 11,7 Hz, 2,1 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 11,4 Hz, 2,1 Hz), 4,87 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 1,8 Hz), 6,89 (1H, s), 7,60 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 6,2 Hz, 1,2 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃)	412
340	3,10-3,14 (1H, m), 3,31-3,36 (1H, m), 3,51-3,70 (5H, m), 3,96-4,02 (1H, m), 4,16-4,20 (1H, m), 4,87 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,62 (1H, s), 7,44 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 7,68 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,90-8,04 (3H, m), 8,57 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,71 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃).	435
341	1,25 (6H, t, J = 7,3 Hz), 3,00-3,18 (6H, m), 3,48 (3H, s), 3,66-3,73 (3H, m), 3,76-3,80 (1H, m), 4,02-4,06 (1H, m), 4,28 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,80 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,61 (1H, s), 7,52 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,63 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,72 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,46 (1H, s a) (DMSO-d ₆).	452
342	1,82 (1H, s a), 3,05-3,10 (1H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 3,52-3,63 (5H, m), 3,96-4,02 (1H, m), 4,15-4,19 (1H, m), 4,72 (2H, s), 4,76 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,88 (1H, s), 7,41-7,44 (4H, m), 7,93 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃).	397
343	2,43-2,46 (4H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,30-3,34 (1H, m), 3,51 (2H, s), 3,58 (3H, s), 3,65-3,68 (2H, m), 3,68-3,72 (4H, m), 3,96-4,02 (1H, m), 4,15-4,18 (1H, m), 4,72 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,88 (1H, s), 7,34-7,37 (4H, m), 7,95 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃).	466

(continuación)

344	0,70 (1H, m), 1,14 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,21-1,28 (2H, m), 1,50 (1H, m), 3,07 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 12,9 Hz), 3,26 (1H, td, J = 12,6 Hz, 3,3 Hz), 3,50-3,62 (2H, m), 3,57 (3H, s), 4,01 (1H, td, J = 11,7 Hz, 2,1 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 11,4 Hz, 2,1 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 1,8 Hz), 6,87 (1H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,46 (1H, s a), 7,53 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 6,2 Hz, 1,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	464
345	1,61-1,94 (8H, m), 2,69 (1H, t, J = 8,1 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 12,8 Hz), 3,25 (1H, td, J = 3,0 Hz, 12,0 Hz), 3,52-3,64 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,98 (1H, td, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 1,5 Hz), 4,70 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 2,1 Hz), 6,88 (1H, s), 7,21 (1H, s a), 7,35 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 6,2 Hz, 1,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	478
346	0,69 (2H, m), 1,32 (2H, m), 1,47 (3H, s), 3,07 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 13,4 Hz), 3,27 (1H, td, J = 7,0 Hz, 12,0 Hz), 3,52-3,64 (2H, m), 3,57 (3H, s), 4,01 (1H, td, J = 11,4 Hz, 2,1 Hz), 4,17 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,69 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,88 (1H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, s a), 7,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 6,2 Hz, 1,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	464
347	1,56 (6H, s), 2,50 (1H, s a), 3,10 (1H, dd, J = 10,7 Hz, 13,0 Hz), 3,30 (1H, td, J = 2,9 Hz, 12,2 Hz), 3,52-3,64 (2H, m), 3,57 (3H, s), 4,00 (1H, td, J = 11,4 Hz, 1,9 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 1,8 Hz), 4,70 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 2,0 Hz), 6,88 (1H, s), 7,37 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 6,2 Hz, 1,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz), 8,74 (1H, s a) (CDCl ₃)	468
348	2,93-2,98 (1H, m), 3,14-3,28 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,67-3,75 (2H, m), 3,89-3,94 (1H, m), 4,06-4,10 (1H, m), 4,84 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,61 (1H, s), 7,57 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,95-8,00 (3H, m), 8,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃)	411
349	1,98 (1H, a), 2,93-2,97 (1H, m), 3,19-3,25 (3H, m), 3,56 (3H, s), 3,58-3,62 (2H, m), 4,13 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,86 (1H, s), 7,60 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃)	391
350	1,98 (1H, a), 2,93-2,97 (1H, m), 3,19-3,25 (3H, m), 3,56 (3H, s), 3,58-3,62 (2H, m), 4,13 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,86 (1H, s), 7,60 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃)	391
352	1,68-2,14 (4H, m), 2,48 (6H, s), 2,93-2,99 (3H, m), 3,55 (3H, s), 1,45 (3H, s), 1,47 (3H, s), 3,08-3,37 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,58-3,67 (2H, m), 3,58 (3H, s), 4,00 (1H, td, J = 11,5 Hz, 1,8 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 1,8 Hz), 4,73 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 2,1 Hz), 6,89 (1H, s), 7,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 6,2 Hz, 1,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,3 Hz), 8,74 (1H, s a) (CDCl ₃)	496

(continuación)

353	0,86-0,88 (2H, m), 1,10-1,11 (2H, m), 1,55 (1H, m), 3,09 (1H, m), 3,29 (1H, m), 3,49-3,57 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,65 (1H, m), 3,97 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,76 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,89 (1H, s), 7,13 (1H, m), 7,35-7,36 (4H, m), 7,79 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 6,0 Hz) (CDCl ₃)	450
354	0,84-0,85 (2H, m), 1,07-1,10 (2H, m), 1,47 (1H, m), 2,79 (1H, dd, J = 13,2 Hz, 9,6 Hz), 3,29 (1H, m), 3,51-3,56 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,83-3,95 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,02 (1H, m), 4,20 (1H, m), 5,03 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,86 (1H, m), 6,89 (1H, s), 7,32 (1H, m), 7,45-7,58 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	480
355	2,76 (1H, dd, J = 12,9, 10,5 Hz), 2,98 (3H, s), 3,32 (1H, ddd, J = 12,3 Hz, 12,3 Hz, 3,0 Hz), 3,53-3,57 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,81-3,86 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,00 (1H, ddd, J = 11,7 Hz, 11,7 Hz, 2,4 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 5,04 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 1,8 Hz), 6,55 (1H, s), 6,88-6,91 (2H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 5,1 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,56 (1H, d, J = 3,3 Hz) (CDCl ₃)	490
356	2,88-2,96 (1H, m), 3,15-3,20 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,64-3,70 (2H, m), 3,84-3,91 (1H, m), 4,01-4,05 (1H, m), 4,57 (2H, s), 4,68 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,60 (1H, s), 6,95-7,00 (3H, m), 7,96 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,75 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,74 (1H, s a) (CDCl ₃)	438
357	3,06 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 10,5 Hz), 3,26 (1H, ddd, J = 12,3 Hz, 12,3 Hz, 3,0 Hz), 3,48-3,53 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,58-3,60 (1H, m), 3,77 (2H, m), 3,97 (1H, m), 4,14-4,17 (1H, m), 4,60 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 2,1 Hz), 6,78 (1H, m), 6,88 (1H, s), 6,95 (1H, m), 7,07 (1H, m), 7,94 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 5,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz) (CDCl ₃)	400
365	3,04-3,12 (1H, m), 3,21-3,28 (1H, m), 3,51-3,64 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,99-4,16 (4H, m), 4,51 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,72 (1H, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,89 (1H, s), 7,43 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,58 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃)	452
366	2,07-2,15 (2H, m), 3,06-3,14 (1H, m), 3,20-3,26 (1H, m), 3,38-3,72 (6H, m), 3,57 (3H, s), 3,95-4,00 (1 H, m), 4,12-0,16 (1 H, m), 4,70 (1 H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 5,05 (1H, a), 6,90 (1H, s), 7,32-7,49 (4H, m), 7,97 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,52-8,56 (2H, m) (CDCl ₃)	465
367	3,05-3,13 (1H, m), 3,25-3,29 (1H, m), 3,51-3,63 (4H, m), 3,57 (3H, s), 3,93-3,98 (3H, m), 4,15-4,19 (1H, m), 4,69 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 5,01 (1 H, a), 6,89 (1H, s), 7,37 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,56 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,55 (1 H, d, J = 1,2 Hz) (CDCl ₃)	451

(continuación)

368	1,94-1,98 (4H, m), 2,56-2,60 (2H, m), 3,02-3,11 (1H, m), 3,20-3,30 (1 H, m), 3,50-3,67 (4H, m), 3,57 (3H, s), 3,95-4,01 (1H, m), 4,14-4,18 (1H, m), 4,72 (1 H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,90 (1H, s), 7,29 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,44 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,52-8,57 (2H, m) (CDCl ₃)	464
369	2,86 (1H, t, J = 7,0 Hz), 3,05-3,10 (1H, m), 3,23-3,29 (1 H, m), 3,45-3,65 (6H, m), 3,57 (3H, s), 3,82-3,97 (5H, m), 4,12-4,18 (1H, m), 4,67 (1 H, dd, J = 1,2 Hz, 10,2 Hz), 6,88 (1H, s), 7,36 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,94 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 4,2 Hz), 8,49-8,56 (2H, m) (CDCl ₃)	495
370	2,50 (3H, s), 3,10 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 10,5 Hz), 3,29 (1H, m), 3,53-3,66 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,98 (1H, td, J = 11,7 Hz, 2,4 Hz), 4,17 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,70 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 2,1 Hz), 6,70 (1H, s), 7,27-7,34 (3H, m), 7,78-7,80 (2H, m), 8,71 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,72 (1H, d, J = 4,5 Hz). (CDCl ₃)	413

Experimento 1: Actividad inhibitoria del medicamento de la presente invención frente a la fosforilación de P-GS1 por TPK1 de cerebro de bovino

- 5 Como sistema de reacción se usó una mezcla que contenía MES 100 mM-hidróxido de sodio (pH 6,5), acetato de magnesio 1 mM, EGTA 0,5 mM, B-mercaptoetanol 5 mM, Tween 20 al 0,02%, glicerol al 10%, P-GS1 12 µg/ml, [³²P] ATP 41,7 µM (68 kBq/ml), TPK1 de cerebro de bovino y un compuesto de los mostrados en la Tabla (una mezcla final que contenía DMSO al 1,7% obtenida de una disolución de un compuesto de prueba preparada en presencia de DMSO al 10%). La fosforilación comenzó por la adición de ATP, la reacción se llevó a cabo a 25 °C
- 10 durante 2 horas, a continuación se detuvo por medio de la adición de ácido perclórico al 21% enfriando con hielo. La mezcla de reacción se centrifugó a 12.000 rpm durante 5 minutos y se adsorbió sobre papel P81 (Whatmann), a continuación se lavó el papel cuatro veces con ácido fosfórico 75 mM, tres veces con agua y una vez con acetona. Se secó el papel y se midió la radioactividad residual usando un contador de centelleo líquido. Los resultados se muestran en la tabla a continuación. El compuesto de prueba inhibió de manera considerable la fosforilación de P-GS1 por TPK1. Los resultados sugieren firmemente que los medicamentos de la presente invención inhiben la actividad de TPK1, suprimiendo por consiguiente la neurotoxicidad de Aβ y la formación de PHF, y también sugieren que los medicamentos de la presente invención son eficaces para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de la enfermedad de Alzheimer y de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Tabla 3

Compuesto N°	Cl ₅₀ (nM)
4	7,9
5	1,4
14	3,7
17	1,7
22	0,53
41	0,73
92	1,2
209	2,2
210	0,51
212	5,4
224	1,1

(continuación)

221	3,9
238	6,4
158	2,9
295	1,2
298	11
322	4,8
334	2,9
310	7,4
220	2,7
288	0,27
215	4,2
305	1,2
313	0,48
314	4,1

Los compuestos N° 56, 105, 196, 247 y 303 fueron eliminados en la tabla 3.

Experimento 2: Actividad inhibidora de la fosforilación de tau en vivo

- 5 Se administró el compuesto de prueba a ratones macho CD-1 de 5-6 semanas de edad con un peso de 25-35 g (Charles River Japan, inc.) a razón de 1, 3, 10, 30 mg/kg p.o. (suspensión de Tween al 0,5%/H₂O) y tras 1 hora, se decapitaron los ratones y les retiró rápidamente el córtex, que a continuación se congeló en N₂ líquido. El córtex se homogeneizó directamente con tampón de homogenización SDS al 2,3% (Tris-HCl 62,5 mM, SDS al 2,3%, EDTA, EGTA y DTT 1 mM de cada uno, cóctel de inhibidores de proteasa (sigma P2714) que contenía fluoruro de 4-(2-aminoetil)bencensulfonilo (AEBSF) 0,2 µM, bestatina 13 µM, E-64 1,4 µM, leupeptina 0,1 mM, aprotinina 30 nM, pH 6,8) y se centrifugó a 15000 x g durante 15 minutos a 4 °C. Las concentraciones de proteína se determinaron usando el kit de ensayo de proteína DC (BIO-RAD). Los sobrenadantes se diluyeron con tampón de muestra (Tris-HCl 62,5 mM, glicerol al 25%, SDS al 2%, Azul de bromofenol al 0,01%, pH 6,8) para ajustar las concentraciones de proteína alrededor de 0,5 - 2 mg/mg y a continuación se hirvieron durante 5 minutos. Se aplicaron 10 mg de muestras en geles mini slab SDS-PAGE al 10% y se transfirieron a membranas de PVDF. Las membranas se incubaron con PBS que contenía leche desnatada al 5% durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se trataron con anticuerpo pS396 (BIOSOURCE) durante la noche a 4 °C- Se usó anticuerpo IgG anticonejo conjugado con HRP (Promega) como anticuerpo secundario. Las membranas se visualizaron por medio del kit ECL (Amerasham Bioscience) y la detección se realizó con LAS 1000 (Fuji Photo Film).

20 **Ejemplo de formulación**

(1) Comprimidos

Los siguientes ingredientes se mezclaron mediante un procedimiento usual y se comprimieron usando un aparato convencional.

Compuesto del Ejemplo 1	30 mg
Celulosa cristalina	60 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	200 mg

Estearato de magnesio 4 mg

(2) Cápsulas blandas

Los siguientes ingredientes se mezclaron mediante un procedimiento usual y se introdujeron en cápsulas blandas.

Compuesto del Ejemplo 1 30 mg

Aceite de oliva 300 mg

Lecitina 20 mg

5 **Aplicabilidad industrial**

Los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de TPK1 y son útiles como ingredientes activos de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades causadas por la actividad anormal de TPK1 tales como las enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer) y las enfermedades mencionadas anteriormente.

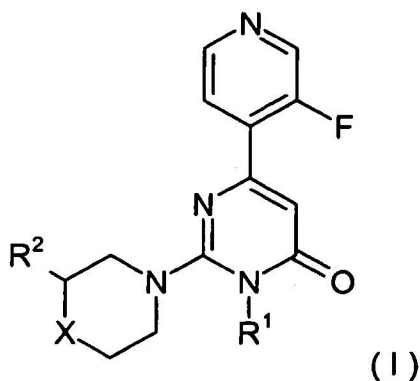
10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I), uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

5

10



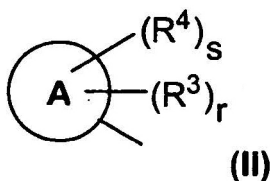
en la que cada símbolo es como se define a continuación.

R¹ representa un alquilo C₁-C₁₂;

15 R² representa

un grupo representado por la siguiente fórmula (II):

20



25

en la que A representa un arilo C₆-C₁₀ o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en benzofurano, dihidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, indol, indolina, isoindol, benzoxazolinona, tetrahidroisoquinolina, cromano, isocromano, benzotiofeno, isoindolina, indazol, bencimidazol, benzotriazol, benzotiazolinona, quinolina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, benzotiazol, benzodioxol, benzodioxano, ftalimida;

R³ pueden ser iguales o diferentes y representa un átomo de hidrógeno,

hidroxilo,

un halógeno,

nitro,

30 ciano

un alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido,

un alquenilo C₂-C₆ que puede estar sustituido,

un alquinilo C₂-C₆ que puede estar sustituido,

un cicloalquilo C₃-C₇ que puede estar sustituido,

35 un cicloalquenilo C₃-C₇ que puede estar sustituido,

un arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido,

un heterociclo que puede estar sustituido,

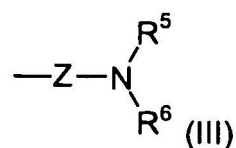
un alquil C₁-C₆ oxi que puede estar sustituido,

- un alquenil C₃-C₆ oxi que puede estar sustituido,
 un alquinil C₃-C₆ oxi que puede estar sustituido,
 un cicloalquil C₃-C₇ oxi que puede estar sustituido,
 un cicloalquenil C₃-C₇ oxi que puede estar sustituido,
- 5 un aril C₆-C₁₀ oxi que puede estar sustituido,
 un grupo heterociclo-oxi que puede estar sustituido, mercapto,
 un alquil C₁-C₆ tio que puede estar sustituido,
 un alquenil C₃-C₆ tio que puede estar sustituido,
 un alquinil C₃-C₆ tio que puede estar sustituido,
- 10 un cicloalquil C₃-C₇ tio que puede estar sustituido,
 un cicloalquenil C₃-C₇ tio que puede estar sustituido,
 un aril C₆-C₁₀ tio que puede estar sustituido,
 un grupo heterociclo-tio que puede estar sustituido, amino,
 un alquil C₁-C₆ amino que puede estar sustituido,
- 15 un alquenil C₃-C₆ amino que puede estar sustituido,
 un alquinil C₃-C₆ amino que puede estar sustituido,
 un cicloalquil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
 un cicloalquenil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
 un aril C₆-C₁₀ amino que puede estar sustituido,
- 20 un grupo heterociclo-amino que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquil C₁-C₆ amino que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-alquenil C₃-C₆ amino que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-alquinil C₃-C₆ amino que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
- 25 un N-alquil C₁-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-aril C₆-C₁₀ amino que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-heterociclo-amino que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquenil C₃-C₆ amino que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-alquinil C₃-C₆ amino que puede estar sustituido,
- 30 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ amino que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-heterociclo-amino que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquinil C₃-C₆ amino que puede estar sustituido,
- 35 un N-alquinil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ amino que puede estar sustituido,

- un N-alquil C₃-C₆-N-heterociclo-amino que puede estar sustituido,
 un N,N-dicicloalquil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-cicloalquenil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ amino que puede estar sustituido,
 5 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-heterociclo-amino que puede estar sustituido,
 un N,N-dicicloalquenil C₃-C₇ amino que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ amino que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-heterociclo-amino que puede estar sustituido,
 un N,N-di-aril C₆-C₁₀ amino que puede estar sustituido,
 10 un N-aril C₆-C₁₀-N-heterociclo-amino que puede estar sustituido,
 un N,N-diheterociclo-amino que puede estar sustituido,
 un alquil C₁-C₆ carbonilo que puede estar sustituido,
 un alquenil C₂-C₆ carbonilo que puede estar sustituido,
 un alquil C₂-C₆ carbonilo que puede estar sustituido,
 15 un cicloalquil C₃-C₇ carbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquenil C₃-C₇ carbonilo que puede estar sustituido,
 un aril C₆-C₁₀ carbonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-carbonilo que puede estar sustituido,
 un alquil C₁-C₆ sulfonilo que puede estar sustituido,
 20 un alquenil C₃-C₆ sulfonilo que puede estar sustituido,
 un alquil C₃-C₆ sulfonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquil C₃-C₇ sulfonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquenil C₃-C₇ sulfonilo que puede estar sustituido,
 un aril C₆-C₁₀ sulfonilo que puede estar sustituido,
 25 un heterociclo-sulfonilo que puede estar sustituido, carboxilo,
 un alquil C₁-C₆ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquenil C₃-C₆ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquil C₃-C₆ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquil C₃-C₇ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 30 un cicloalquenil C₃-C₇ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un aril C₆-C₁₀ oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-oxicarbonilo que puede estar sustituido, aminocarbonilo,
 un alquil C₁-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquenil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 35 un alquil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,

- un aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquil C₁-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-alquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 5 un N-alquil C₁-C₆-N-alquinil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 10 un N,N-dialquenil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-alquinil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 15 un N-alquenil C₃-C₆-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquinil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 20 un N-alquinil C₃-C₆-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dicicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 25 un N,N-dicicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-diaril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-aril C₆-C₁₀-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido, o
 30 un N,N-di-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido, aminotiocarbonilo,
 un alquil C₁-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquenil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquinil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 35 un cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,

- un N,N-dialquil C₁-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-alquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-alquinil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 5 un N-alquil C₁-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquenil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-alquinil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 10 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquinil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 15 un N-alquinil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dicicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 20 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dicicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 25 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-diaril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-aril C₆-C₁₀-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido, or
 un N,N-di-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, o
 30 un grupo representado por la siguiente fórmula (III):

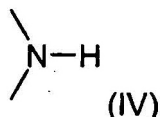


- 35 en la que Z representa un enlace, un carbonilo o sulfonilo,
 R⁵ y R⁶ representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno,
 un alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido,

- un alqueno C_2-C_6 que puede estar sustituido,
 un alquino C_2-C_6 que puede estar sustituido,
 un cicloalquilo C_3-C_7 que puede estar sustituido,
 un cicloalqueno C_3-C_7 que puede estar sustituido,
 5 un arilo C_6-C_{10} que puede estar sustituido,
 un heterociclo que puede estar sustituido,
 un alquil C_1-C_6 carbonilo que puede estar sustituido,
 un alqueno C_2-C_6 carbonilo que puede estar sustituido,
 un alquino C_2-C_6 carbonilo que puede estar sustituido,
 10 un cicloalquil C_3-C_7 carbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalqueno C_3-C_7 carbonilo que puede estar sustituido,
 un aril C_6-C_{10} carbonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-carbonilo que puede estar sustituido,
 un alquil C_1-C_6 sulfonilo que puede estar sustituido,
 15 un alqueno C_3-C_6 sulfonilo que puede estar sustituido,
 un alquino C_3-C_6 sulfonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquil C_3-C_7 sulfonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalqueno C_3-C_7 sulfonilo que puede estar sustituido,
 un arilo C_6-C_{10} sulfonyl que puede estar sustituido,
 20 un heterociclo-sulfonilo que puede estar sustituido, carboxilo,
 un alquil C_1-C_6 oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un alqueno C_3-C_6 oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquino C_3-C_6 oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquil C_3-C_7 oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 25 un cicloalqueno C_3-C_7 oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un aril C_6-C_{10} oxicarbonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-oxicarbonilo que puede estar sustituido, aminocarbonilo,
 un alquil C_1-C_6 aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un alqueno C_3-C_6 aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 30 un alquino C_3-C_6 aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquil C_3-C_7 aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalqueno C_3-C_7 aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un aril C_6-C_{10} aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 35 un N,N-dialquil C_1-C_6 aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C_1-C_6 -N- alqueno C_3-C_7 aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C_1-C_6 -N- alquino C_3-C_7 aminocarbonilo que puede estar sustituido,

- un N-alquil C₁-C₆ -N-cicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆ -N-cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆ -N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆ -N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 5 un N,N-dialquenil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-alquinil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 10 un N-alquenil C₃-C₆-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquinil C₃-C₆ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 15 un N-alquinil C₃-C₆-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dicicloalquil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 20 un N,N-dicicloalquenil C₃-C₇ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-diaril C₆-C₁₀ aminocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-aril C₆-C₁₀-N-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido, o
 25 un N,N-di-heterociclo-aminocarbonilo que puede estar sustituido, aminotiocarbonilo,
 un alquil C₁-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquenil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un alquinil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un cicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 30 un cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquil C₁-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-alquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 35 un N-alquil C₁-C₆-N-alquinil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,

- un N-alquil C₁-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquil C₁-C₆-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquenil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-alquinil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 5 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquenil C₃-C₆-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dialquinil C₃-C₆ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 10 un N-alquinil C₃-C₆-N-cicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-alquinil C₃-C₆-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dicicloalquil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 15 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-cicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquil C₃-C₇-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-dicicloalquenil C₃-C₇ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-aril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 20 un N-cicloalquenil C₃-C₇-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N,N-diaril C₆-C₁₀ aminotiocarbonilo que puede estar sustituido,
 un N-aril C₆-C₁₀-N-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido, o un N,N-di-heterociclo-aminotiocarbonilo que puede estar sustituido, o R⁵ y R⁶ pueden combinarse uno con el otro para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que contiene nitrógeno que además puede contener un átomo de oxígeno y/o azufre y puede estar sustituido, o
 25 R⁵ y R³ pueden combinarse uno con el otro para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno que además puede contener un átomo de oxígeno y/o azufre y puede estar sustituido,
 cada uno de r y s representa 0 o un número entero de 1 a 5, con la condición de que la suma de r y s sea 5 o inferior;
 30 X representa un átomo de oxígeno, o
 un grupo representado por la siguiente fórmula (IV):



- 35
2. El compuesto, uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, en el que R¹ es un alquilo C₁-C₆.
3. El compuesto, uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo metilo.
- 40 4. El compuesto, uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según

una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A es un grupo fenilo.

5. El compuesto, uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es un átomo de oxígeno.

6. El compuesto, uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es un grupo representado por la fórmula (IV).

7. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;

2-((2S)-2-(4-((3R)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-piperidin-1-il-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;

10 6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-(4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-fenil(-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;

2-((2S)-2-(4-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-(3S)-3-(4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenil)-piperazin-1-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-((3S)-3-(4-((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenil)-piperazin-1-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

15 2-((2S)-2-(4-((3S,5R)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;

2-((2S)-2-(4-((3S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-((2S)-2-(4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

20 6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-((3S)-3-(pirrolidin-1-il)-pirrolidin-1-il)-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-(5-metil-(1,2,4)oxadiazol-3-il)-fenil)-piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona;

2-((2S)-2-(4-Ciclopentilamino-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-((2S)-2-(4-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-fenil)-morfolin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

25 N-(4-((2S)-4-(4-(3-Fluoro-piridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-morfolin-2-il)-fenil)-acetamida;

2-((2S)-2-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

2-((2S)-2-(4-Ciclopropilmetoxi-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

2-((2S)-2-(4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

2-((2S)-2-(4-Amino-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

30 (4-((2S)-4-(4-(3-Fluoro-piridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-morfolin-2-il)-fenil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

N-(4-((2S)-4-(4-(3-Fluoro-piridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-morfolin-2-il)-fenil)-2,2-dimetil-propionamida;

35 6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-(4-(metil-((3R)-tetrahidro-furan-3-il)-amino)-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-((2S)-2-(4-hidroxi-fenil)-morfolin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

2-((2S)-2-(4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenil)-morfolin-4-il)-6-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;

- 6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-(4-(2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi)-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;
 N²,N²-Dimetil-N¹-(4-((2S)-4-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-6-(3-fluoropiridin-4-il)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)fenil)glicinamida;
 (4-((2S)-4-(6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-4-oxo-3H-pirimidin-2-il)morfolin-2-il)fenil)carbamato de metilo;
 N'-(4-((2S)-4-(6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-4-oxo-3H-pirimidin-2-il)morfolin-2-il)fenil)-N,N-dimetil urea;
- 5 6-{4-[4-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]morfolin-2-il}-3,4-dihidroquinolin-2 (1H)-ona;
 6-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-metil-2-((2S)-2-[4-morfolin-4-carbonil]-fenil)-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;
 N-(3-((2S)-4-[4-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-morfolin-2-il)-4-metoxifenil) acetamida;
 N-(3-((2S)-4-[4-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-morfolin-2-il)fenil)acetamida; y
 6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-((3S)-3-(4-([1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil)piperazin-1-il)-3H-pirimidin-4-ona,
- 10 uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 8.** Un medicamento que comprende como ingrediente activo una sustancia seleccionada del grupo que consiste en el compuesto representado por la fórmula (I) y uno de sus isómeros ópticamente activos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1.
- 15 **9.** El medicamento según la reivindicación 8 que se utiliza para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad causada por hiperactividad de la proteína tau cinasa 1 para suprimir la neurotoxicidad de la proteína beta amiloide y la formación del filamento de hélice emparejada y para inhibir la muerte de las células nerviosas.
- 10.** El medicamento según la reivindicación 8 que se utiliza para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad neurodegenerativa.
- 20 **11.** El medicamento según la reivindicación 10, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, trastornos cerebrovasculares isquémicos, síndrome de Down, hemorragia cerebral causada por angiopatía amiloide cerebral, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefalítico, encefalitis pugilística, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad con cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, demencia vascular, lesiones traumáticas, trauma cerebral y de médula espinal, neuropatías periféricas, retinopatías y glaucoma.
- 25 **12.** El medicamento según la reivindicación 8, que se usa para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes no dependiente de insulina, obesidad, enfermedad maníaco-depresiva, esquizofrenia, alopecia, cáncer de mama, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de tiroides, leucemia de células T o B y un tumor inducido por virus.