

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a molécula que contiene carbono

- i) que tiene una masa molecular de 700 amu,
- ii) que es no peptídica, y
- iii) que exhibe actividad antagonista C5a o actividad agonista inversa C5a con un EC₅₀ de menos de 500 nM en un ensayo de quimotaxis de leucocitos intermediada por C5a

CONTINUACIÓN PRIORIDADES

US	FECHA	NUMERO
US	31 de Julio de 2000	60/221 787
US	09 de Agosto de 2000	60/224 036

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva <i>por o/r de \$608.000 -</i>	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina	☐
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista	☐
Copia certificada de la primera solicitud	☐
Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	☐
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios <i>(255 pág)</i>	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO

C C 438 019 de Usaquén

T.P. No. 31 999

**MODULADORES RECEPTORES C5A DE PEQUEÑAS MOLECULAS DE
ELEVADA AFINIDAD**

ANTECEDENTES

CAMPO DEL INVENTO

Esta invencion se refiere a moleculas organicas no peptidicas, no-peptidomiméticas, de bajo peso molecular que actuan como moduladores de los receptores C5a del complemento de mamíferos, preferiblemente aquellos que actuan como ligandos receptores C5a de alta afinidad. La invencion se refiere también a los ligandos que actuan como antagonistas o los agonistas inversos de los receptores C5a de complemento preferiblemente receptores C5a humanos. Esta invencion se refiere tambien a las composiciones farmaceuticas que comprenden dichos compuestos. Se refiere ademas al uso de dichos compuestos para tratar una variedad de desordenes del sistema inflamatorio e inmunitario. Adicionalmente, esta invencion se refiere al uso de dichos compuestos como sondas para la localizacion de los receptores C5a.

Antecedentes de la Invención

El C5a, un peptido de 74 amino acidos, se genera en la cascada complemento mediante la disociacion de la proteina de complemento C5 por medio de la enzima convertasa C5 de complemento. C5a tiene ambos efectos: el efecto anafilatoxico (por ejemplo broncoconstrictor y espasmogenico vascular) y efectos quimotacticos. Por lo tanto, es activo para engendrar tanto las fases vasculares como celulares de las respuestas inflamatorias. Debido a que es una proteina de plasma y que por lo tanto generalmente esta disponible casi instantaneamente en un sitio para incitar un estimulo, es un mediador primordial en terminos de iniciar la compleja serie de eventos que quedan como resultado un aumento y una amplificacion de un estimulo inflamatorio inicial. Los efectos

205 528
sms/elr /hsd/
ap/cnm/mgv

anafilatoxicos y quemotacticos del peptido C5a se supone que son mediados a traves de su interaccion con el receptor C5a (antigeno CD88), un receptor de 55 kD acoplado a la proteina G adherida a la membrana (GPCR). C5a es un potente quemoatrayente para los leucocitos polimorfonucleares, llevando los neutrofilos, basofilos, eosinofilos y monocitos a los sitios de inflamacion y/o de lesiones celulares. C5a es uno de los mas potentes agentes quemoatácticos conocidos para una amplia variedad de tipos de celulas inflamatorias. El C5a tambien "ceba" o prepara los neutrofilos para varias funciones antibacterianas por ejemplo fagocitosis. Adicionalmente, C5a estimula la liberacion de los mediadores inflamatorios (por ejemplo histaminas, $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8, prostaglandinas, y leucotrienos), y la liberacion de enzima lisosomales y otros componentes citotóxicos a partir de granulocitos. Entre sus otras acciones, C5a promueve tambien la produccion de los radicales de oxigeno activados y la contraccion del musculo liso.

Una considerable evidencia experimental implica niveles crecientes de C5a en una variedad de enfermedades auto-inmunes e inflamatorias y desordenes relacionados.

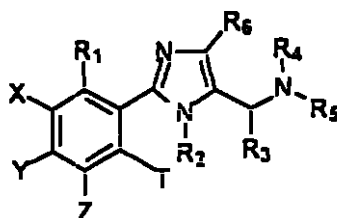
Los antagonistas que bloquean la adhesion de C5a su receptor o a otros agentes incluyendo los agonistas inversos, que modulan la transduccion de señales asociadas con las interacciones del receptor C5a, pueden inhibir los eventos patogenicos incluyendo quemo taxis, estan asociados con la actividad de anafilatoxina que contribuye a dichas condiciones inflamatorias y auto-inmunes. A pesar de muchos intentos nadie ha podido proveer ningun antagonista C5a no peptoide, no peptidomimetico, no peptidico, de molecula pequena (un peso molecular inferior a 700 Daltons o amu), que este esencialmente libre de actividad agonista en el receptor C5a y que exhiba una afinidad de adhesion para

el receptor C5a de menos de 1 micromol y preferiblemente menos de 100 nanomoles

Descripción de Técnica Relacionada

Algunos peptidos C5a modificados (es decir, modificaciones de C5a), han sido identificados como antagonistas C5a parciales, y han demostrado que bloquean una variedad de acciones intermediadas por C5a incluyendo quimotaxis de neutrofilos, neutropenia y formacion de superoxido Tambien se ha informado sobre varios compuestos peptidomimeticos C5a con actividad moduladora C5a, que incluyen peptoides ciclicos (un peptoide es un compuesto peptidomimético que comprende un conjunto oligomérico de aminoácidos naturales que han sido N-sustituídos) Tipicamente, estos compuestos moduladores C5a exhiben un peso molecular superior a 500 Daltons, y generalmente superior a 700 Daltons

Las patentes Norteamericanas Nros 5 159 083, 5 633 376, 5 646 279, 5 646 280, 5 646 281 y 5 656 762 de Thurkauf describen compuestos que tienen la formula general



en la cual X, Y Z, T, R₁, R₃ R₄ y R₅ son variables que representan varios sustituyentes organicos e inorganicos y R₂ y R₆ representan hidrogeno o sustituyentes alquilo para ser usados como antagonistas receptores de dopamina en el tratamiento de esquizofrenia y otros desordenes del sistema nervioso

central. Los compuestos de la presente invención no interactúan con los receptores de dopamina con ni siquiera afinidad moderada, es decir no se adhieren a los receptores de dopamina con valores K_i de menos de 100 micromoles. Los compuestos preferidos de la invención no se adhieren a ningún receptor natural distinto de los receptores C5a con alta afinidad y preferiblemente no se adhieren a ningún receptor natural distinto de los receptores C5a ni siquiera con afinidad moderada.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención provee nuevos compuestos que son antagonistas receptores C5a de pequeñas moléculas que son no peptídicos, no peptidomiméticos, y que preferiblemente están libres de actividad agonista del receptor C5a, exhibiendo dichos compuestos una elevada afinidad con el receptor C5a, es decir una afinidad constante para la adhesión al receptor C5a de menos de 1 micromol. Compuestos altamente preferidos exhiben muy elevada afinidad para el receptor C5a es decir una afinidad constante para la adhesión al receptor C5a de menos de 100 nanomoles. Los compuestos preferidos son los antagonistas receptores C5a o los agonistas inversos. Los antagonistas preferidos exhiben un EC_{50} antagonista de menos de un 1 micromol, preferiblemente menos de 100 nanomoles en un ensayo de la quimiotaxis intermediada por C5a. Los receptores C5a preferidos son de mamífero, preferiblemente son receptores de primates incluyendo receptores C5a humanos y pueden ser receptores clonados, recombinantemente expresados o bien pueden ser receptores naturalmente expresados. En algunas realizaciones preferidas, los compuestos de la invención exhiben afinidad con los receptores C5a humanos superior a la de los receptores C5a de roedores, preferiblemente de por lo menos 5 veces más altos y más preferiblemente 10 veces más altos.

En algunas realizaciones estos compuestos poseen tambien uno o mas y preferiblemente dos o mas, tres o mas, cuatro o mas, o la totalidad de las siguientes propiedades porque son 1) de estructura multi-anillo (que tienen una pluralidad de grupos anillo no fusionados o fusionados), 2) de estructura heteroarilica, 3) oralmente asequibles in vivo (tal como una dosis oral sub-lethal o preferiblemente oral farmacéuticamente aceptable que puede proveer un efecto detectable in vitro tal como una reduccion de la neutropenia inducida por C5a), 4) que contiene menos de cuatro, preferiblemente menos de tres o menos de dos o ningun enlace amida y 5) capaces de inhibir la quimotaxis de leucocitos a concentraciones nanomolares y preferiblemente a concentraciones sub-nanomolares

En un aspecto preferido, la invencion provee compuestos no peptidicos, no peptidomimeticos, de bajo peso molecular que actuan como antagonistas de alta afinidad del receptor C5a humano. Compuestos representativos especificamente ejemplificados incluyen, pero no estan limitados a arilimidazoles, opcionalmente sustituidos (es decir imidazoles que tienen uno o mas sustituyentes de anillo de anillo carboxilico sustituido o heteroarillo opcionalmente sustituido), arilpiridilos opcionalmente sustituidos (es decir, piridilos que tienen uno o mas sustituyentes de anillo de heteroarillo opcionalmente sustituido o anillo carbociclico opcionalmente sustituido), cicloalquilimidazoles anillo-sustituidos opcionalmente sustituidos (es decir, cicloalquilimidazoles que tienen uno o mas sustituyentes de anillo de heteroarillo opcionalmente sustituido o anillo carbociclico opcionalmente sustituido) arilpirazoles opcionalmente sustituidos (es decir, pirazoles que tienen uno o mas sustituyentes de anillo de anillo carbociclico sustituido o de heteroarillo opcionalmente sustituido), bencimidazoles opcionalmente sustituidos, tetrahydroisoquinolinas anillo sustituidas opcionalmente sustituidas (es decir tetrahydroisoquinolinas que tienen uno o mas sustituyentes de anillo de anillo

carbocíclico sustituido o de heteroarilo opcionalmente sustituido), y biaril carboxamidas opcionalmente sustituidas (es decir una carboxamida que tiene uno o mas sustituyentes bicarboxílicos arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido) También se proveen nuevos intermediarios útiles para sintetizar compuestos de la invención

Los compuestos preferidos de la invención son compuestos de Fórmula I, mostrados a continuación que se adhieren específicamente y preferiblemente con los receptores C5a de alta afinidad

La invención provee también composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención incluyendo los que tienen la Fórmula I, que incluyen arilimidazoles opcionalmente sustituidos, arilpiridilos opcionalmente sustituidos, cicloalquilimidazoles arilo-sustituidos opcionalmente sustituidos, arilpirazoles opcionalmente sustituidos, bencimidazoles opcionalmente sustituidos, tetrahidroisoquinolinas arilo-sustituidas opcionalmente sustituidas, biaril carboxamidas opcionalmente sustituidas El antagonista receptor C5a y los compuestos agonistas inversos descritos aquí son particularmente útiles para el tratamiento de inflamación intermediada por C5a, por ejemplo inflamación asociada con varios desórdenes del sistema inflamatorio e inmunitario La invención comprende además un método para tratar un paciente que necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención para un tratamiento inmunitario o tratamiento anti-inflamatorio, por ejemplo una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para proveer una concentración del compuesto en el plasma (o su metabolito activo, si es una pro-droga) suficientemente alto para inhibir la quimotaxis de las células blancas de la sangre (es decir, los neutrófilos) in vitro El tratamiento de seres humanos, animales domésticos (mascotas) o animales de ganadería que sufren dichas condiciones, con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención también está

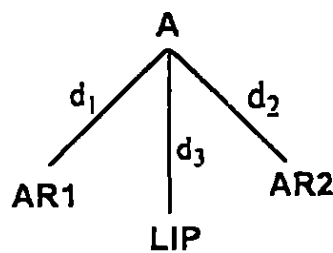
contemplado en la invencion Para el tratamiento de animales no humanos de cualquier especie particular se prefiere un compuesto que exhiba alta afinidad para el receptor C5a de esta especie particular

En un aspecto separado, la invencion provee metodos para usar los compuestos de la invencion como controles positivos en ensayos para la actividad receptora y para el uso de compuestos apropiadamente rotulados de la invencion como sondas para la localizacion de receptores particularmente receptores C5a, por ejemplo en secciones de tejidos (por ejemplo a traves de auto-radiografia) o in vivo (por ejemplo a traves de tomografia de emision de positrones, PET o tomografia simple computada con emision de positrones, SPECT, escaneo y formacion de imagenes)

La invencion provee compuestos y composiciones que son utiles como inhibidores de la quimotaxis intermediada por C5a (por ejemplo, pueden usarse como modelos en ensayos de dicha quimotaxis) La invencion comprende adicionalmente metodos para inhibir quimotaxis celular intermediada por C5a, preferiblemente quimotaxis de leucocitos (por ejemplo neutrofilos) Estos metodos comprenden poner en contacto las celulas blancas de la sangre particularmente las celulas blancas de primates, especialmente celulas blancas de seres humanos con uno o mas compuestos de la invencion Preferiblemente, la concentracion es suficiente para inhibir la quimotaxis de las celulas blancas de la sangre en un ensayo de quimotaxis in vitro, de modo que los niveles de quimotaxis observados en un ensayo de control (por ejemplo uno al cual no se le ha agregado un compuesto de la invencion) son significativamente superiores (significativamente aqui se miden como $p \leq 0,05$ usando un metodo de analisis estadistico parametrico convencional tal como un ensayo T de estudiantes), que los niveles observados en un ensayo al cual se le agregado un compuesto de la invencion

Por consiguiente, un amplio aspecto de la invencion esta dirigido a moleculas organicas no peptidicas (que contienen carbono), que tienen una masa molecular de menos de 700 amu, que exhiben actividad antagonista C5a o actividad agonista inversa C5a con una EC_{50} de menos de 500 nM en un ensayo de quemo taxis de leucocitos intermediada por C5a

Mas particularmente la invencion incluye compuestos de Formula I,



Formula I

en la cual

Ar_1 y Ar_2 independientemente arilo carbociclico o heteroarilo,

LIP representa alquilo, arilo carbociclico, heteroarilo, o arilalquilo,

A es oxigeno o nitrogeno,

d_1 representa la distancia entre A y el centro geometrico de Ar_1 y esta entre 3 y 6 Angstroms en por lo menos un conformador energeticamente accesible del compuesto,

d_2 representa la distancia entre A y el centro geometrico de Ar_2 y esta entre 5 y 10 Angstroms en por lo menos un conformador energeticamente accesible del compuesto, y

d_3 representa la distancia entre A y el atomo mas proximo de LIP y esta entre 3 y 6 Angstroms en por lo menos un conformador energeticamente accesible del compuesto. Los compuestos preferidos de Formula I exhiben actividad antagonista o agonista inversa en los receptores C5a y

esencialmente ninguna o poca actividad agonista en este receptor. Preferiblemente dichos compuestos contienen uno o mas anillos heteroanillo.

Los compuestos preferidos de la invencion exhiben buena actividad en un ensayo de quimotaxis intermediada por el receptor C5 estandar *in vitro*, especificamente el ensayo especificado en el Ejemplo 12, que sigue y que se define a continuacion. El compuesto preferido de la invencion exhibe una EC₅₀ de aproximadamente 100 μ M o menos en dicho ensayo de quimotaxis intermediado por C5a estandar, más preferiblemente una EC₅₀ de aproximadamente 10 μ M o menos en dicho ensayo de quimotaxis intermediado por C5a estandar y aun mas preferiblemente una EC₅₀ de aproximadamente 1 μ M en dicho ensayo de quimotaxis intermediado por C5a estándar, e incluso más preferiblemente una EC₅₀ de aproximadamente 0,1 μ M en dicho ensayo de quimotaxis intermediado por C5a estandar.

La invencion incluye metodos adicionales tales como metodos para localizar receptores C5a en muestras de secciones de tejidos que comprenden poner en contacto una muestra de tejido con uno o mas compuestos detectablemente rotulados de la invencion que estan preferiblemente detectablemente rotulados, lavando opcionalmente la muestra de tejido contactada y detectando el compuesto adherido asociado con la muestra de tejido. Los rotulos detectables apropiados incluyen por ejemplo ¹²⁵I, tritio, ³²P, ⁹⁹Tc o similares. Pueden emplearse una variedad de metodos de deteccion que incluyen tomografía de emision unica fotono computada ("SPECT").

Otros aspectos de la invencion se discuten en lo que sigue.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 (que incluye las Figuras A-HHHHH) es una tabla parcial de imidazoles 1,2,5 sustituidos reivindicados en la presente invencion,

La figura 2 (que incluye A-BBBBB) es una tabla parcial de imidazoles 1,2,4,5 sustituidos reivindicados en la presente invencion,

La figura 3 (que incluye las Figuras A-B) es una tabla parcial de los pirazoles reivindicados en la presente invencion, y

La figura 4 (que incluye las Figuras A-GG) es otra tabla parcial de imidazoles 1,2,4,5 sustituidos reivindicados en la presente invencion,

La figura 5 (que incluye las Figuras A-GG) es una tabla parcial de las amidas reivindicadas en la presente invencion, y

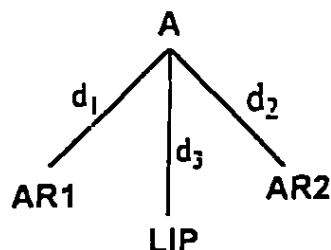
La figura 6 (que incluye las Figuras A-GG) es una tabla parcial de amidas reivindicadas en la presente invencion

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos preferidos de la invencion incluyen moléculas que contienen carbono que comprenden

- i) tienen una masa molecular de 700 amu,
- ii) son no peptídicas,
- iii) exhiben una actividad antagonista C5a o actividad agonista inversa C5a con una EC_{50} de menos de 500 nM en un ensayo de quimotaxis de leucocitos intermediada por C5a, y
- iv) exhiben menos de 10% de actividad agonista intrínseca en un ensayo de quimotaxis de leucocitos

Entre dichos compuestos, son particularmente preferidos los que contienen uno o mas anillos heteroarilo y/o carbocíclicos. Por ejemplo, los compuestos preferidos tienen la fórmula siguiente



Ar_1 y Ar_2 son independientemente anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroanillo opcionalmente sustituido,

LIP representa un alquilo opcionalmente sustituido, anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, heteroanillo opcionalmente sustituido, o arilalquilo opcionalmente sustituido,

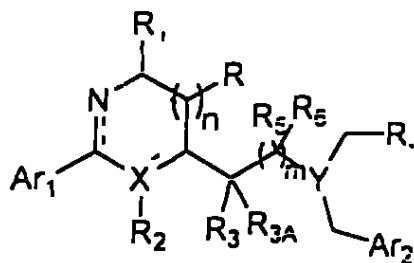
A es oxígeno o nitrógeno,

d_1 representa la distancia entre A y el centro geométrico de Ar_1 y esta entre 3 y 6 Angstroms en por lo menos un conformador energéticamente accesible del compuesto,

d_2 representa la distancia entre A y el centro geométrico de Ar_2 y esta entre 5 y 10 Angstroms en por lo menos un conformador energéticamente accesible del compuesto, y

d_3 representa la distancia entre A y el átomo más próximo del LIP y esta entre 3 y 6 Angstroms en por lo menos un conformador energéticamente accesible del compuesto

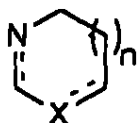
Los compuestos preferidos de la invención incluyen también heterociclos que tienen la siguiente fórmula II



o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto exhibe una EC_{50} de 1 μ M o menos en un ensayo de quimotaxis intermediada por C5a,

donde

el sistema de anillo representado por



es un heterociclo de 5 a 7 miembros que puede ser aromático o parcialmente insaturado,

X es N, C o CR_7 , donde R_7 es hidrógeno, hidróxido, halógeno, amino, ciano, nitró, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, mono o dialquilamino opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquénilo opcionalmente sustituido, alquínilo opcionalmente sustituido o (cicloalquilo)alquilo opcionalmente sustituido,

Y es N o CH,

n es 0, 1 o 2,

m es 0, 1 o 2,

R y R_1 están independientemente elegidos entre hidrógeno, hidróxido, halógeno, amino, ciano, nitró, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, mono o dialquilamino opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquénilo opcionalmente sustituido, alquínilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido,

(cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico que tiene de 1 a 3 anillos, con 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos,

R_2 , R_3 , R_{3A} , R_5 y R_6 están independientemente seleccionados de hidrógeno, hidróxido, halógeno, amino, ciano, nitró, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, mono- o dialquilamino opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido,

cuando n es 0, R_1 y R_3 pueden estar unidos para formar un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido,

cuando n es 1, R y R_3 pueden estar unidos para formar un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido,

R_4 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o

R_4 es anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos, y

Ar_1 y Ar_2 son independientemente anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico, que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos

15

Compuestos preferidos de la precedente fórmula II incluyen aquellos compuestos en los cuales

R y R₁ estan independientemente seleccionados de

- i) hidrogeno, halógeno, hidroxí, amino, alcoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nítro, haloalquilo, y
- ii) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alcoxi, amino y mono- o dialquilamino,
- iii) fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridiló, pirimidilo, pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino y mono- o dialquilamino,

R₂, R₃, R_{3A}, R₅ y R₈ estan independientemente seleccionados de

- i) hidrogeno, halogeno, hidroxí, amino, alcoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nítro, haloalquilo, y
- ii) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

R₇ es hidrogeno, hidroxí, halogeno, amino, ciano, nitro, o haloalquilo, o

R₇ es alcoxi, mono- o dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo o (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halogeno nitro, ciano,

trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

Cuando n es 0, R_1 y R_3 pueden estar unidos para formar un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino,

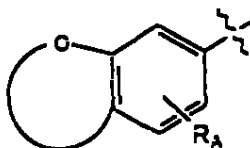
Cuando n es 1, R_1 y R_3 pueden estar unidos para formar un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

R_4 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados entre halogeno nitro ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino o

R_4 es fenilo, fenilalquilo, cromanilo pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo hidroxilo, acetoxi, alquilo alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, acido carboxilico,

esteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, N-alkilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidino, y 1-piperidino, o

R_4 es un grupo bicíclico que contiene oxígeno y que tiene la fórmula

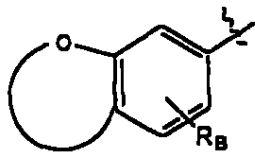


donde R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino y mono- o dialquilamino, y

Ar_1 y Ar_2 están independientemente elegidos de

- i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, N-alkilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidino y 1-piperidino, y

- ii) grupos bicíclicos que contienen oxígeno que tienen la fórmula



donde R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquénilo, alquínilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino

Compuestos adicionales preferidos de la precedente fórmula II incluyen aquellos en los cuales

R y R_1 están independientemente seleccionados de

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi C_1-C_6 , mono o dialquilamino (C_1-C_6), ciano, nitró, haloalquilo, y
- ii) alquilo C_1-C_6 , alquénilo C_2-C_6 , alquínilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 y (cicloalquilo(C_3-C_6)), alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi, amino y mono- o dialquilamino(C_1-C_6),
- iii) fenilo, pirrólo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotriazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pindilo, pirimidinilo, pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-

C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, amino, y mono- o di(C₁-C₈)alquilamino,

Cuando n es 0, R₁ y R₃ pueden estar unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₈ o un anillo heterocicloalquilo C₃-C₈, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, amino, mono o di(C₁-C₈)alquilamino,

Cuando n es 1, R y R₃ pueden estar unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₈ o un anillo heterocicloalquilo C₃-C₈, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, amino, y mono- o di(C₁-C₈)alquilamino,

R₂, R₃, R_{3A}, R₅ y R₆ estan independientemente seleccionados de

- i) hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₈, mono- o di(C₁-C₈)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, y (cicloalquilo C₃-C₈), alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi C₁-C₈, amino, mono- o di(C₁-C₈)alquilamino,

R₇ es hidrogeno hidroxilo, halogeno, amino, ciano, nitro o haloalquilo,

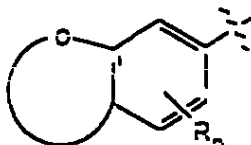
R₇ es alcoxi mono- o di(C₁-C₈)alquilamino, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈ o (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de

halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

R₄ es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, o

R₄ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidilo, 1-pirrolidinilo, y 1-piperidilo, o

R₄ es un grupo que contiene oxígeno bicyclico que tiene la fórmula

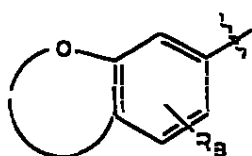


donde R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6) alquilamino, y

Ar_1 y Ar_2 estan independientemente elegidos de fenilo, fenil(C_1-C_4)alquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, acidos carboxilicos, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di(C_1-C_6)alquilaminocarbonilo, $N-(C_1-C_6)$ alquil/sulfonilaminocarbonilo, 1-azetidilo, 1-pirrolidinilo, y 1-piperidilo,

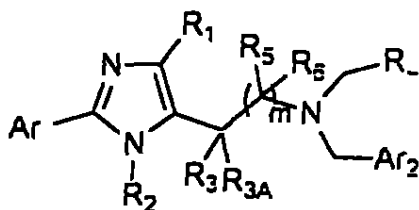
y

ii) grupos biciclicos que contienen oxigeno que tienen la formula

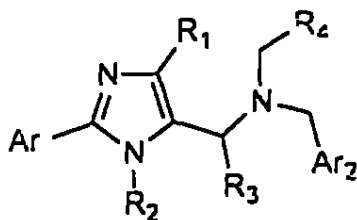


en la cual R_8 representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino

Otros compuestos preferidos adicionales de la precedente fórmula II incluyen aquellos compuestos que tienen la fórmula siguiente



y adicionalmente incluyen los compuestos de la siguiente fórmula



m es 0 1 o 2,

R_1 esta elegido entre hidrogeno, hidroxilo, halogeno, amino, ciano, nitro, haloalquilo, alcoxi, mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, arilo carbociclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo

heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos,

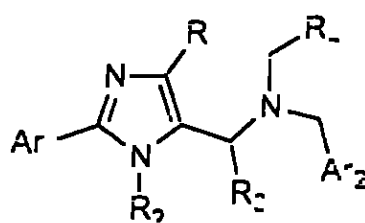
R_2 , R_3 , R_{3A} , R_5 y R_6 están independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitró, haloalquilo, alcoxi, mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y (cicloalquilo)alquilo opcionalmente sustituido,

R_4 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquilo)alquilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o

R_4 es anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos, y

Ar_1 y Ar_2 son independientemente anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos

Compuestos adicionales preferidos de la precedente fórmula II incluyen aquellos compuestos que tienen la fórmula siguiente



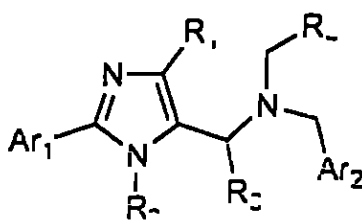
en la cual

R_1 es hidrogeno, alquilo C_1-C_7 , halogeno o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halogeno, hidroxilo, amino, o mono- o di(C_1-C_6) alquilamino,

R_2 es alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 , y

R_3 es hidrogeno o alquilo C_1-C_7

Compuestos adicionales preferidos de la precedente formula II incluyen aquellos compuestos que tienen la formula siguiente



en la cual

Ar_1 es fenilo fenilalquilo, tienilo imidazolilo, piridilo, pirimidilo benzodioxinilo benzodioxolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 alcoxi C_1-C_6 , amino mono- o di(C_1-C_6)alquilamino

Ar_2 se define tal como en la reivindicacion 2,

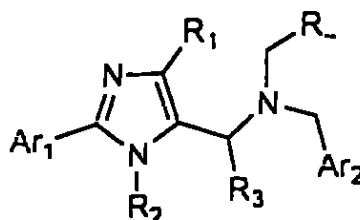
R_1 es hidrogeno alquilo C_1-C_7 , halogeno o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 alcoxi C_1-C_6 halogeno, hidroxilo, amino o mono-o di(C_1-C_6) alquilamino,

R_2 es alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 , y

R_3 es hidrogeno o alquilo C_1-C_7 y

R_4 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o (cicloalquilo C_3-C_6) alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino y mono- o di(C_1-C_6) alquilamino

Compuestos adicionales preferidos de la precedente formula II incluyen aquellos compuestos que tienen la formula

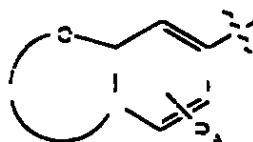


donde

Ar_1 es fenilo, fenilalquilo, tienilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6) alquilamino

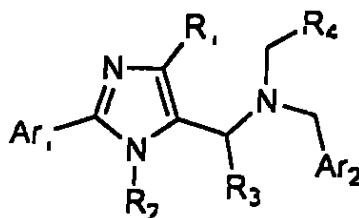
Ar_2 es tal como se ha definido en la reivindicacion 4

- R₁** es hidrogeno, alquilo C₁-C₇, halogeno, o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halogeno, hidroxi, amino, o mono- o di(C₁-C₆) alquilamino,
- R₂** es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈, y
- R₃** es hidrogeno o alquilo C₁-C₇, y
- R₄** es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxi, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, o
- R₄** es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



en la cual R₄ representa 0 a 3 grupos seleccionados entre halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxi, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

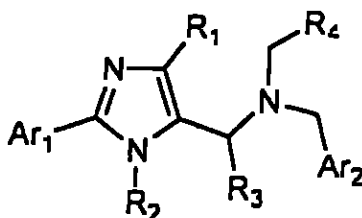
Compuestos adicionales preferidos de la precedente formula II incluyen aquellos compuestos que tienen la formula siguiente



en la cual

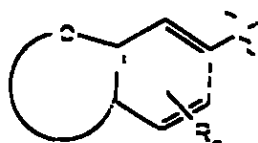
- Ar₁ es fenilo, fenilalquilo, tienilo, o piridilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,
- Ar₂ es tal como se define en la formula II,
- R₁ es hidrogeno, metilo, etilo o fenilo opcionalmente sustituido,
- R₂ es alquilo C₃-C₈, o cicloalquilo C₃-C₈, y
- R₃ es hidrogeno o metilo, y
- R₄ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, o (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

Compuestos adicionales preferidos de la precedente formula II incluyen aquellos compuestos que tienen la formula siguiente



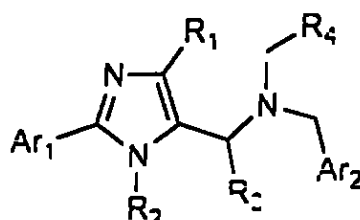
en la cual

- Ar₁** es fenilo, fenilalquilo, tienilo, o pindilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o sustituido con cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,
- Ar₂** es tal como se define en la reivindicación 4,
- R₁** es hidrogeno, metilo, etilo, o fenilo,
- R₂** es alquilo C₃-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈, y
- R₃** es hidrogeno o metilo, y
- R₄** es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino mono- o di-(C₁-C)alquilamino, o
- R₄** es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquénilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6) alquilamino

Otros compuestos preferidos adicionales de la precedente fórmula I incluye los que tienen la siguiente fórmula



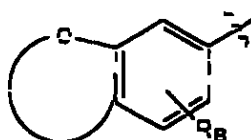
en la cual

Ar_1 es fenilo, fenilalquilo, tienilo, o piridilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o sustituido con cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno nitro, ciano, trifluormetilo trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquénilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_5)alquilamino,

Ar_2 se elige entre fenilo, fenil(C_1-C_4)alquilo tienilo, piridilo pirimidilo, pirazinilo naftilo indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo benzodioxinilo, benzodioxolilo benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinoxalinilo

cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono- o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidínico, 1-pirrolidinilo, y 1-piperidilo, o

Ar₂ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

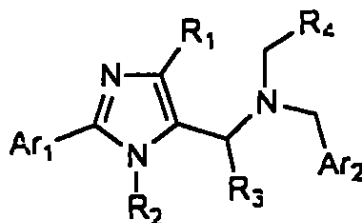
R₁ es hidrógeno, metilo, etilo, o fenilo,

R₂ es alquilo C₃-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈, y

R₃ es hidrógeno o metilo, y

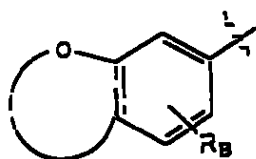
R₄ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, o (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

Otros compuestos aun mas preferidos de la precedente formula II incluyen aquellos que tienen la formula siguiente



en la cual

- Ar₁** es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, o piridilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,
- Ar₂** se elige entre fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[b]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, acido carboxilico, ester de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono- o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidino, y 1-piperidino, o
- Ar₂** es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino

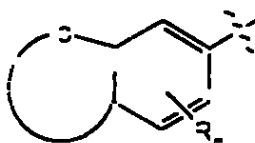
R_1 es hidrogeno, metilo, etilo, o fenilo,

R_2 es alquilo C_3-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 , y

R_3 es hidrogeno o metilo, y

R_4 es fenilo, fenil(C_1-C_4)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[b]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o

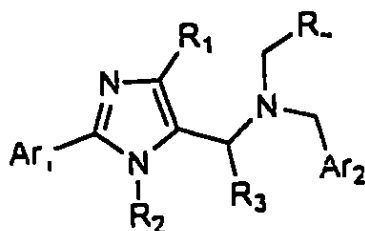
R_4 es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 ,

alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

Compuestos preferidos de la invención incluyen también aquellos que tienen la siguiente fórmula III

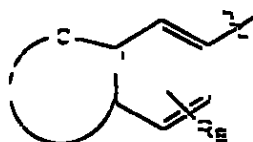


III

o una sal farmacéuticamente de los mismos, en la cual

Ar₁ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, o piridilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

Ar₂ es un grupo bicclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



en la cual R₆ representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

R₁ esta seleccionado de

- i) hidrógeno, halógeno, hidróxido, amino, alcoxi C_1-C_6 , mono o dialquilamino (C_1-C_6), ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y (cicloalquilo(C_3-C_6)), alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidróxido, acetoxi, alcoxi, amino y mono- o dialquilamino(C_1-C_6), o

R_1 está seleccionado de

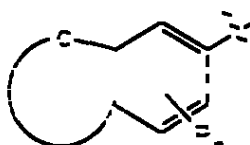
fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazonilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidróxido, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

R_2 y R_3 están independientemente seleccionados de

- i) hidrógeno, halógeno, hidróxido, amino, alcoxi C_1-C_6 , mono o dialquilamino (C_1-C_6), ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y (cicloalquilo(C_3-C_6)), alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidróxido, acetoxi, alcoxi, amino y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino y

R_4 es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , (cicloalquilo C_3-C_6) alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi,

- haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, o
- R₄ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isopindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidino y 1-piperidilo, o
- R₄ es un grupo que contiene oxigeno biciclico que tiene la formula



donde R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno nitro, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxi, haloalquilo hidroxilo acetoxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

Compuestos preferidos de la precedente formula III incluyen aquellos en los cuales

- R₁ es hidrogeno, metilo, etilo o fenilo,
- R₂ es alquilo C₃-C₈, o cicloalquilo C₃-C₈,
- R₃ es hidrogeno o metilo, y
- R₄ es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxil, acetoxil alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

Compuestos adicionales preferidos de formula III incluyen aquellos en los cuales

- R₁ es hidrogeno, metilo, etilo o fenilo,
- R₂ es alquilo C₃-C₈, o cicloalquilo C₃-C₈
- R₃ es hidrogeno o metilo, y
- R₄ es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxil, acetoxil alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

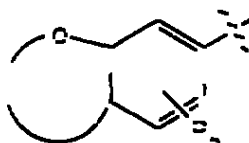
Otros compuestos preferidos adicionales de la formula III anterior incluyen aquellos en los cuales

- R₁ es hidrogeno, metilo, etilo, o fenilo,

R_2 es alquilo C_3-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 ,
 R_3 es hidrogeno o metilo, y
 fenilo, fenil(C_1-C_4)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino

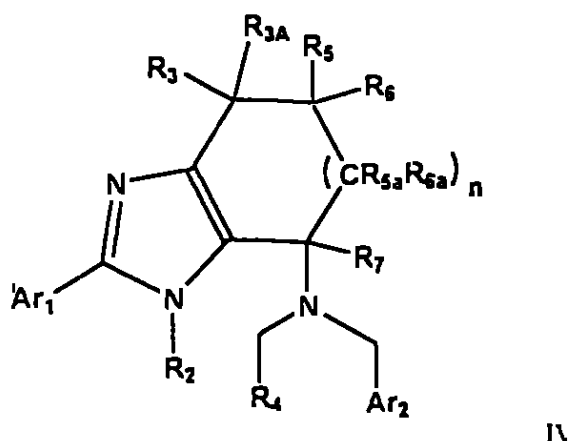
Los compuestos preferidos de la formula III anterior incluyen tambien aquellos en los cuales

R_1 es hidrogeno, metilo, etilo o fenilo,
 R_2 es alquilo C_3-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 ,
 R_3 es hidrogeno o metilo y
 R_4 es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



donde R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi haloalquilo hidroxilo acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 alquinilo C_2-C_6 alcoxi C_1-C_6 amino y mono- o di-(C_1-C_6)alquilamino

1



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la cual

n es un numero entero de 0 a 3, y

R₂ es hidrogeno o

alquilo, alquénilo alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido,

R₄ es hidrogeno o

alquilo alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido, o

R₄ es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, con un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de uno a tres heteroátomos

R₃ y R_{3A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno o alquilo, o

R₃ y R_{3n} tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo.

R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxi, alquilo, o alcoxi, o

R_5 y R_6 tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo,

R_{5a} y R_{6a} son iguales o diferentes, y están independientemente seleccionados cada vez que ocurren de hidrógeno, halógeno, hidróxido, alquilo, y alcoxi,

R_7 representa hidrógeno o alquilo,

Ar_1 y Ar_2 son independientemente aro carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos

También se prefieren los compuestos de la fórmula IV anterior (dichos compuestos preferidos se definen como compuestos de fórmula IV-A) los cuales n , R_3 , R_{3a} , R_5 , R_6 , R_{5a} , R_{6a} , y R_7 son tal como se han definido en la fórmula IV, y

R_2 es hidrógeno o

alquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, o haloalquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, nitrógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidróxido, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

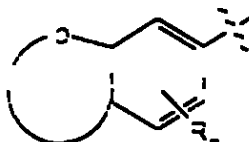
R_4 es hidrógeno o

alquilo alquénilo alquínilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno nitrógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidróxido, acetoxi, alquilo, alquénilo, alquínilo, alcoxi, amino y mono- o dialquilamino

R_4 es fenilo, fenilalquilo cromanilo pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo imidazolilo triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo,

benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, aminoalcoxi, acido carboxílico, esteres de acidos carboxílicos, aminocarbonilo mono o dialquilaminocarbonilo, N-alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo y $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuación, o

R_4 es un grupo bicíclico que contiene oxígeno y que tiene la fórmula



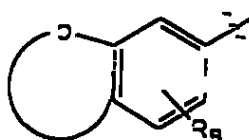
donde R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino y mono- o dialquilamino

Ar_1 y Ar_2 se eligen independientemente de

- i) fenilo, fenilalquilo cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotriazolilo, oxazolilo, isoxazolilo oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirindilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo indanilo, isoindolilo benzofuranilo, isobenzofuranilo benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo benzodioxolilo benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo cinnolinilo quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido

con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenoilo, alquiniilo, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, aminoalcoxi, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, N-alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidinoilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo y XR_B donde X y R_B son tal como se definen mas adelante, y

- ii) grupos bicíclicos que contienen oxígeno y que tienen la fórmula



donde R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenoilo, alquiniilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

- X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CHR_c-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-NH-$, $-NR_c-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_c-$, $-S(O)_mNH-$, $-S(O)_mNR_c-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_cC(=O)-$, $-NHS(O)_m-$, $-C(=O)NHS(O)_m-$, y $NR_cS(O)_m-$ donde m es 0, 1 o 2,

y

- R_B y R_c pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en

hidrógeno, grupos alquilo, cíclicos de cadena recta o ramificada, que pueden contener uno o mas dobles o triples enlaces, cada uno de los

cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyente(s) seleccionados de,

oxo, hidroxil, -O(alquilo), -NH(alquilo),
 N-(alquil)(alquilo), -NHC(O)alquilo, N(alquilo)C(O)alquilo,
 -NHS(O)_x(alquilo), -S(O)_x(alquilo), -S(O)_xNH(alquilo),
 -S(O)_xN(alquilo)(alquilo), (donde x es 0, 1 o 2)

Asimismo se prefieren los compuestos de formula IV anteriores en los cuales (dichos compuestos preferidos se definen como compuestos de formula IV-B)

n se define como en la formula IV anterior, y

R₃ y R_{3A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno o alquilo C₁-C₆, o

R₃ y R_{3A} tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos, forman un anillo cicloalquilo C₃-C₈

R₅ y R₆ son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxil, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, o

R₅ y R₆ tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₈,

R_{5a} y R_{6b} son iguales o diferentes y estan independientemente seleccionados cada vez que ocurren de hidrogeno, halogeno, hidroxil, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆,

R₂ es hidrogeno o

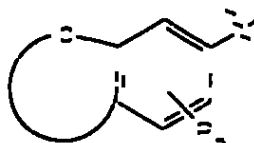
alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₆, cada uno de los cuales esta no sustituido o esta sustituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo C₁-C₃, hidroxil, acetoxil, alcoxi, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

R₄ es hidrogeno o

alquilo C₁ C₈, alquenilo C₂ C₈, alquinilo C₂ C₈, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈)alquilo C₁ C₄, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁ C₆, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁ C₆, amino y mono- o di(C₁ C₆) alquilamino,

R₄ es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁ C₆, alquenilo C₂ C₈, alquinilo C₂ C₈, alcoxi C₁ C₆, amino, mono- o di(C₁ C₆)alquilamino amino(C₁ C₆)alcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos aminocarbonilo mono o di(C₁ C₈)alquilaminocarbonilo, N-(C₁ C₈)alquilsulfonilaminocarbonilo 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo -XR₈, donde X y R₈ son tal como se han definido mas adelante o

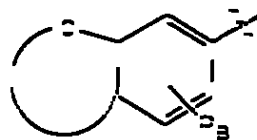
R₄ es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

Ar_1 y Ar_2 estan independientemente elegidos de

- i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alcoxi, acidos carboxilicos, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di(C_1-C_6)alquilaminocarbonilo, N-(C_1-C_6) alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo y $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion y
- ii) grupos biciclicos que contienen oxigeno que tienen la formula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_{1-6} ,

alquenilo C₂C₆, alquinilo C₂C₆, alcoxi C₁C₆, amino, y mono- o di(C₁C₆)alquilamino,

X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en -CH₂-, -CHR_c-, -O-, -S(O)_m-, -NH-, -NR_c-, -C(=O)NH-, -C(=O)NR_c-, -S(O)_mNH-, -S(O)_mNR_c-, -NHC(=O)-, -NR_cC(=O)-, -NHS(O)_m-, -C(=O)NHS(O)_m-, y -NR_cS(O)_m- (donde m es 0, 1, o 2),

y

R_B y R_c, pueden ser iguales o diferentes y están independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en

hidrogeno, grupos alquilo ciclicos de cadena recta o ramificada que pueden contener uno o mas dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionado de

oxo, hidroxilo, -O(alquilo C₁C₆), -NH(alquilo C₁C₆), -N(alquilo C₁C₆) (alquilo C₁C₆), -NHC(O)(alquilo C₁C₆), -N(alquilo C₁C₆)C(O)(alquilo C₁C₆), -NHS(O)_x(alquilo C₁C₆), -S(O)_x(alquilo C₁C₆), -S(O)_xNH(alquilo C₁C₆), -S(O)_xN(alquilo C₁C₆)(alquilo C₁C₆), (donde x es 0, 1, o 2)

Asimismo son compuestos preferidos de la formula IV anterior (dichos compuestos preferidos se definen como compuestos de formula IV-C), aquellos en los cuales n, R₂, R₃, R_{3A}, R₅, R₆, R_{5A}, R_{6A} y R₇ son tal como se han definido en la formula IV anterior,

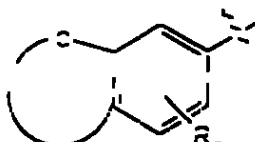
R₄ es hidrogeno o

alquilo C₁C₆, alquenilo C₂C₆, alquinilo C₂C₆, cicloalquilo C₃C₆, (cicloalquilo C₃C₆)alquilo C₁C₄, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes

seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

R_4 es fenilo, naftilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, dihidrobenzofuranilo, furanilo, benzodioxanilo, indolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alcoxi, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C_1-C_6)alquilaminocarbonilo, $N-(C_1-C_6)$ alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuación, o

R_4 es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

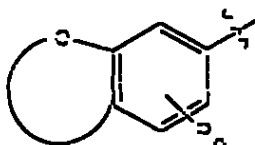
Ar es fenilo, tienilo o piridilo, pirimidilo, dihidrobenzofuranilo, furanilo, benzodioxanilo, indolilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está

sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de

halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxi, acetoxi, alquilo $C_1 C_6$, alquenilo $C_2 C_6$, alquinilo $C_2 C_6$, alcoxi $C_1 C_6$, amino, mono- o di($C_1 C_6$)alquilamino, amino($C_1 C_6$)alcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di($C_1 C_6$) alquilaminocarbonilo, N-($C_1 C_6$)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, y $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion,

Ar_2 es fenilo, naftilo tienilo, piridilo, pirimidilo, dihidrobenzofuranilo, furanilo, benzodioxanilo, indolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxi acetoxi, alquilo $C_1 C_6$, alquenilo $C_2 C_6$, alquinilo $C_2 C_6$, alcoxi $C_1 C_6$, amino, mono- o di($C_1 C_6$)alquilamino amino($C_1 C_6$)alcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di($C_1 C_6$)alquilaminocarbonilo, N-($C_1 C_6$) alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, y $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen mas abajo, o

Ar_2 es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo $C_1 C_6$, alquenilo $C_2 C_6$, alquinilo $C_2 C_6$, alcoxi $C_1 C_6$, amino, y mono- o di $(C_1 C_6)$ alquilamino,

X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CHR_c-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-NH-$, $-NR_c-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_c-$, $-S(O)_mNH-$, $-S(O)_mNR_c-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_cC(=O)-$, $-NHS(O)_m-$, $-C(=O)NHS(O)_m-$, y $-NR_cS(O)_m-$ (donde m es 0, 1, o 2),

y

R_B y R_c , que pueden ser iguales o diferentes estan independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en

hidrogeno, grupos alquilo ciclicos de cadena recta o ramificada que pueden contener uno o mas dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede ser no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de

oxo, hidroxilo, $-O(\text{alquilo } C_1 C_6)$, $-NH(\text{alquilo } C_1 C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1 C_6)(\text{alquilo } C_1 C_6)$, $-NHC(O)(\text{alquilo } C_1 C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1 C_6)C(O)(\text{alquilo } C_1 C_6)$, $-NHS(O)_x(\text{alquilo } C_1 C_6)$, $-S(O)_x(\text{alquilo } C_1 C_6)$, $-S(O)_xNH(\text{alquilo } C_1 C_6)$, $-S(O)_xN(\text{alquilo } C_1 C_6)(\text{alquilo } C_1 C_6)$, (donde x es 0, 1, o 2)

Otros compuestos preferidos son los compuestos de la precedente formula IV-C en los cuales

R_3 y R_4 son iguales o diferentes y representan hidrogeno o metilo,

R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan hidrogeno o metilo,

R_{5a} y R_{6a} son iguales o diferentes y estan independientemente seleccionados cada vez que ocurren entre hidrogeno y metilo

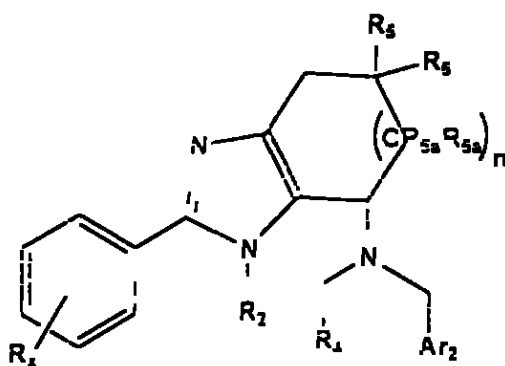
Otros compuestos prefendos de la precedente formula IV-C son aquellos en los cuales

R₃ y R₄ son hidrogeno.

R₅ y R₆ son iguales o diferentes y representan hidrogeno o metilo, y

R_{5a} y R_{6a} son iguales o diferentes, y están independientemente seleccionados cada vez que ocurren entre hidrogeno y metilo

Otros compuestos preferidos son los compuestos de la precedente formula IV-C en los cuales



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

n es un numero entero de 0 a 3 y

R₂ es hidrogeno o

alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, o haloalquilo
cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido.

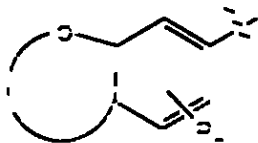
R₄ es hidrogeno o

alquilo C₁ C₈, alquenido C₂ C₅, alquino C₂ C₈, cicloalquilo C₃ C₈ (cicloalquilo C₃ C₈) alquilo C₁ C₄, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi,

haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo $C_1 C_6$, alqueno $C_2 C_6$, alquino $C_2 C_6$, alcoxi $C_1 C_6$, amino y mono- o di($C_1 C_6$) alquilamino,

R_4 es fenilo, naftilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, dihidrobenzofuranilo, furanilo, benzodioxanilo, indolilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo $C_1 C_6$, alqueno $C_2 C_6$, alquino $C_2 C_6$, alcoxi $C_1 C_6$, amino, mono- o di($C_1 C_6$) alquilamino, amino($C_1 C_6$) alcoxi, acido carboxilico, ester de acidos carboxilicos aminocarbonilo, mono o di($C_1 C_6$) alquilaminocarbonilo, N-($C_1 C_6$) alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion, o

R_4 es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula

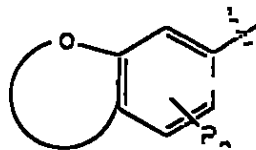


en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo $C_1 C_6$, alqueno $C_2 C_6$, alquino $C_2 C_6$, alcoxi $C_1 C_6$, amino, y mono- o di($C_1 C_6$) alquilamino,

Ar_2 es fenilo, naftilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, dihidrobenzofuranilo, furanilo, benzodioxanilo, indolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo

trifluormetoxi haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo $C_1 C_6$ alquenilo $C_2 C_6$, alquinilo $C_2 C_6$, alcoxi $C_1 C_6$, amino, mono- o di($C_1 C_6$)alquilamino, amino($C_1 C_6$)alcoxi, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di($C_1 C_6$)alquilaminocarbonilo, N-($C_1 C_6$) alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, y $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen mas abajo, o

Ar_2 es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_{1-6} , alquenilo $C_2 C_6$ alquinilo $C_2 C_6$, alcoxi $C_1 C_6$ amino, y mono- o di ($C_1 C_6$)alquilamino

X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-C(R)_2-$, $-CHR_c-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-NH-$, $-NR_c$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_c-$, $-S(O)_mNH-$, $-S(O)_mNR_c-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_cC(=O)-$, $-NHS(O)_m-$, $-C(=O)NHS(O)_m-$ y $-NR_cS(O)_m-$ (donde m es 0, 1, o 2)

y

R_B y R_c que pueden ser iguales o diferentes están independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en

hidrogeno grupos alquilo ciclicos de cadena recta o ramificada que pueden contener uno o mas dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede

ser no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de

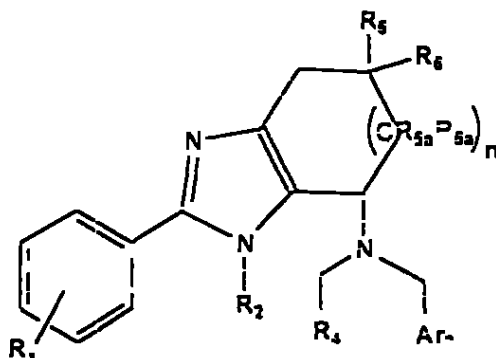
oxo, hidroxil, -O(alquilo C₁ C₆), -NH(alquilo C₁ C₆), -N(alquilo C₁ C₆) (alquilo C₁ C₆), -NHC(O)(alquilo C₁ C₆), -N(alquilo C₁ C₆)C(O)(alquilo C₁ C₆), -NHS(O)_x(alquilo C₁ C₆), -S(O)_x(alquilo C₁₋₆), -S(O)_xNH(alquilo C₁ C₆), -S(O)_xN(alquilo C₁ C₆)(alquilo C₁ C₆), (donde x es 0, 1, o 2)

R₅ y R₆ son iguales o diferentes y representan hidrogeno o metilo,

R_{5a} y R_{6a} son iguales o diferentes y estan independientemente elegidos cada vez que ocurren entre hidrogeno y metilo, y

R_x representa hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxil, acetoxil, alquilo C₁ C₆, alqueno C₂ C₆, alquino C₂ C₆, alcoxi C₁ C₆, amino, mono- o di(C₁ C₆)alquilamino, y amino(C₁ C₆)alcoxi,

Otros compuestos preferidos son los compuestos de la precedente formula IV-C donde



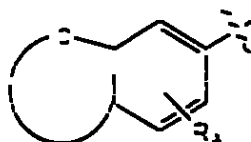
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en los cuales n es un numero de 0 a 3, y

R_4 es hidrogeno o

alquilo $C_1 C_6$, alcuenilo $C_2 C_6$, alquinilo $C_2 C_6$, cicloalquilo $C_3 C_6$, (cicloalquilo $C_3 C_6$)alquilo $C_1 C_4$, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo $C_1 C_6$, alquenilo $C_2 C_6$, alquinilo $C_2 C_6$, alcoxi $C_1 C_6$, amino y mono- o di($C_1 C_6$) alquilamino,

R_4 es fenilo, naftilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, dihidrobenzofuranilo, furanilo, benzodioxanilo, indolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo $C_1 C_6$, alquenilo $C_2 C_6$, alquinilo $C_2 C_6$, alcoxi $C_1 C_6$ amino, mono- o di($C_1 C_6$)alquilamino, amino($C_1 C_6$)alcoxi, acido carboxilico esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di($C_1 C_6$)alquilaminocarbonilo, $N-(C_1 C_6)$ alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo $-XR_8$, donde X y R_8 son tal como se definen mas adelante, o

R_4 es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula

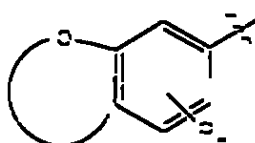


en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano trifluormetilo trifluormetoxi haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo $C_1 C_6$,

alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

Ar_2 es fenilo, naftilo, tienilo, pindilo, pirimidilo, dihidrobenzofuranilo, furanilo, benzodioxanilo, indolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alcoxi, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C_1-C_6)alquilaminocarbonilo, N-(C_1-C_6) alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo y $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuación, o

Ar_2 es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_6 , amino y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CHR_c-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-NH-$, $-NR_c-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_c-$, $-S(O)_mNH-$, $-S(O)_mNR_c-$, $-NHC(=O)-$

$-\text{NR}_c\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NHS}(\text{O})_m-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(\text{O})_m-$, y $-\text{NR}_c\text{S}(\text{O})_m-$ (donde m es 0, 1, o 2),

y

R_b y R_c , que pueden ser iguales o diferentes están independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en

hidrogeno, grupos alquilo ciclicos de cadena recta o ramificada que pueden contener uno o mas dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede ser no sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

oxo, hidroxil, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1 \text{ C}_6)$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1 \text{ C}_6)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1 \text{ C}_6)$ $(\text{alquilo } \text{C}_1 \text{ C}_6)$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1 \text{ C}_6)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1 \text{ C}_6)\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1 \text{ C}_6)$, $-\text{NHS}(\text{O})_x(\text{alquilo } \text{C}_1 \text{ C}_6)$, $-\text{S}(\text{O})_x(\text{alquilo } \text{C}_1 \text{ C}_6)$, $-\text{S}(\text{O})_x\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1 \text{ C}_6)$, $-\text{S}(\text{O})_x\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1 \text{ C}_6)(\text{alquilo } \text{C}_1 \text{ C}_6)$, (donde x es 0, 1, o 2)

R_2 es alquilo $\text{C}_3 \text{ C}_8$ de cadena recta o ramificada, alquenilo $\text{C}_2 \text{ C}_8$, o alquinilo $\text{C}_2 \text{ C}_8$,

R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan hidrogeno o metilo,

R_{5a} y R_{6a} son iguales o diferentes y se eligen independientemente cada vez que ocurren entre hidrogeno y metilo, y

R_x representa hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrogeno halogeno, nitro ciano trifluormetilo, trifluormetoxi haloalquilo, hidroxil acetoxil, alquilo $\text{C}_1 \text{ C}_5$ alquenilo $\text{C}_2 \text{ C}_8$, alquinilo $\text{C}_2 \text{ C}_8$ alcoxi $\text{C}_1 \text{ C}_5$ amino, mono- o di($\text{C}_1 \text{ C}_5$)alquilamino y amino($\text{C}_1 \text{ C}_5$)alcoxi

Otros compuestos preferidos son los compuestos de la precedente formula IV-C donde

Ar_2 , R_x , y n son tal como se definen en la formula IV-C,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en los cuales

R_2 es alquilo C_3-C_8 de cadena recta o ramificada, alquenilo C_2-C_8 , o alquinilo C_2-C_8 , y

R_4 es alquilo C_1-C_8 de cadena recta o ramificada, alquenilo C_2-C_8 , o alquinilo C_2-C_8

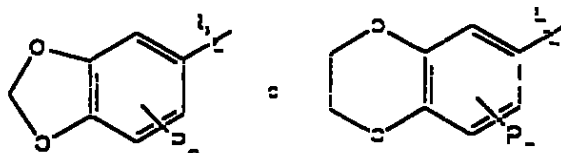
Se prefieren ademas los compuestos de la precedente formula IV-C, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los cuales

R_2 es alquilo C_3-C_8 , de cadena recta o ramificada, alquenilo C_2-C_8 , o alquinilo C_2-C_8 ,

R_4 es fenilo, que puede estar no sustituido o puede estar sustituido con

alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , (cicloalquilo C_3-C_8)alquilo C_1-C_4 haloalquilo, alcoxi C_1-C_6 , halogeno, hidroxilo, amino, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o

R_4 es un grupo que contiene oxigeno biciclico que tiene la formula

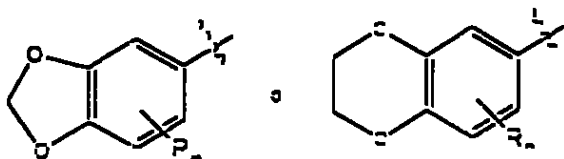


donde R_A es hidrogeno, alquilo C_1-C_6 alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 (cicloalquilo C_3-C_8)alquilo C_1-C_4 haloalquilo alcoxi halogeno hidroxilo amino, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino

Ar_2 es fenilo que esta no sustituido o que esta opcionalmente sustituido o sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 ciano amino mono- o di(C_1-C_6)alquilamino acido carboxilico esteres de acidos carboxilicos

aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, N-
alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-pipendilo, 1-
morfolino, nitro, hidroxilo, acetoxi, trifluormetilo, y trifluormetoxi, o $-XR_B$,
donde X y R_B son tal como se han definido para la formula IV-C, o

Ar_2 es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la formula



donde R_A , R_n , y n son tal como se han definido en la formula IV-C

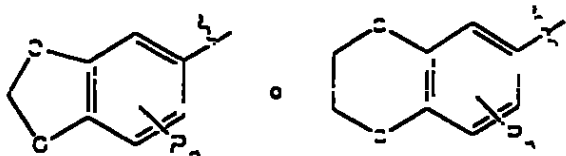
También se prefieren los compuestos de formula IV-C especificados mas
arriba, en los cuales

n es un numero entero de 0 a 3,

R_2 es alquilo C_3-C_8 de cadena recta o ramificada, alquenilo C_2-C_8 , o alquinilo
 C_2-C_8 ,

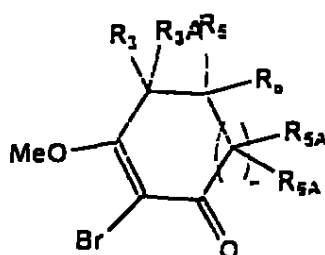
R_4 es alquilo C_1-C_8 de cadena recta o ramificada alquenilo C_2-C_8 , o alquinilo
 C_2-C_8 ,

Ar_2 es un grupo que contiene oxígeno bicíclico que tiene la formula



donde R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo $C_1 C_6$, alquenilo $C_2 C_6$, alquinilo $C_2 C_6$, alcoxi $C_1 C_6$, amino, y mono- o di($C_1 C_6$) alquilamino

Compuestos adicionales preferidos incluyen aquellos que tienen la siguiente fórmula V



en la cual

n es un numero entero de 0 a 3,

R_3 y R_{3A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxilo, alquilo, o alcoxi, o

R_3 y R_{3A} , tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos forman un anillo cicloalquilo

R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxilo, alquilo o alcoxi, o

R_5 y R_6 , tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos forman un anillo cicloalquilo, y

R_{5A} y R_{6A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxilo, alquilo, o alcoxi

Compuestos preferidos de formula V incluyen aquellos compuestos en los cuales

R_3 y R_{3A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno o alquilo C_1 C_6 , o

R_3 y R_{3A} , tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos, forman un anillo cicloalquilo de 3 a 6 atomos de carbono,

R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxi, alquilo C_1 C_6 , o alcoxi C_1 C_6 , o

R_5 y R_6 , tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 6 atomos de carbono, y

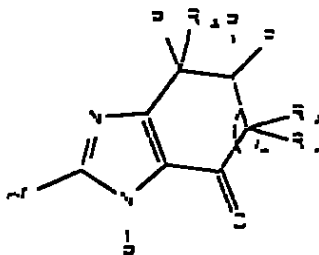
R_{5A} y R_{6A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxi, alquilo C_1 C_6 , o alcoxi C_1 C_6

Compuestos preferidos de la formula V incluyen aquellos compuestos en los cuales

R_3 y R_4 son hidrogeno, y

R_5 , R_6 , R_{5A} y R_{6A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno o metilo

La invencion incluye tambien compuestos de la siguiente formula VI



VI

en la cual

n es un numero entero de 0 a 3,

- R₂** es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido,
- R₃ y R₄** son iguales o diferentes y representan hidrogeno o alquilo, o
- R₃ y R_{3a}**, tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos, forman un anillo cicloalquilo,
- R₅ y R₆**, son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxi, alquilo, o alcoxi, o
- R₅ y R₆**, tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos, forman un anillo cicloalquilo,
- R_{5A} y R_{6A}** son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxi, alquilo, o alcoxi, y
- Ar₁** es anillo carbociclico no sustituido o sustituido, arilalquilo no sustituido o sustituido o un grupo heteroaromatico o heteroalicyclico no sustituido o sustituido que tiene de 1 a 3 anillos 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroatomos

Los compuestos preferidos de formula VI incluyen aquellos compuestos en los cuales

- R₂** es alquilo C₁ C₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₂ C₈, alquinilo C₂ C₈ cicloalquilo C₃-C₈ (cicloalquilo)C₂ C₈ alquilo C₁ C₄ o haloalquilo C₁ C₈
- R₃ y R_{3a}** son iguales o diferentes y representan hidrogeno o alquilo C₁ C₆, o
- R₃ y R_{3a}**, tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos, forman un anillo cicloalquilo de tres a seis atomos de carbono y
- R₅ y R₆**, son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno hidroxi alquilo C₁ C₆ o alcoxi C₁ C₆, o
- R₅ y R₆** tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos, forman un anillo cicloalquilo de tres a seis atomos de carbono,

R_{5A} y R_{6A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxilo, alquilo C_1 C_6 , o alcoxi C_1 C_6 ,

Ar_1 es fenilo, tienilo, o piridilo, pirimidilo, dihidrobenzofuranilo, furanilo, benzodioxanilo, indolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o esta sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de

halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, ace'oxi, alquilo C_1 C_6 , alquenilo C_2 C_6 , alquinilo C_2 C_6 , alcoxi C_1 C_6 , amino, mono- o di(C_1 C_6)alquilamino, amino(C_1 C_6)alcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di(C_1 C_6)alquilaminocarbonilo, $N-(C_1$ $C_6)$ alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-pipendilo, y $-XR_B$ donde X y R_B son tal como se definen a continuacion,

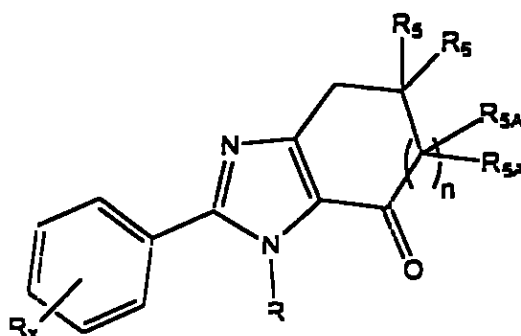
X es independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CHR_c-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-NH-$, $-NR_c-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_c-$, $-S(O)_mNH-$, $-S(O)_mNR_c-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_cC(=O)-$, $-NHS(O)_m-$, $-C(=O)NHS(O)_m-$, y $-NR_cS(O)_m-$ (donde m es 0, 1 o 2), y

R_B y R_c , pueden ser iguales o diferentes y estan independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en

hidrogeno grupos alquilo ciclicos de cadena recta o ramificada que pueden contener uno o mas dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de

oxo, hidroxilo, $-O$ (alquilo C_1 C_6) $-NH$ (alquilo C_1 C_6), $-N$ (alquilo C_1 C_6) (alquilo C_1 C_6), $-NHC(O)$ (alquilo C_1 C_6), $-N$ (alquilo C_1 C_6) $C(O)$ (alquilo C_1 C_6), $-NHS(O)_x$ (alquilo C_1 C_6) $-S(O)_x$ (alquilo C_1 C_6), $-S(O)_xNH$ (alquilo C_1 C_6), $-S(O)_xN$ (alquilo C_1 C_6)(alquilo C_1 C_6) (donde x es 0, 1 o 2)

Compuestos preferidos de la precedente formula VI incluyen aquellos que tienen la siguiente formula



en la cual

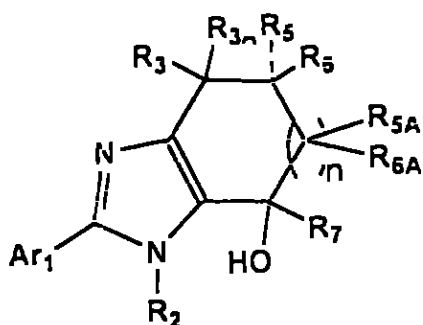
n es 0, 1, o 2,

R_2 es alquilo C_3-C_8 de cadena recta o ramificada, alquenilo C_2-C_8 , o alquinilo C_2-C_8 ,

R_5 , R_6 , R_{5A} , y R_{6A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno o metilo, y

R_x representa hasta cuatro sustituyentes independientemente elegidos de hidrogeno, halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxi, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, y amino(C_1-C_6)alcoxi

La invencion incluye tambien compuestos que tiene la siguiente formula VII



VII

en la cual

n es un numero entero de 0 a 3,

R_2 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido,

R_3 y R_{3A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno o alquilo, o

R_3 y R_{3A} , tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos forman un anillo cicloalquilo,

R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan hidrogeno o alquilo, o

R_5 y R_6 , tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos forman un anillo cicloalquilo,

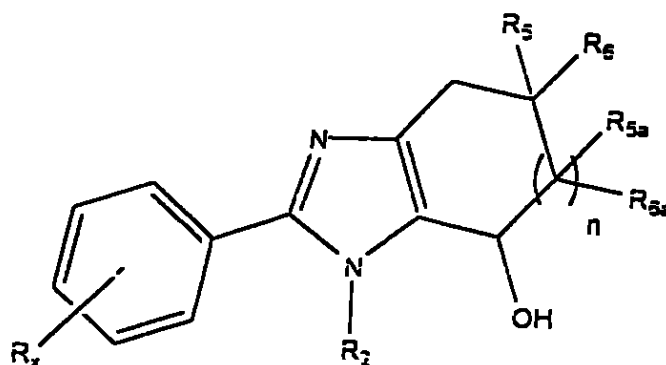
R_{5A} y R_{6A} son iguales o diferentes y estan independientemente seleccionados cada vez que ocurren de hidrogeno, halogeno, hidroxil, alquilo, y alcoxi,

R_7 representa hidrogeno o alquilo, y

Ar_1 es anillo carbociclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroalicyclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroatomos

c

Compuestos preferidos de la formula VII incluyen aquellos que tienen la formula siguiente



en la cual

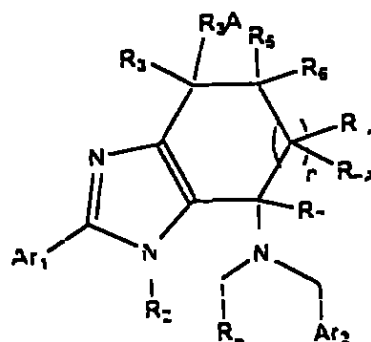
n es un numero entero de 0 a 3,

R₂ es alquilo C₂ C₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₂-C₈, o alquinilo C₂ C₈,

R₅, R₆, R_{5A}, y R_{6A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno o metilo, y

R_x representa hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxi, acetoxi, alquilo C₁ C₆, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂ C₈, alcoxi C₁ C₆, amino, mono- o di(C₁ C₆)alquilamino, y amino(C₁ C₆)alcoxi

La invencion incluye tambien metodos de sintesis de los compuestos de la invencion En particular la invencion incluye metodos para sintetizar compuestos que tienen la siguiente formula VIII



VIII

en la cual

n es un numero entero de 0 a 3, y

R₂ es hidrogeno o

alquilo alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (cicloalquil)alquilo o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido

R₄ es hidrogeno o

alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido, o

R_4 es anillo carboxílico opcionalmente sustituido con anilalquilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido o heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos,

R_3 y R_{3A} son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo, o

R_3 y R_{3A} tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo,

R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, o alcoxi, o

R_5 y R_6 , tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo,

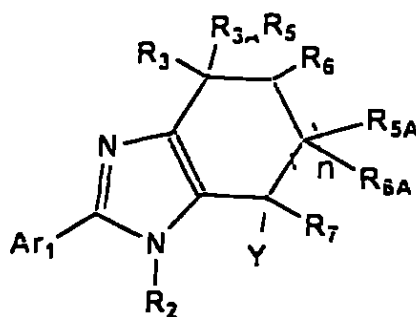
R_{5a} y R_{6a} son iguales o diferentes y están independientemente seleccionados cada vez que ocurren entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, y alcoxi,

R_7 representa hidrógeno o alquilo,

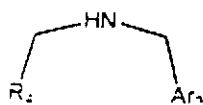
Ar_1 y Ar_2 son independientemente anillo carbocíclico opcionalmente sustituido anilalquilo opcionalmente sustituido, o un heteroanillo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos

comprendiendo dicho procedimiento,

hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula



en la cual Y es halógeno o un éster sulfonato,
en un solvente apropiado en presencia de una base apropiada,
con una amina secundaria que tiene la fórmula:



En este método de síntesis, son compuestos preferidos (definidos como compuestos de la fórmula VIII-A) aquellos en los cuales

n e Y son tal como se han definido más arriba para la fórmula VIII;

R₃ y R_{3A} son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o

R₃ y R_{3A} tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo C₃-C₈;

R₅ y R₅, son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo C₁-C₅, o alcoxi C₁-C₆; o

R₅ y R₆, tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo C₃-C₈.

R_{5a} y R_{6a} son iguales o diferentes y están independientemente seleccionados cada vez que ocurren entre hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo C₁-C₅, y alcoxi C₁-C₆.

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈)alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₅, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, nitro, ciano

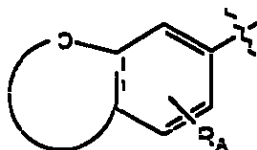
trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo C₁-C₃, hidroxí, acetoxi, alcoxi, amino y mono- o di(C₁ C₆) alquilamino,

R₄ es hidrogeno o

alquilo C₁ C₆, alcuenilo C₂-C₆, alquinilo C₂ C₆, cicloalquilo C₃-C₆, (cicloalquilo C₃-C₆)alquilo C₁ C₄, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alquilo C₁ C₆, alquenilo C₂ C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁ C₆, amino y mono- o di(C₁ C₆) alquilamino,

R₄ es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano trifluormetilo trifluormetoxi haloalquilo, hidroxí acetoxi, alquilo C₁ C₆, alquenilo C₂ C₆ alquinilo C₂ C₆, alcoxi C₁ C₆, amino, mono- o di(C₁ C₆)alquilamino amino(C₁ C₆)alcoxi, acido carboxílico, ester de acidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁ C₆) alquilaminocarbonilo, N-(C₁ C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo -XR_B, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion o

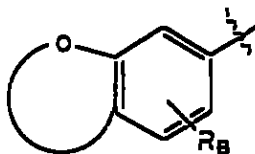
R₄ es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo $C_1 C_6$, alquenilo $C_2 C_6$, alquinilo $C_2 C_6$, alcoxi $C_1 C_6$, amino, y mono- o di($C_1 C_6$) alquilamino,

Ar_1 y Ar_2 estan independientemente seleccionados de

- i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo $C_1 C_6$, alquenilo $C_2 C_6$, alquinilo $C_2 C_6$, alcoxi $C_1 C_6$, amino, mono- o di($C_1 C_6$) alquilamino, amino($C_1 C_6$) alcoxi, acido carboxilico, ester de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di($C_1 C_5$) alquilaminocarbonilo, N-($C_1 C_6$) alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, y $-XR_B$ donde X y R_B son tal como se definen a continuacion y
- ii) grupos biciclicos que contienen oxigeno que tienen la formula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_2-C_6 , alquinoilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CHR_c-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-NH-$, $-NR_c-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_c-$, $-S(O)_mNH-$, $-S(O)_mNR_c-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_cC(=O)-$, $-NHS(O)_m-$, $-C(=O)NHS(O)_m-$, y $-NR_cS(O)_m-$ (donde m es 0, 1, o 2),

y

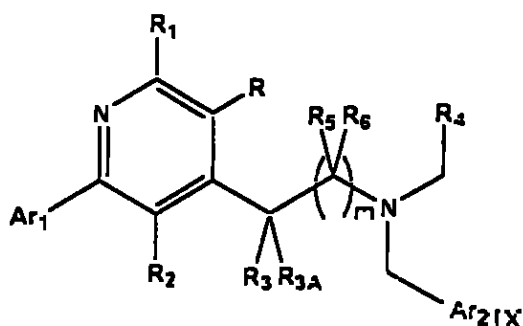
R_B y R_c , pueden ser iguales o diferentes y están independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en

hidrogeno, grupos alquilo ciclicos de cadena recta o ramificada que pueden contener uno o mas dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionado de

oxo, hidroxilo, $-O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)$ (alquilo C_1-C_6), $-NHC(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)C(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHS(O)_x(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(O)_x(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-S(O)_xNH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(O)_xN(\text{alquilo } C_1-C_6)(\text{alquilo } C_1-C_6)$ (donde x es 0, 1, o 2)

La invención incluye tambien compuestos de la precedente formula VIII y VIII-A, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos

La invencion provee tambien compuestos de la siguiente formula IX



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

m es 0, 1 o 2,

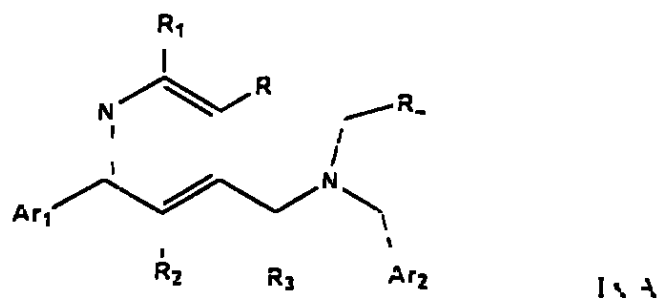
R es hidrógeno, hidróxido, halógeno, amino, ciano, nitró, haloalquilo, alcoxi, mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquilo)alquilo opcionalmente sustituido, o

R es anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico que tiene de 1 a 3 anillos 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos,

R₁, R₂, R₃, R_{3A}, R₅, y R₆ están independientemente seleccionados de hidrógeno, hidróxido, halógeno, amino, ciano, nitró, haloalquilo, alcoxi, mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido

- R₄ es alquilo, alquenilo, alquinilo cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o
- R₄ es anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos, y
- Ar₁ y Ar₂ son independientemente anillo carbocíclico opcionalmente sustituido arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos

Los compuestos preferidos de la fórmula IX incluyen aquellos que tienen la siguiente fórmula IX-A



en la cual Ar₁, Ar₂, R, R₁, R₂, R₃ y R₄ se han dado para la fórmula IX anterior

- Los compuestos preferidos de la fórmula IX-A anterior incluyen aquellos en los cuales
- R esta seleccionado de

i) hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y

ii) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, y (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino, o

R esta seleccionado de

fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino, y

R₁, R₂ y R₃ estan independientemente seleccionados de

i) hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y

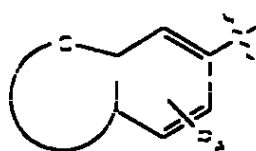
ii) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, y (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

R₄ es hidrogeno o

alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino y mono- o dialquilamino,

R_4 es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, aminoalcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, -XR₅, donde X y R₅ son tal como se definen a continuacion, o

R_4 es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



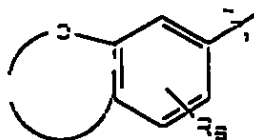
en la cual R_4 representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino y mono- o dialquilamino,

Ar_1 y Ar_2 estan independientemente elegidos de

- i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo,

pindilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, aminoalcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, N-alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, y $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion, y

ii) grupos biciclicos que contienen oxigeno que tienen la formula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CHR_c-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-NH-$, $-NR_c-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_c-$, $-S(O)_mNH-$, $-S(O)_mNR_c-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_cC(=O)-$, $-NHS(O)_m-$, $-C(=O)NHS(O)_m-$, y $-NR_cS(O)_m-$ (donde m es 0, 1, o 2),

71

y

R_B y R_C , pueden ser iguales o diferentes y están independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en

hidrogeno, grupos alquilo ciclicos de cadena recta o ramificada que pueden contener uno o mas dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionado de

oxo, hidroxí -O(alquilo), -NH(alquilo),
 -N(alquilo)(alquilo), -NHC(O)(alquilo), -N(alquilo)C(O)(alquilo),
 -NHS(O)_x(alquilo C₁-C₆), -S(O)_x(alquilo), -S(O)_xNH(alquilo),
 -S(O)_xN(alquilo)(alquilo), (donde x es 0, 1, o 2)

Compuestos adicionales preferidos de formula IX-A incluyen aquellos en los cuales

R_1 , R_2 , y R_3 están independientemente seleccionados de

- i) hidrogeno, halogeno, hidroxí, amino, alcoxi C₁-C₆, mono- o di(C₁-C₅) alquilamino, ciano nitro, haloalquilo y
- ii) alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, y (cicloalquilo C₃-C₃)alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alcoxi C₁-C₅, amino, mono- o di(C₁-C₆) alquilamino,

R está seleccionado de

- i) hidrogeno, halcgeno, hidroxí, amino, alcoxi C₁-C₅, mono- o di(C₁-C₅) alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo y
- ii) alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y (C₂-C₆)cicloalquilo) alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no

substituido o puede estar substituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, o

R esta seleccionado de

fenilo, pirrolilo, turanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pindilo, pimidilo, pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

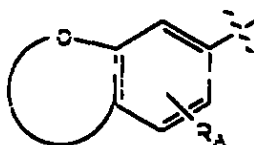
R₄ es hidrogeno o

alquilo C₁-₆, alquenilo C₂-₆, alquinilo C₂-₆, cicloalquilo C₃-₆, (cicloalquilo C₃-₆), alquilo C₁-₄, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no substituido o puede estar substituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo hidroxí acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

R₄ es fenilo, fenilalquilo, cromanilo pirrolilo furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo pirimidilo, pirazinilo benzimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo isoindolilo benzofuranilo isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí

acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidínico, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, XR_B, donde X y R_B son tal como se definen a continuación, o

R₄ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



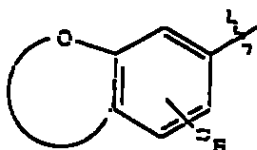
en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, y

Ar₁ y Ar₂ están independientemente elegidos de

i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, benzimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo,

acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alcoxi, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C_1-C_6)alquilaminocarbonilo, N(C_1-C_6)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidínico, 1-pirrolidínico, 1-piperidínico y $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen más adelante, y

ii) grupos bicíclicos que contienen oxígeno de fórmula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CHR_C-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-NH-$, NR_C- , $-C(=O)NR_C-$, $S(O)_mNH-$, $-S(O)_mNR_C-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_CC(=O)-$, $-NHS(O)_m-$, $-C(O)NHS(O)_m-$, y $-NR_CS(O)_m-$ (donde m es 0, 1, o 2),

y

R_B y R_C , que pueden ser iguales o diferentes, están independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en hidrógeno grupos alquilo rectos, ramificados o cíclicos que pueden contener uno o más dobles o triples enlaces cada uno de los cuales puede

estar no substituido o puede estar substituido con uno o mas substituyentes seleccionados de

oxo, hidroxil, -O(alquilo C₁-C₈), -NH(alquilo C₁-C₈), -N(alquilo C₁-C₈) (alquilo C₁-C₈), -NHC(O) (alquilo C₁-C₈), -N (alquilo C₁-C₈)C(O) (alquilo C₁-C₈), -NHS(O)_x(alquilo C₁-C₈), -S(O)_x(alquilo C₁-C₈), -S(O)_xNH(alquilo C₁-C₈), - S(O)_xN(alquilo C₁-C₈)(alquilo C₁-C₈), (donde x es 0, 1, o 2)

Compuestos adicionales preferidos de la formula anterior IX-A incluyen aquellos en los cuales

R es hidrogeno, halogeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₁-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₈, o haloalquilo C₁-C₈, o

R es un fenilo que puede estar substituido con hasta cinco substituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, halogeno ciano, acido carboxilico, hidroxil, acetoxil, nitro, amino, mono o di(C₁-C₆)alquilamino, aminocarbonilo, sulfonamido, mono o di(C₁-C₆)alquilsulfonamido 3,4-metilendioxi, 3,4-(1,2-etileno)dioxi, trifluormetilo o trifluormetoxil,

R₁ es hidrogeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ o (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₈,

R₂ es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₁-C₈ o (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₈,

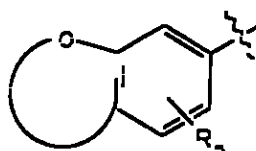
R₃ es hidrogeno alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, o alquinilo C₂-C₈,

R₄ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, o (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no substituido o puede estar substituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano,

trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, o

R₄ es fenilo, fenilo (C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, o

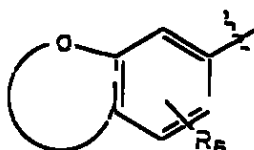
R₄ es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, y

Ar₁ y Ar₂ estan independientemente seleccionados de fenilo, fenil (C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro

grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, amino, mono- o di(C₁-C₈)alquilamino, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₈)alquilaminocarbonilo, N(C₁-C₈)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidínico, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, y grupos bicíclicos que contienen oxígeno que contienen la fórmula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, amino, y mono- o di(C₁-C₈)alquilamino

Compuestos preferidos adicionales de la fórmula IX-A incluyen aquellos compuestos en los cuales

R es hidrógeno, halogeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₁-C₈ (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₈, o haloalquilo C₁-C₈, o

R es un fenilo que puede estar sustituido con hasta cinco sustituyentes independientemente elegidos de alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, halogeno, ciano, ácido carboxílico, hidroxilo, acetoxi, nitro, amino, mono o di(C₁-C₈)alquilamino, aminocarbonilo, sulfonamido,

mono o di(C₁-C₆)alquilsulfonamido, 3,4-metilendioxi, 3,4-(1,2-etileno)dioxi, trifluormetilo o trifluormetoxi,

R₁ es hidrogeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₈,

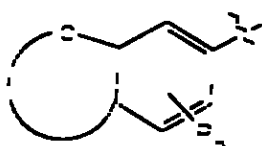
R₂ es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₁-C₈ o (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₈,

R₃ es hidrogeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, o alquinilo C₂-C₈,

R₄ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, o (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ amino, y mono- o di(C₁-C₆) alquilamino, o

R₄ es fenilo, fenilo (C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo benzo[b]tiofenilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ alcoxi C₁-C₅ amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, o

R₄ es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula

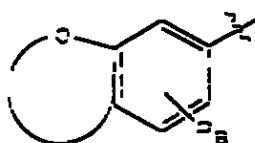


en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, y

Ar_1 es fenilo, tienilo o piridilo, cada uno de los cuales pueden estar opcionalmente substituidos, o estan substituidos con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6) alquilamino, y

Ar_2 es fenilo, fenil (C_1-C_4)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6) alquilamino, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos aminocarbonilo, mono o di(C_1-C_6) alquilaminocarbonilo, $N(C_1-C_6)$ alquilsulfonilaminocarbonilo 1-azetidino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo,

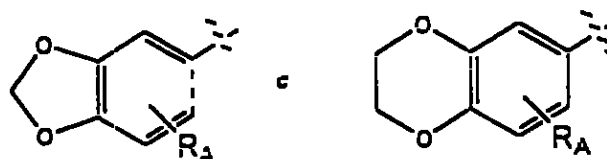
Ar_2 es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



en la cual R_3 representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino

Otros compuestos preferidos de la formula IX anterior incluyen aquellos en los cuales

- R es hidrogeno, halogeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluormetilo, o fenilo,
- R_1 es hidrogeno, metilo o etilo,
- R_2 es alquilo C_3-C_6 ,
- R_3 es hidrogeno, metilo o etilo,
- R_4 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , o (cicloalquilo C_3-C_6) alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o
- R_4 es fenilo, fenilo (C_1-C_4) alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo benzo[b]tiofenilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_5 alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6) alquilamino o
- R_4 es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula

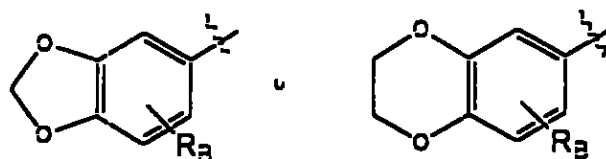


en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6) alquilamino,

Ar_1 es fenilo, tienilo, o piridilo, cada uno de los cuales pueden estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6) alquilamino, y

Ar_2 es fenilo, fenil (C_1-C_4)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y quinoxalinilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6) alquilamino

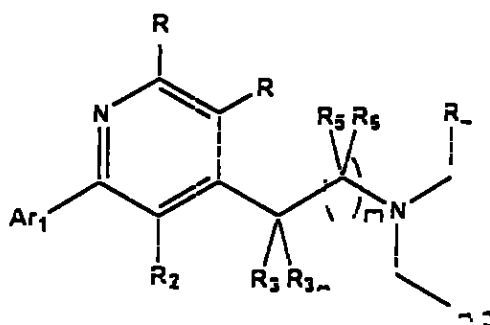
Ar_2 es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



en la cual R_3 representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino

La invención incluyen tambien compuestos que tienen la siguiente formula

X



en la cual

m es 0, 1, o 2

R es hidrogeno, hidroxilo, halogeno, amino ciano, nitro, haloalquilo, alcoxi mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido (cicloalquil) alquilo opcionalmente sustituido, o

R es anillo carbociclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalicyclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroatomos,

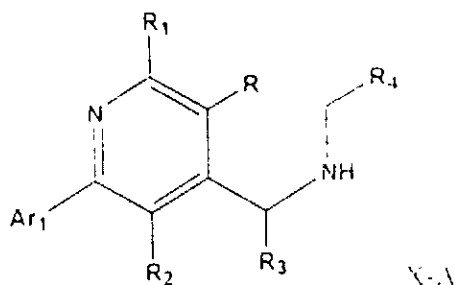
R_1 , R_2 , R_3 , R_{3A} , R_5 y R_6 están independientemente seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitro, haloalquilo, alcoxi, mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido;

R_4 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o

R_4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos; y

Ar_1 y Ar_2 son independientemente arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos

Compuestos preferidos de la fórmula X incluyen aquellos que tienen la siguiente fórmula X-A.



en la cual Ar_1 , R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 son tal como se han definido para la fórmula X anterior

Compuestos preferidos adicionales de la formula X incluyen aquellos en los cuales R_1 , R_2 , y R_3 estan independientemente seleccionados de

- i) hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C_1-C_6 , mono- o di(C_1-C_6) alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y (C_3-C_6)cicloalquilo) alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no substituido o puede estar substituido con uno o mas de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o

R esta seleccionado de

- i) hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C_1-C_6 , mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y (C_3-C_6)cicloalquilo) alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no substituido o puede estar substituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o

R esta seleccionado de

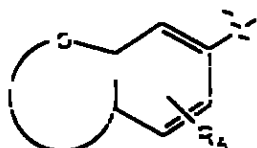
fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, primidilo, pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

R_4 es hidrogeno o

alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, (cicloalquilo C₃₋₈)alquilo C₁₋₄, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_{1-C₆}, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, alcoxi C_{1-C₆}, amino y mono- o di(C_{1-C₆})alquilamino,

R₄ es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, benzimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzo-dioxanilo, benzocioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_{1-C₆}, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, alcoxi C_{1-C₆}, amino, mono- o di(C_{1-C₆})alquilamino, amino(C_{1-C₆})alcoxi, acidos carboxilicos, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono- o di(C_{1-C₆})alquilaminocarbonilo, N-(C_{1-C₆})alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, -XR_B, en donde X y R_B son tal como se definen a continuacion, o

R₄ es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula

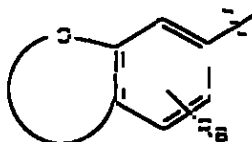


en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, y

Ar_1 y Ar_2 estan independientemente elegidos de

- i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, benzimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino amino(C_1-C_6)alcoxi, acidos carboxilicos, esteris de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono- o di(C_1-C_6)alquilaminocarbonilo, N-(C_1-C_6)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, y $-XR_B$ en donde X y R_B son tal como se definen a continuacion, y

- ii) grupos biciclicos que contienen oxigeno que tienen la formula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6) alquilamino,

X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CHR_c-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-NH-$, $-NR_c-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_c-$, $-S(O)_mNH-$, $-S(O)_mNR_c-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_cC(=O)-$, $-NHS(O)_m-$, $-C(=O)NHS(O)_m-$, y $-NR_cS(O)_m-$ (en donde m es 0, 1 ó 2), y

R_B y R_c , que pueden ser iguales o diferentes, están independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en

hidrogeno, grupos alquilo rectos, ramificados o cíclicos, que pueden contener uno o mas dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de

oxo, hidroxilo, $-O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHC(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)C(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHS(O)_x(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(O)_x(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(O)_xNH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(O)_xN(\text{alquilo } C_1-C_6)(\text{alquilo } C_1-C_6)$ (donde x es 0, 1 o 2)

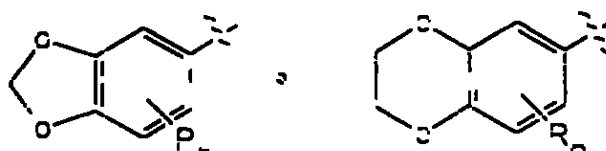
Compuestos adicionales preferidos de la formula X anterior incluyen aquellos en los cuales

- R es hidrogeno, halogeno, metilo, etilo metoxi, etoxi trifluormetilo, o fenilo,
- R_1 es hidrogeno metilo o etilo
- R_2 es alquilo C_3-C_6 ,
- R_3 es hidrogeno, metilo o etilo,

R₄ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, o (cicloalquilo C₃-C₈)alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆) alquilamino, o

R₄ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]-isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o esta sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆) alquilamino, o

R₄ es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula

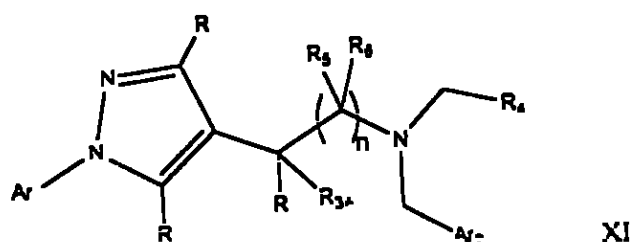


donde **R_A** representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino y

Ar₁ es fenilo, tienilo, o piridilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano trifluormetilo, trifluormetoxi,

haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

La invención incluye también compuestos que tienen la siguiente fórmula
XI



o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, donde
n es 0, 1 o 2,

R está seleccionado entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitró, haloalquilo, alcoxilo, mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos,

R₂, R₃, R_{3A}, R₅ y R₆ están independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitró, haloalquilo, alcoxilo, mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido,

R y R₃ pueden estar unidos para formar un anillo carbocíclico saturado opcionalmente sustituido de 5 a 8 miembros o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 8 miembros,

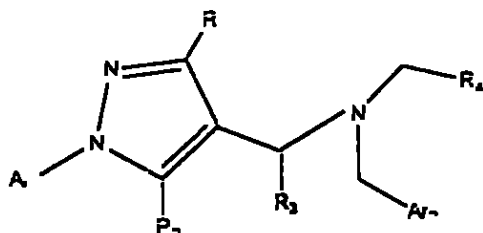
R₄ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o

R₄ es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos, y

Ar₁ y Ar₂ son independientemente arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos

La invención incluye además compuestos que tienen la siguiente fórmula

XII



XII

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la cual

R está elegido de hidrógeno, hidróxido, halógeno, amino, ciano, nitró, haloalquilo, alcoxi, mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido,

arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos,

R_2 y R_3 están independientemente seleccionados de hidrógeno, hidróxido, halógeno, amino, ciano, nitró, haloalquilo, alcoxi, mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alquénilo opcionalmente sustituido, alquínilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido,

R y R_3 pueden estar unidos para formar un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 8 miembros o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 8 miembros,

R_4 es alquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o

R_4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos, y

Ar_1 y Ar_2 son independientemente arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos

Compuestos preferidos de la fórmula XII anterior incluyen aquellos en los cuales R y R_3 no están unidos

Asimismo se prefieren los compuestos de la fórmula XII en los cuales

R está seleccionado de

- i) hidrogeno, halogeno, hidroxí, amino, alcoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no substituido o puede estar substituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,
- iii) fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

R₂ y R₃ están independientemente seleccionados de

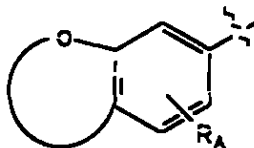
- i) hidrogeno, halogeno, hidroxí, amino, alcoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no substituido o substituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

R₄ es hidrogeno o

alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalquilo cada uno de los cuales puede estar no substituido o puede estar substituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno nitro, ciano trifluormetilo, trifluormetoxi haloalquilo hidroxí acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo alcoxi, amino y mono- o dialquilamino,

R_4 es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo, benzimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, aminoalcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, N-alquilsulfonylaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion, o

R_4 es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



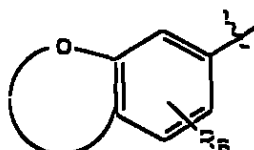
en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino, y

Ar_1 y Ar_2 estan independientemente elegidos de

- i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, benzimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzo-

dioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, aminoalcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, N-alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, y $-XR_B$, en donde X y R_B son tal como se definen a continuacion, y

ii) grupos biciclicos que contienen oxigeno que tienen la formula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CHR_c-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-NH-$, $-NR_c-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_c-$, $-S(O)_mNH-$, $-S(O)_mNR_c-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_cC(=O)-$, $-NHS(O)_m-$, $-C(=O)NHS(O)_m-$, y $-NR_cS(O)_m-$ (donde m es 0, 1 o 2), y

R_B y R_c , los cuales pueden ser iguales o diferentes estan independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en

hidrogeno, grupos alquilo rectos, ramificados o ciclicos que pueden contener uno o más dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede estar no substituido o puede estar substituido con uno o mas substituyentes seleccionados de

oxo, hidroxil, -O(alquilo), -NH(alquilo), -N(alquilo)(alquilo), -NHC(O)(alquilo), -N(alquilo)C(O)(alquilo), -NHS(O)_x(alquilo), -S(O)_x(alquilo), -S(O)_xNH-(alquilo), -S(O)_xN(alquilo)(alquilo), (donde x es 0, 1 o 2)

Compuestos adicionales prefendos de la formula XII incluyen aquellos en los cuales

R esta seleccionado de

- i) hidrogeno, halógeno, hidroxil, amino, alcoxi C₁-C₆, mono- o di(C₁-C₆)-alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y (cicloalquil C₃-C₆)alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no substituido o puede estar substituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxil, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,
- iii) fenilo, pirrolilo, turanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o pueden estar substituidos con hasta cuatro grupos independientemente seleccionado de halogeno, nitro, ciano trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxil, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

R₂ y R₃ estan independientemente seleccionados de

- i) hidrogeno, halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₆, mono- o di(C₁-C₆)-alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y (cicloalquil C₃-C₆)alquilo C₁-C₆, cada uno de los cuales puede estar o substituido o puede estar substituido con uno o más de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

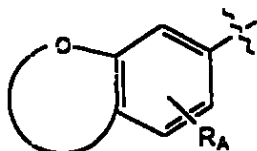
R₄ es hidrogeno o

alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₄, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no substituido o puede estar substituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

R₄ es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo, benzimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo trifluormetoxi haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilulfonilaminocarbonilo, 1-azetidini-

lo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion, o

R_4 es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula

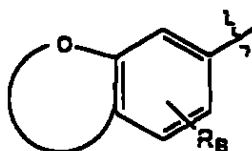


en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

Ar_1 y Ar_2 están independientemente elegidos de

- i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, benzimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono- o di(C_1-C_6)alquilaminocarbonilo, N-(C_1-C_6)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, y $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion, y

ii) grupos bicíclicos que contienen oxígeno que tienen la fórmula



en la cual R_8 representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CHR_c-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-NH-$, $-NR_c-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_c-$, $-S(O)_mNH-$, $-S(O)_mNR_c-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_cC(=O)-$, $-NHS(O)_m-$, $-C(=O)NHS(O)_m-$, y $-NR_cS(O)_m-$ (en donde m es 0, 1 o 2), y

R_8 y R_c , que pueden ser iguales o diferentes están independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en hidrogeno, grupos alquilo rectos, ramificados o cíclicos, que pueden contener uno o mas dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

oxo, hidroxilo, $-O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHC(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)C(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHS(O)_x(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(O)_x(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(O)_xNH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(O)_xN(\text{alquilo } C_1-C_6)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, (donde x es 0, 1 o 2)

Asimismo se prefiere en los compuestos de la fórmula XII en los cuales

R es hidrogeno, halogeno, hidroxí, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, y (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, o

R es fenilo substituido con hasta cinco grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, aminocarbonilo, sulfonamido, mono- o di(C₁-C₆)alquilsulfonamido, 3,4-metilendioxi, y 3,4-(1,2-etilen)dioxi,

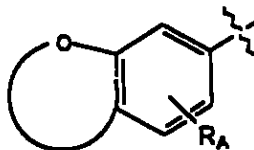
R₂ esta seleccionado de alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈)alquilo C₁-C₃, y haloalquilo,

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,

R₄ es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈)alquilo C₁-C₄, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no substituido o puede estar substituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di (C₁-C₆)alquilamino,

R₄ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piracinilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar substituido con hasta cinco grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino (C₁-C₆)alcoxi, acido carboxílico, esteres de acidos carboxílicos, aminocarbonil, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo,

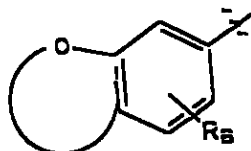
R_A es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

Ar_1 y Ar_2 están independientemente seleccionados de

- i) fenilo, fenil(C_1-C_4)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piracnilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, y benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 alquenilo, alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, amino (C_1-C_6)alcoxi, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C_1-C_6)alquilaminocarbonilo, N-(C_1-C_6)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, o
- ii) grupos bicíclicos que contienen oxígeno que tienen la fórmula



en la cual R_8 representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino

Asimismo se prefieren los compuestos de la formula XII en los que

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y Ar_2 son tal como se definen en la formula XII,

Ar_1 es fenilo con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, y amino(C_1-C_6)alcoxi

Asimismo se prefieren los compuestos de la formula XII en los que

R_1 , R_2 , y R_3 son tal como se definen en la formula XII,

Ar_1 es fenilo con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, y amino(C_1-C_6)alcoxi,

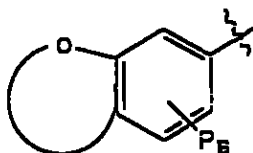
R_4 es alquilo C_3-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , (cicloalquilo C_3-8) alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_8 , cada uno de los cuales puede estar insustituido o puede estar substituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

R_4 es fenilo, fenil(C_1-C_4)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piracnilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo,

benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, acido carboxilico, esteres de ácidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆) alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo,

Ar₂ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piracnilo, cromanilo, dinidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, o benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmene substituido o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆) alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, o

Ar₂ es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



donde R_8 representa grupos de 0 a 3 seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino

Asimismo se prefieren los compuestos de la formula XII en donde

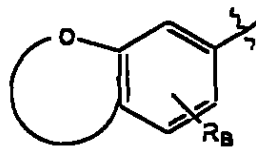
- R es hidrogeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , o cicloalquilo (C_3-C_6)alquilo C_1-C_3 , o
- R es fenilo sustituido con hasta cinco grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, aminocarbonilo, sulfonamido, mono o di(C_1-C_6)alquilsulfonamida, 3,4-metilendioxi, y 3,4-(1,2-etileno)dioxi,
- R_2 es alquilo C_3-C_6 ,
- R_3 es hidrogeno, metilo, o etilo,
- R_4 es alquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , (cicloalquilo C_3-6)alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 , cada uno de los cuales puede estar insustituido o puede estar substituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,
- R_4 es fenilo, fenil(C_1-C_4)alquilo, tienilo, piridilo pirimidilo, piracinilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tirofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo

acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-6, alquinilo C₂-8, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆) alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo,

Ar₁ es fenilo con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-6, alquinilo C₂-8, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, y amino(C₁-C₆)alcoxi,

Ar₂ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piracnilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, o benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-6, alquinilo C₂-8, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, o

Ar₂ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



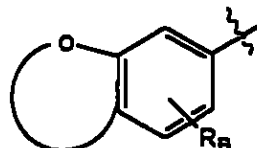
donde R_8 representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6) alquilamino

Asimismo se prefieren los compuestos de la formula XII en los cuales

- R es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , o cicloalquilo (C_3-C_6)alquilo C_1-C_3 , o fenilo,
- R_2 es alquilo C_3-C_6 ,
- R_3 es hidrogeno, metilo, o etilo,
- R_4 es alquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , (cicloalquilo C_3-6)alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 , cada uno de los cuales puede estar insubstituido, o puede estar substituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo hidroxí, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,
- Ar_1 es fenilo con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, y amino(C_1-C_6)alcoxi y
- Ar_2 es fenilo, fenil(C_1-C_4)alquilo, tienilo piridilo, pirimidilo, piracnilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, o benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi haloalquilo, hidroxí acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino,

mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidínico, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, o

Ar₂ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquénico C₂-C₆, alquínico C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

Asimismo se prefieren compuestos que tienen la fórmula XII en los que

- R es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquénico C₂-C₆, alquínico C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o (cicloalquilo C₃-C₆)alquilo C₁-C₃, o fenilo,
- R₂ es alquilo C₃-C₆,
- R₃ es hidrógeno, metilo, o etilo,
- R₄ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, piracínico, crománico, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indánico, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxínico, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo,

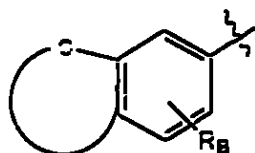
111

acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆) alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆) alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, 1-pípendilo,

Ar₁ es fenilo con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, y amino(C₁-C₆)alcoxi,

Ar₂ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, pindilo, pirimidilo, piracínilo, crománilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, o benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆) alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, o

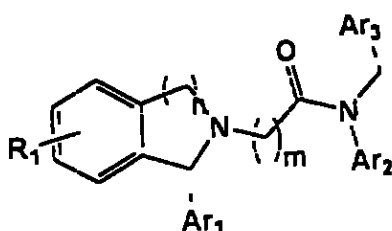
Ar₂ es oxígeno bicíclico que contiene grupos de la fórmula



donde R_3 representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6) alquilamino

La invencion tambien incluye compuestos que tienen la siguiente formula

XIII



XIII

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que

n es 1, 2 o 3,

 representa una cadena de carbono que puede estar substituida con hidrogeno, halogeno, ciano, nitro, amino, mono o dialquil amino, alquenilo, alquinilo, alcoxi, trifluormetilo, trifluormetoxi, alquilo de cadena recta o ramificada, o cicloalquilo, y n es 1, 2 o 3,

Ar_1 , Ar_2 y Ar_3 son independientemente arilo carbociclico opcionalmente substituido, arilalquilo opcionalmente substituido, heteroarilo opcionalmente substituido o un grupo heteroalicyclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroatomos, y

R_1 representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxilo amino, alcoxi, acetoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

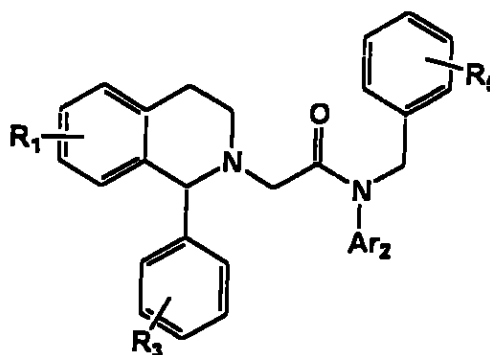
alquilo(cicloalquilo), hidroxil carbonil(COOH), aminocarabonilo (CONH₂), mono o dialquilaminocarbonilo, sulfonamido, y mono o dialquilsulfonamido

Asimismo se prefieren los compuestos de la formula XIII en los que n, m, y R₁ son definidos como en la formula XIII siguiente

Ar₁ y Ar₃ son independientemente seleccionados de fenilo, piridilo, y pirimidinilo cada uno de los cuales está opcionalmente substituido o substituido con hasta 4 grupos independientemente elegidos de hidrógeno, halogeno, hidroxil, amino, alcoxi C₁-C₆, acetoxil, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, (C₃-C₆cicloalquilo)alquilo C₁-C₃, hidroxil carbonilo (COOH), aminocarbonilo (CONH₂), mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo sulfonamido, 3,4-metilendioxi, etilendioxi, y mono o di(C₁-C₆)alquilsulfonamido, y

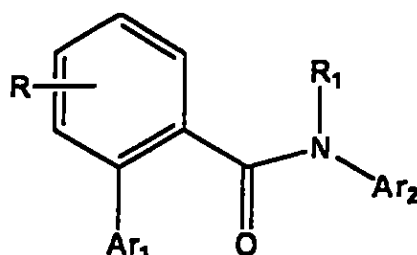
Ar₂ representa suberanilo, indanilo, tetrahidronaftilo, o indolilo, cada uno de los cuales esta opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxil, amino, alcoxi C₁-C₆, acetoxil, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, (C₃-C₆cicloalquilo)alquilo C₁-C₃, hidroxil carbonilo (COOH), aminocarbonilo (CONH₂), mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, sulfonamido, 3,4-metilendioxi, etilendioxi, y mono o di(C₁-C₆)alquilsulfonamido

Son tambien preferidos los compuestos de formula XIII que siguen en los que



R_1 , R_3 , y R_5 cada uno representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C_1-C_6 , acetoxi, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , (cicloalquilo C_3-C_6)alquilo C_1-C_3 , hidroxilo carbonilo ($COOH$), aminocarabonilo ($CONH_2$), mono o di(C_1-C_6)alquilaminocarbonilo, sulfonamido, y mono o di(C_1-C_6)alquilsulfonamido, y representa suberanilo, indanilo, tetrahidronaftilo, o indolilo, cada uno de los cuales esta opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidroeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C_1-C_6 , acetoxi, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , (cicloalquilo C_3-C_6)alquilo C_1-C_3 , hidroxilo carbonilo ($COOH$), aminocarbonilo ($CONH_2$), mono o di(C_1-C_6)alquilaminocarbonilo, sulfonamido, 3,4-metilendioxi, etilendioxi, y mono o di(C_1-C_6) alquilsulfonamido

La invencion tambien incluye compuestos de la siguiente formula XIV



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

R representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, hidróxido, amino, alcoxi, acetoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitró, haloalquilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, hidróxido carbonilo (COOH), aminocarbonilo (CONH₂), mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, sulfonamido, 3,4-metilendioxi, etilendioxi, y mono o dialquilsulfonamido,

R₁ es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o

R₁ es anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarillo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico o heterocíclicoalquilo opcionalmente sustituido que tienen de 1 a 3 anillos, de 3 a 8 miembros en cada anillo, y de 1 a 3 heteroátomos, y

Ar₁ y **Ar₂** son independientemente anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido heteroarillo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o un heterocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclicoalquilo que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos

Los compuestos preferidos de la fórmula XIV incluyen aquellos (definidos aquí como compuestos de fórmula XIV-A) en los cuales

- R** representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxil, amino, alcoxi C₁-C₆, acetoxil, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈)alquilo C₁-C₃, hidroxil, carbonilo (COOH), aminocarbonilo (CONH₂), mono o di(C₁-C₆) alquilaminocarbonilo, sulfonamido, 3,4-metilendioxi, etilendioxi, y mono o di(C₁-C₆)alquilsulfonamido,
- R₁** es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, (C₃-C₈) alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales puede estar no substituido o puede estar substituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxil, haloalquilo, hidroxil, acetoxil, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆) alquilamino, o
- R₁** es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, cromanilalquilo, imidazolilo, imidazolilalquilo, piridilo, piridilalquilo, pirimidilo, pirimidilalquilo, pirazinilo, pirazinilalquilo indolilo, indolilalquilo, indanilo, indanilalquilo, benzodioxoalquilo, o benzodioxolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido o substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxil, haloalquilo, hidroxil, acetoxil, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino (C₁-C₆)alcoxi acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonil, mono o di (C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆) alquilsulfonilaminocarbonilo 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, y 1-piperidilo
- Ar₁** esta seleccionada de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiofenilo, y piridilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido o substituido con hasta cuatro grupos independientemente

seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, acido carboxilico, ésteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, y N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, y

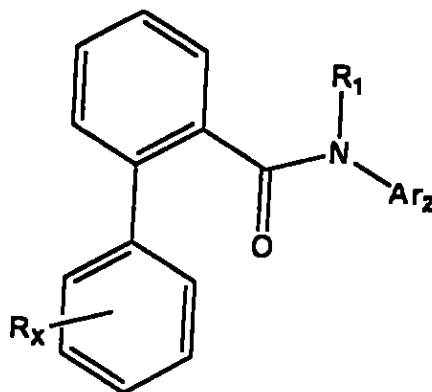
Ar₂ se elige entre fenilo, fenilalquilo, cromanilo, cromanilalquilo, pirrolilo, pirrolilalquilo, furanilo, furanilalquilo, tienilo, tienilalquilo, piridilo, piridilalquilo, pirimidilo, pirimidilalquilo, pirazinilo, pirazinilalquilo, benzimidazolilo, benzimidazolilalquilo, imidazopiridinilo, imidazopiridinilalquilo, naftilo, naftilalquilo, indolilo, indolilalquilo, indanilo, indanilalquilo, benzofuranilo, benzofuranilalquilo, benzodioxinilo, benzodioxinilalquilo, benzodioxolilo, benzodioxolilalquilo, quinolinilo, quinolinilalquilo, isoquinolinilo, isoquinolinilalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, mono o di(C₁-C₆)alquilamino (C₁-C₆)alquilo, amino (C₁-C₆)alcoxi, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆, alcoxi (C₁-C₆)alcoxi C₁-C₆, acido carboxilico, ester de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di (C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo,

bencilo (que puede estar no substituido o que puede estar substituido con uno o mas substituyentes independientemente seleccionados de halogeno, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆),

-alquilo C₁-C₆NR₂R₃ o -alcoxi C₁-C₆NR₁R₃ donde el punto de adhesion a Ar₂ esta en el alquilo C₁-C₆ o en el alcoxi C₁-C₆, y R₂ y R₃ son hidrogeno, o alquilo de cadena recta o ramificada y estan opcionalmente substituidos con

halogeno, hidroxilo, o alcoxi C₁-C₆, y R₂ y R₃ puede tomarse conjuntamente con el nitrógeno al cual está unido para formar un grupo heterocicloalquilo

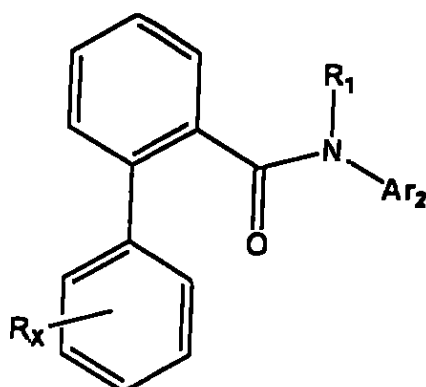
Compuestos preferidos de la fórmula XIV-A incluyen aquellos en los cuales



donde

- Ar₂ es tal como se ha definido en la reivindicación en la fórmula XIV-A,
- R_x representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₆, acetoxi, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ciano, nitrógeno, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆, y
- R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₄, fenilo, fenilalquilo C₁-C₃, cromanilo, cromanilalquilo C₁-C₆, imidazolilo, imidazolilalquilo C₁-C₆, piridilo, piridilalquilo C₁-C₆, pirimidilo, pirimidilalquilo C₁-C₆, piracínilo, piracínilalquilo C₁-C₆, indolilo, indolilalquilo C₁-C₆, indanilo, indanilalquilo C₁-C₆, benzodioxolilo o benzodioxolilalquilo C₁-C₆, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, nitrógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

Compuestos adicionales preferidos de la fórmula XIV-A incluyen aquellos que tienen la fórmula siguiente



en la cual

- R_x representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₆ sustituido con 0-2 R₂, acetoxi, mono- o di-(C₁-C₆)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆ alquinilo C₂₋₆,
- R₁ es fenilo, fenilalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ cicloalquilo C₃-C₆(alquilo C₁-C₄), naftilo, naftilalquilo C₁-C₆, indanilo, indanilalquilo C₁-C₆, benzodioxolanilo, o benzodioxolanilalquilo C₁-C₆, cada uno de los cuales puede estar sustituido con hasta cuatro grupos seleccionados de halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₆, acetoxi, mono o di-(C₁-C₆) alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, y
- Ar₂ representa fenilo, bencilo, indanilo indanil-CH₂-, benzodioxolanilo o benzodioxolanilo-CH₂, cada uno de los cuales esta sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₆, acetoxi, mono- o di-(C₁-C₆)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆

Compuestos prerendos adicionales de la fórmula XIV incluyen aquellos en los cuales Ar_2 es tal como se ha definido para la formula XIV,

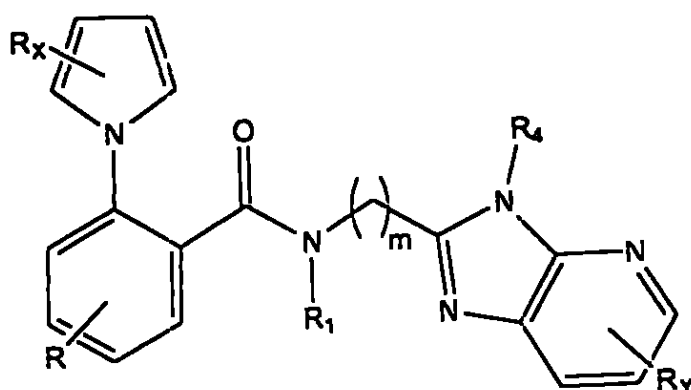
- R representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, amino, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , trifluormetilo y trifluormetoxi,
- R_1 es fenilo, bencilo cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 cicloalquilo (alquilo C_1-C_4), naftilo, naftilo- CH_2 , indanilo, indanilo- CH_2 , benzodioxolanilo- CH_2 , o benzodioxolanilo, cada uno de los cuales puede estar substituido con hasta 4 grupos seleccionados de halogeno, hidroxi, amino, alcoxi C_1-C_6 , acetoxi, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , y
- Ar_1 está elegido entre pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiofenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , y amino

Asimismo se prefieren los compuestos de la formula XIV anterior en los cuales

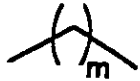
- R representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, amino alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , trifluormetilo y trifluormetoxi,
- R_1 es bencilo que esta no substituido o que esta substituido con hasta 4 grupos elegidos de halogeno, hidroxi amino, alcoxi C_1-C_6 , acetoxi, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 ,
- Ar_1 esta elegido entre pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiofenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar

substituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, trifluormetilo, trifluormetoxi, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, y amino, y se elige entre fenilo, bencilo, indolilo, indolil-CH₂-, indanilo, indanil-CH₂-, cromanilo, cromanil-CH₂-, benzofuranilo, benzofuranil-CH₂-, benzodioxinilo, benzodioxinilo-CH₂-, benzodioxolilo, benzodioxolilo-CH₂-, y benzodioxolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxi, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆) alquilamino

Compuestos preferidos de la formula XIV incluyen tambien los que tienen la siguiente fórmula IV-B



en la cual

m es 0, 1, 2 o 3, y  representa una cadena de carbono que está opcionalmente substituida con metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxi, halogeno o amino,

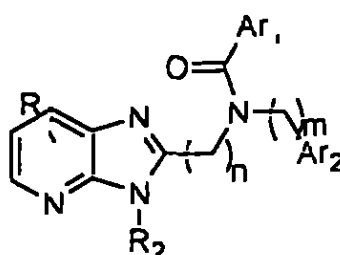
R representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrógeno, halogeno, hidroxi, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, acetoxi mono- o di(C₁-C₆) alquilamino,

R_x y R_y representan cada uno hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxi, amino, alcoxi C₁-C₆, acetoxi, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁₂C₆, y alquinilo C₂-C₆, y

R₁ y R₄ estan independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, (cicloalquilo C₃-C₆)alquilo C₁-C₄, fenilo, fenilalquilo C₁-C₆, piridilo y piridilalquilo C₁-C₆, cada uno de los cuales puede estar no substituido o puede estar substituido con hasta 4 substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxi, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₃)alquilamino

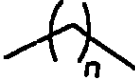
La invencion provee tambien compuestos que tienen la siguiente formula

XV



o una sal farmaceuticamente aceptable de los mismos donde

m es 0, 1, 2, ó 3, y  representa una cadena de carbono que esta opcionalmente substituida con metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxil, halógeno o amino,

n es 0, 1, 2, o 3, y  representa una cadena de carbono que esta opcionalmente substituida con metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxil, halogeno o amino,

R representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxil, amino, alcoxi, acetoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y (cicloalquil)alquilo,

R₂ es

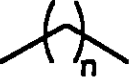
i) hidrogeno, halógeno, hidroxil, amino, alcoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y

ii) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y (cicloalquil)alquilo, cada una de las cuales puede estar no substituida o puede estar substituida con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxil, acetoxi, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, y

Ar₁ y Ar₂ estan independientemente seleccionados de anillo carbociclico, opcionalmente substituido, arilalquilo opcionalmente substituido, heteroarilo opcionalmente substituido, heteroarilalquilo opcionalmente substituido, heteroarilalquilo opcionalmente substituido o un grupo alquilo heteroalicyclico o heteroalicyclico opcionalmente substituido que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroatomos

Compuestos preferidos de la formula XV incluyen aquellos que tienen la siguiente formula

m es 1 y  representa una cadena de carbono que está no substituida,

n es 1 y  representa una cadena de carbono que está no substituida,

R representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxil, amino, alcoxi C₁-C₆, acetoxil, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₂-C₆, y (cicloalquilo C₃-C₆)alquilo C₁-C₄,

R₂ es alquilo C₃-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆,

Ar₁ y Ar₂ estan independientemente seleccionados de fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, pindilo, pirimidilo, y piracinilo, cada una de las cuales puede estar no substituida o puede estar opcionalmente substituida o substituida con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxil, haloalquilo, hidroxil, acetoxil, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

Los compuestos de la invencion pueden tener uno o mas centros o planos asimetricos. Los compuestos de la presente invencion que contienen un atomo asimetricamente substituido pueden aislarse en formas opticamente activas o racemicas. Es bien conocida en el arte la forma de preparar las formas opticamente activas, tal como mediante resolucion de las formas racemicas (racematos), por sintesis asimetrica o por sintesis a partir de materiales de partida opticamente activos. La resolucion de los racematos puede llevarse a cabo por ejemplo por metodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolucion o por cromatografía usando por ejemplo una columna HPLC quiral. Muchos isómeros geometricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares

pueden estar también presentes en los compuestos aquí descritos, y todos ellos son isómeros estables que están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos *Cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención han sido descritos y pueden aislarse en forma de mezclas de isómeros o como formas isoméricas separadas. Todas las formas quirales (enantioméricas y diaestereoméricas) y racémicas así como también todas las formas isoméricas geométricas de una estructura están abarcadas a menos que se indique específicamente una forma estereoquímica o isomérica específica.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. A menos que se especifique lo contrario, cualquier descripción o reivindicación de una forma tautomérica se considera que abarca al otro tautómero.

Compuestos específicamente preferidos incluyen los que se muestran en las figuras 1 a 6. En dichas figuras el sustituyente X describe la porción de enlace al compuesto de base cuya estructura se muestra en la parte superior de cada figura.

Compuestos preferidos adicionales de la invención incluyen los siguientes (las estructuras de los compuestos se muestran directamente arriba del nombre químico del compuesto en muchos casos)

1-(1-butil)-2-fenil-5-(N,N-di[3,4-metilendioxfenilmetil])aminometilimidazol,

1-(1-butil)-2-fenil-5-(1-[N-(3,4-metilendioxfenilmetil)-N-fenilmetil]amino)etilimidazol,

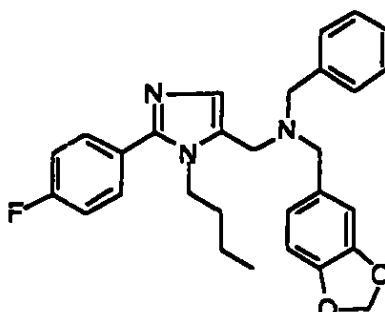
1-Butil-2-fenil-4-bromo-5-(N-fenilmetil-N-[1-butil])aminometilimidazol,

1-(1-Butil)-2-fenil-4-metil-5-(N[3,4-metilendioxfenil-metil]-N-fenilmetil)aminometilimidazol,

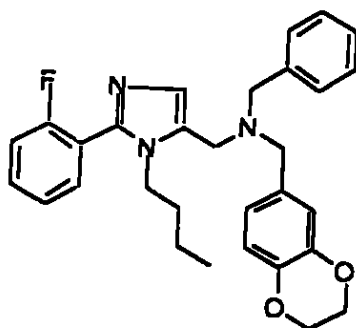
1-(1-Butil)-2-(4-fluorfenil)-5-(N[1,4-benzodioxan-6-il]metil-N-fenilmetil)aminometilimidazol,

1-(1-Butil)-2-(4-fluorfenil)-5-(N[3,4-metilendioxifenilmetil]-N-fenilmetil)
aminometilimidazol,

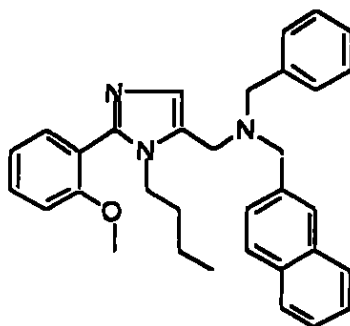
1-(1-Butil)-2-(4-fluorfenil)-5-(N[1,4-benzodioxan-6-il]metil-N-fenilmetil)
aminometilimidazol,



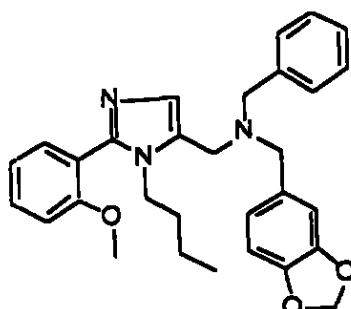
1-(1-Butil)-2-fenil-4-fluorfenil)-5-(N[3,4-metilendioxifenilmetil]-N-fenilmetil)
aminometilimidazol



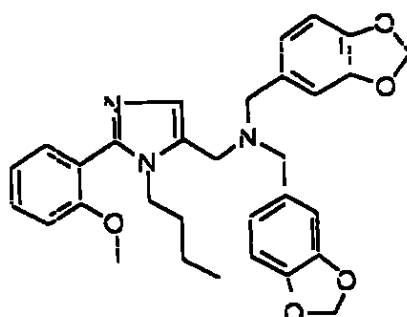
1-(1-Butil)-2-(2-fluorfenil)-5-(N[1,4-benzodioxan-6-il]metil)-N-fenilmetil)
aminometilimidazol,



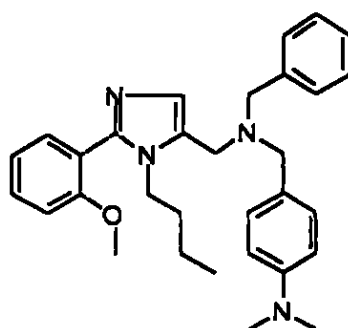
1-(1-Butil)-2-(2-metoksifenil)-5-(N[nafta-2-ilmetil]-N-fenilmetil)
aminometilimidazol,



1-(1-Butil)-2-(2-metoksifenil)-5-(N[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-fenilmetil)
aminometilimidazol,

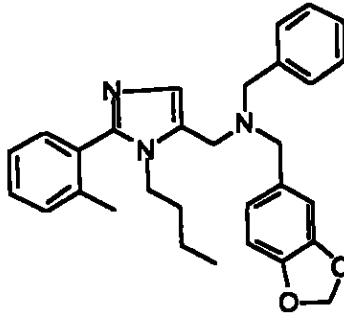


1-(1-Butil)-2-(2-metoksifenil)-5-(N,N-di[3,4-metilendioksifenilmetil]
aminometilimidazol,

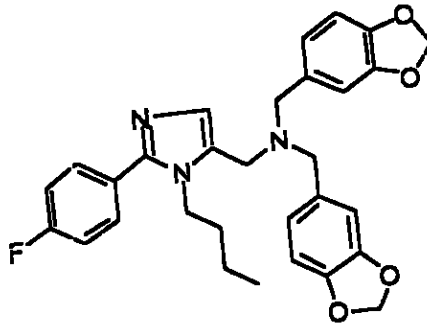


128

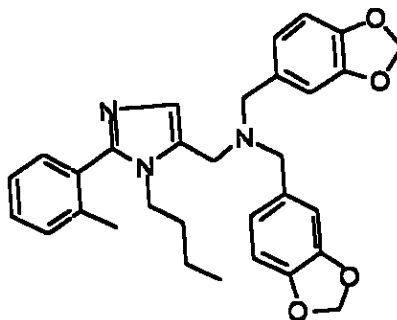
1-(1-Butil)-2-(2-metoxifenil)-5-(N[4-dimetilaminofenilmetil]-N-fenilmetil)
aminometilimidazol,



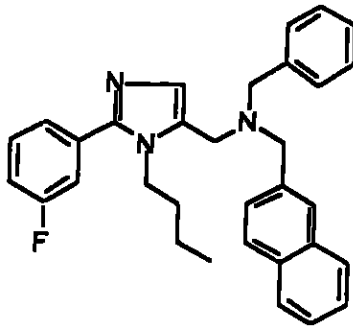
1-(1-Butil)-2-(2-metilfenil)-5-(N[3,4-metilendioxifenilmetil]-N-fenilmetil)
aminometilimidazol,



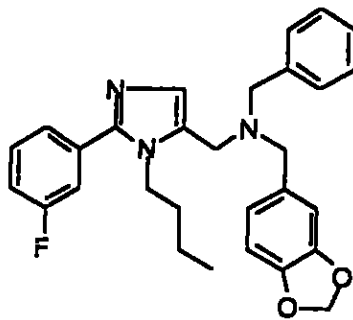
1-(1-Butil)-2-(4-fluorfenil)-5-(N,N-di[3,4-metilendioxifenil-metil])amino-
metilimidazol,



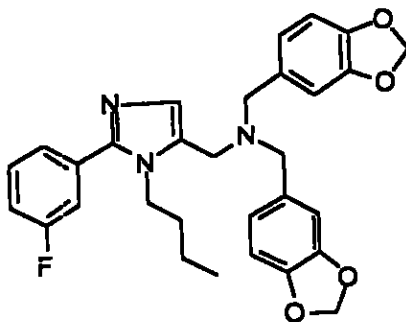
1-(1-Butil)-2-(2-metilfenil)-5-(N,N-di[3,4-metilendioxifenilmetil])amino-
metilimidazol



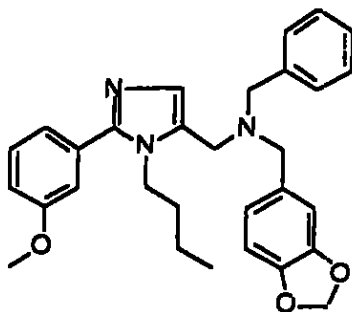
**1-(1-Butil)-2-(3-fluorfenil)-5-(N[naft-2-ilmetil]-N-fenilmetil)
aminometilimidazol,**



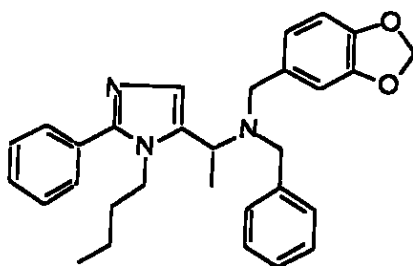
**1-(1-Butil)-2-(3-fluorfenil)-5-(N[3,4-metilendioxifenilmetil]-N-fenilmetil)
aminometilimidazol,**



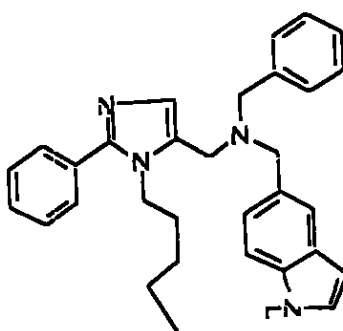
**1-(1-Butil)-2-(3-fluorfenil)-5-(N,N-di[3,4-metilendioxifenilmetil])amino-
metilimidazol,**



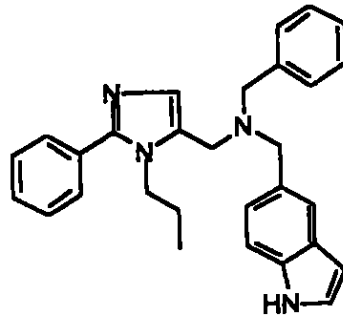
1-(1-Butil)-2-(3-metoksifenil)-5-(N[3,4-metilendioxifenilmetil]-N-fenilmetil)
aminometilimidazol



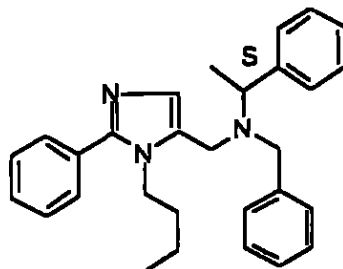
1-(1-Butil)-2-fenil-5-{1-(N-[3,4-metilendioxirenilmetil]-N-fenilmetil)
amino}etilimidazol,



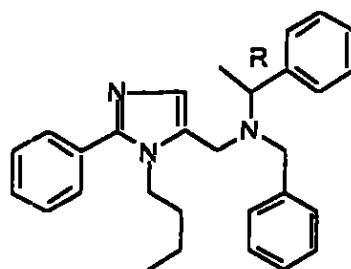
1-(1-Pentil)-2-fenil-5-(N[indol-5-ilmetil]-N-fenilmetil)aminometilimidazol,



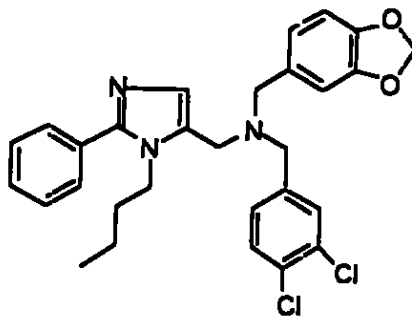
1-(1-Propil)-2-fenil-5-(N[indol-5-ilmetil]-N-fenilmetil)aminometilimidazol,



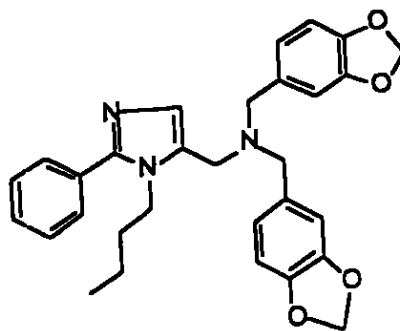
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[1-(S)-feniletil]-N-fenilmetil)aminometilimidazol,



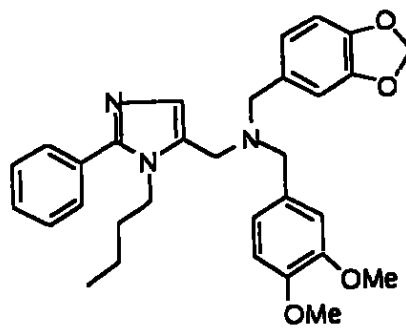
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[1-(R)-feniletil]-N-fenilmetil)aminometilimidazol,



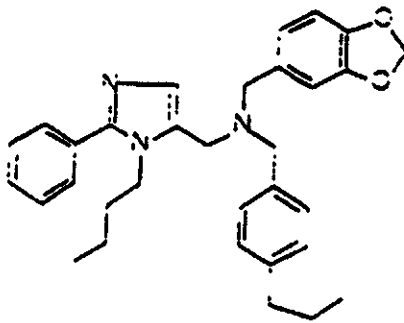
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-[3,4-diclorofenil]metil)aminometilimidazol,



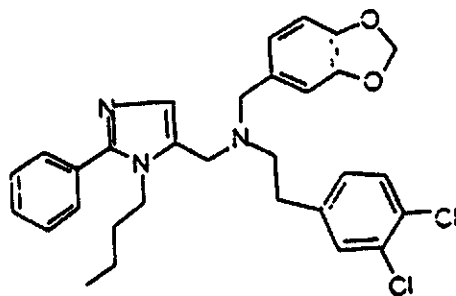
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N,N-di[3,4-metilendioksifenilmetil])aminometilimidazol,



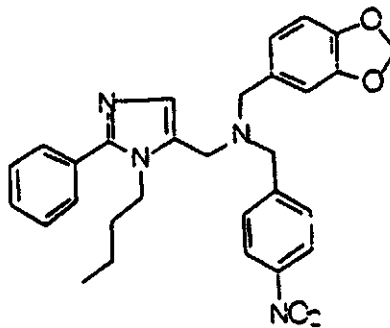
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-[3,4-metoksifenilmetil])aminometilimidazol,



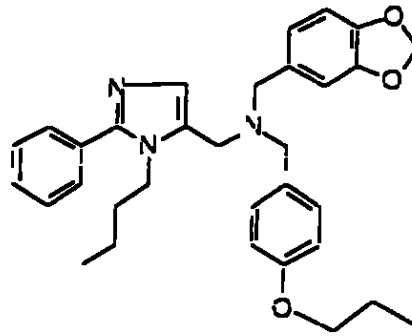
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-{3,4-metilendioxifenilmetil}-N-{4-(1-propil}fenilmetil))
aminometilimidazol,



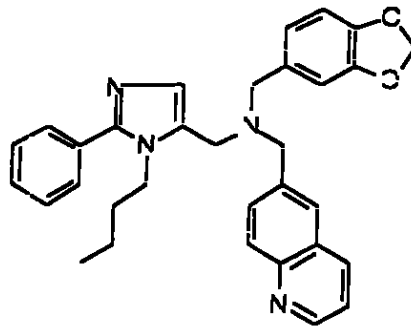
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-{3,4-metilendioxifenilmetil}-N-{3,4-
diclorofeniletil})aminometilimidazol,



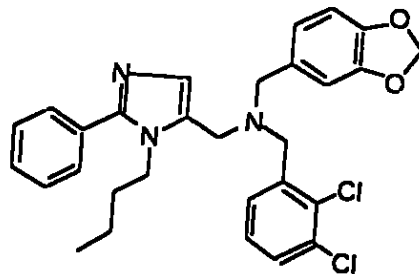
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-{3,4-metilendioxifenilmetil}-N-{4-nitrofenilmetil})
aminometilimidazol,



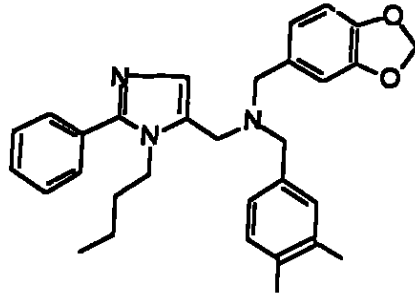
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-[4-{1-propoksi}fenilmetil]) aminometilimidazol,



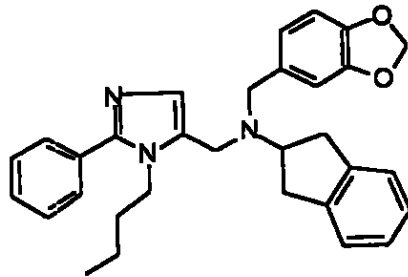
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-[kuinol-6-ilmetil])aminometilimidazol,



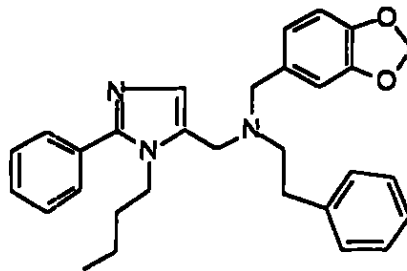
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-[2,3-diklorofenilmetil])aminometilimidazol,



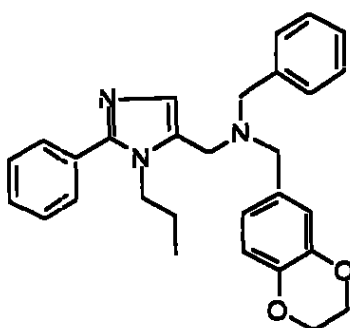
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioxifenilmetil]-N-[3,4-dimetilfenilmetil])-aminometilimidazol,



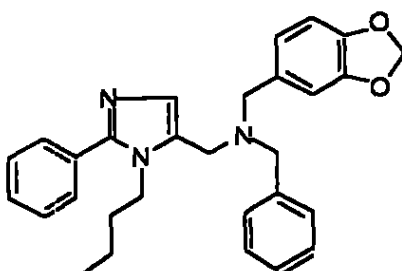
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioxifenilmetil]-N-[indian-2-il])-aminometilimidazol,



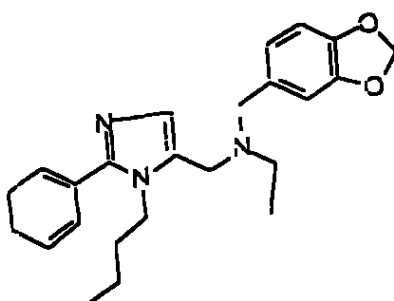
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioxifenilmetil]-N-[2-feniletıl])-
aminometilimidazol,



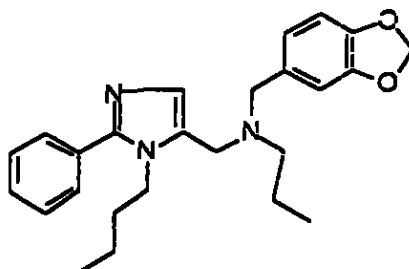
1-(1-Propil)-2-fenil-5-(N-[1,4-benzodioxan-6-ılmetıl]-N-fenılmetıl)-
aminometilimidazol,



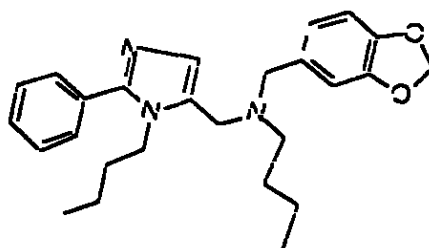
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioxifenilmetıl]-N-fenılmetıl))-
aminometilimidazol,



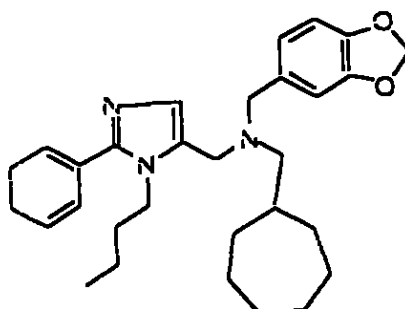
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-etil)aminometilimidazol,



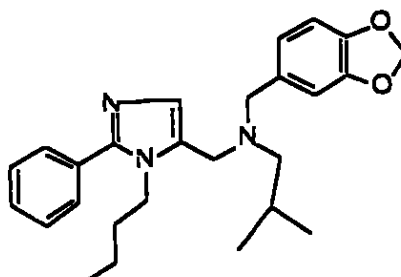
1-(1-Butil)-2-fenil 5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-[1-propil])-aminometilimidazol,



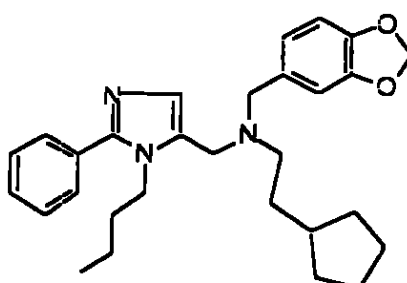
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-[1-butil])-aminometilimidazol,



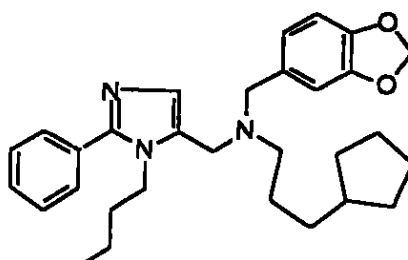
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-ciclopentilmetil)-
aminometilimidazol,



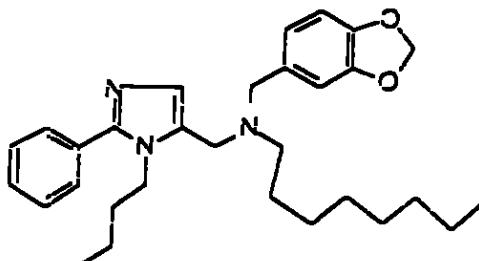
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-isobutil)
aminometilimidazol,



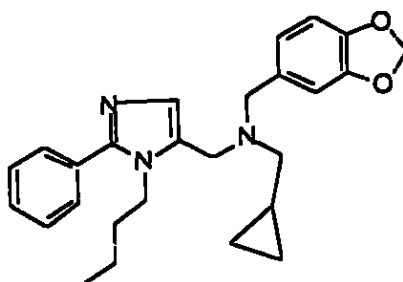
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-[2-ciclopentiletil])-
aminometilimidazol,



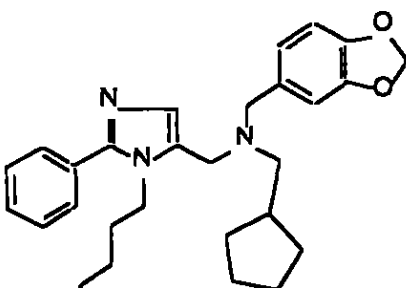
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-[3-ciclopentilpropil])-aminometilimidazol,



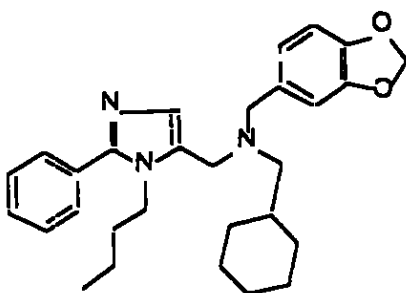
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-[1-n-octil])-aminometilimidazol,



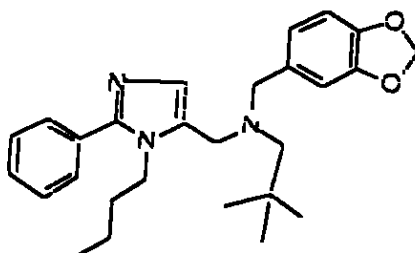
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-ciclopropilmetil)aminometilimidazol,



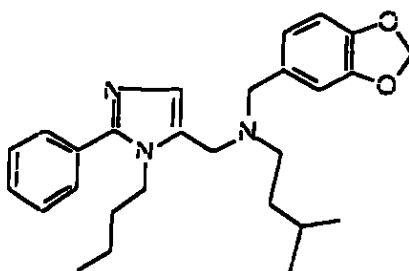
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-ciclopentilmetil)
aminometilimidazol,



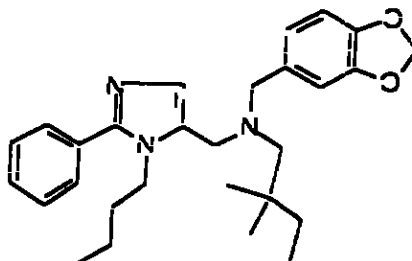
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-(ciclohexilmetil))
aminometilimidazol,



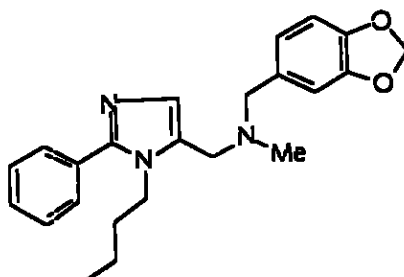
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-(t-amil))
aminometilimidazol



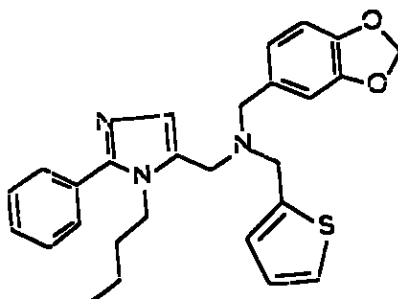
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-[1-{3-metil}butil])
aminometilimidazol,



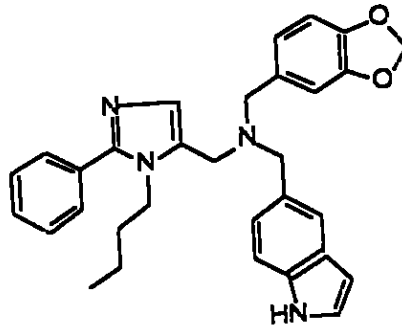
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-[1-{2,2-dimetil}butil])
aminometilimidazol,



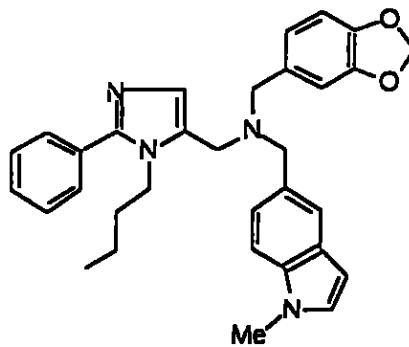
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-metil)
aminometilimidazol,



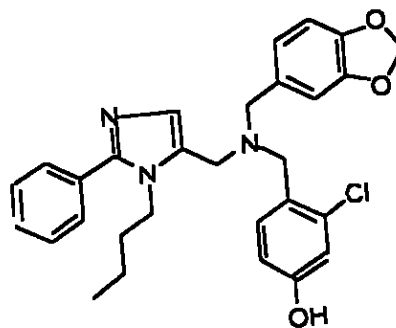
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4 metilendioxifenilmetil]-N-[2-tiofenilmetil])
aminometilimidazol,



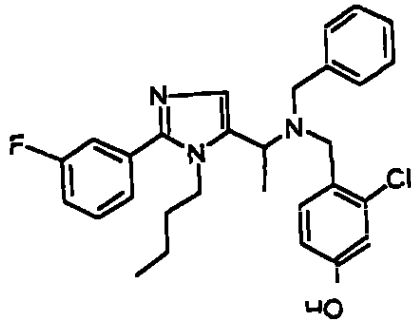
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioxifenilmetil]-N-[indol-5-ilmetil])
aminometilimidazol,



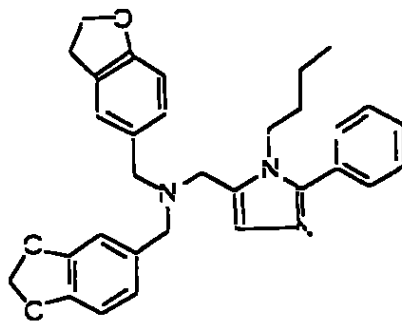
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioxifenilmetil]-N-[(1-metilindol-5-il)metil])-aminometilimidazol,



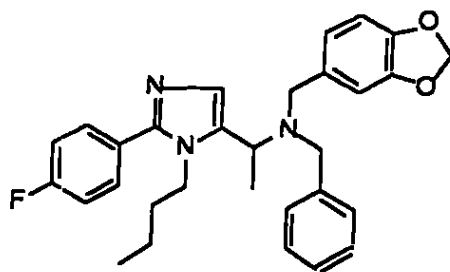
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenilmetil]-N-[4-hidroksi-2-clorofenil]-metil)aminometilimidazol



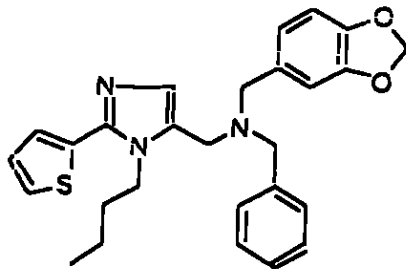
1-(1-Butil)-2-(3-fluorfenil)-5-(1-[N-(2-cloro-4-hidroksifenil)metil-N-fenilmetil])-aminometilimidazol



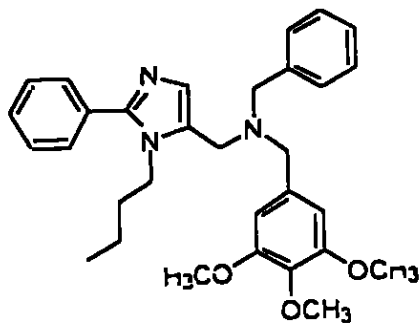
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioksifenil]metil-N-[2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il]metil) aminometilimidazol,



1-(1-Butil)-2-(4-fluorfenil)-5-(1-[N-{3,4-metilendioxifenil}metil]-N-fenilmetil)-
amino)etilimidazol,

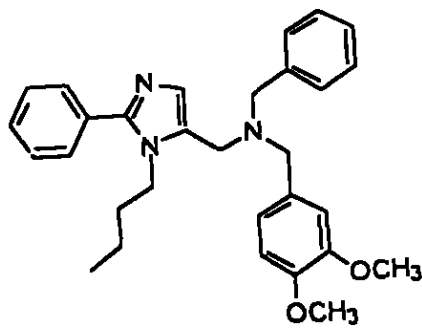


1-(1-Butil)-2-(2-fenil)-5-(N-[3,4-metilendioxifenil]metil-N-fenilmetil]
aminometilimidazol

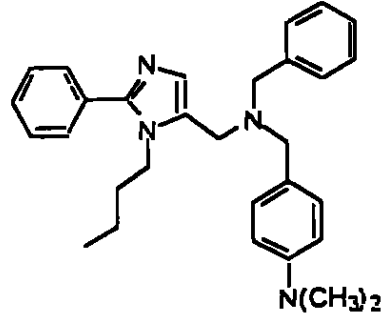


1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-trimetoxifenilmetil]-N-fenilmetil)
metilimidazol

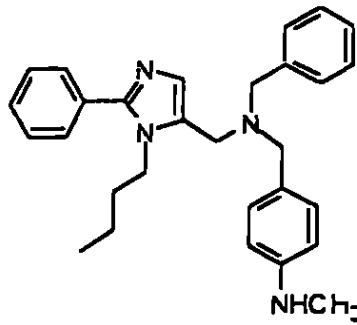
amino-



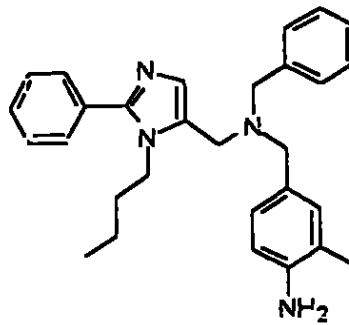
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-fenilmetil-N-[3,4-dimetoksifenilmetil])-aminometil-imidazol,



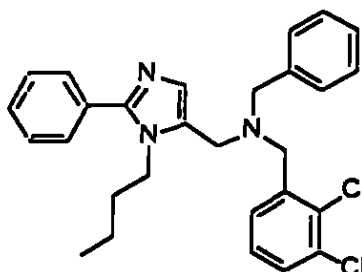
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[4-dimetilaminofenilmetil]-N-fenilmetil) aminometil-imidazol,



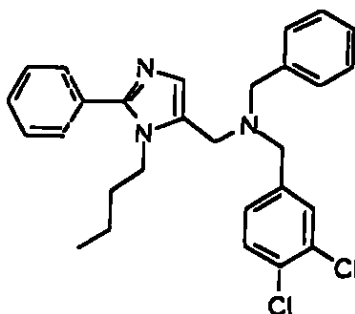
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[4-metilaminofenilmetil]-N-fenilmetil) aminometil-imidazol,



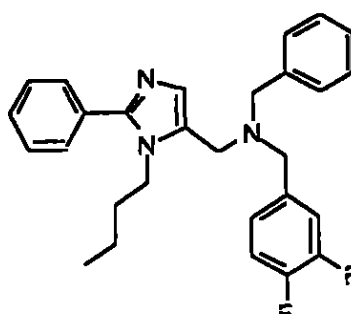
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3-metil-4-aminofenilmetil]-N-fenilmetil)aminometil-imidazol



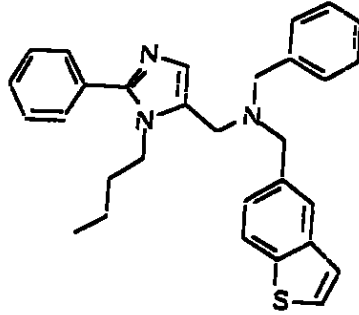
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[2,3-diclorofenilmetil]-N-fenilmetil)aminometilimidazol,



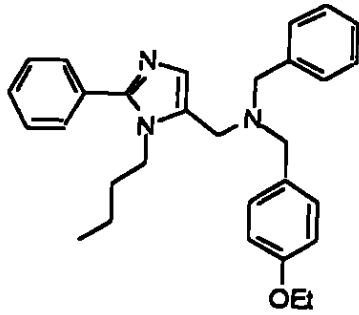
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-diclorofenilmetil]-N-fenilmetil)aminometilimidazol



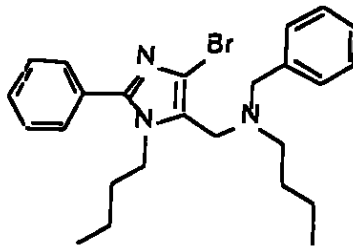
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-difluorfenilmetil]-N-fenilmetil)
aminometilimidazol



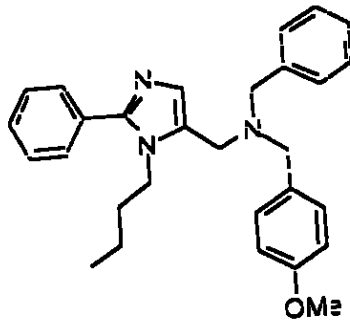
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-(benzo[b]tiofen-5-ilmetil)-N-fenilmetil) aminometil-
imidazol,



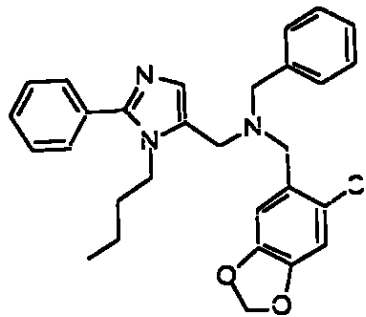
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[4-etoksifenilmetil]-N-fenilmetil)aminometilimidazol,



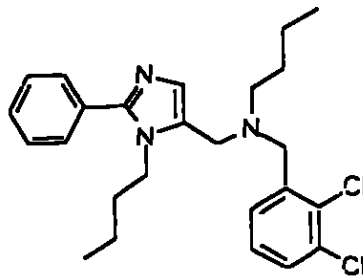
1-(1-Butil)-2-fenil-4-bromo-5-(N-fenilmetil-N-[1-butil])-aminometilimidazol,



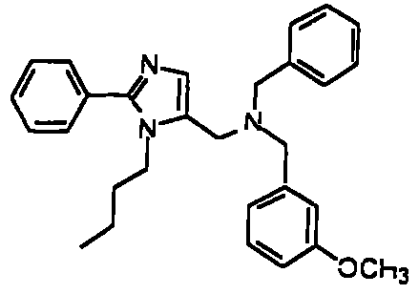
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[4-metoksifenilmetil]-N-fenilmetil)aminometilimidazol,



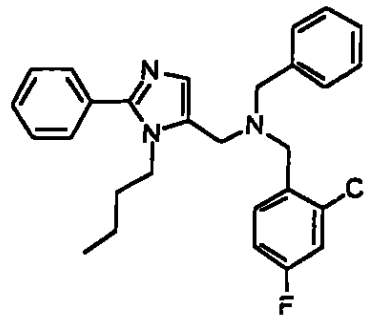
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[6-cloro-3,4-metilendioxifenilmetil]-N-fenilmetil)
aminometilimidazol,



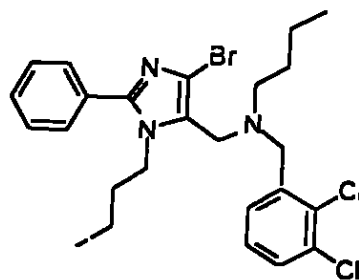
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[2,3-diclorofenilmetil]-N-[1-butil])aminometilimidazol



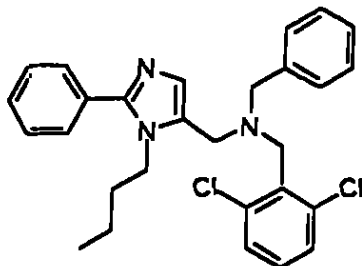
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[3-metoksifenilmetil]-N-fenilmetil)aminometilimidazol,



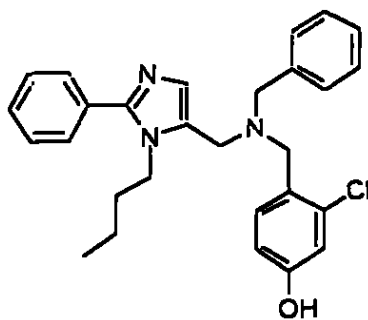
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[2-cloro-4-fluorfenilmetil]-N-fenilmetil) aminometil-
imidazol,



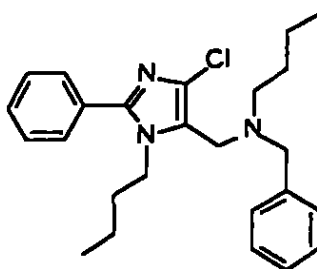
1-(1-Butil)-2-fenil-4-bromo-5-(N-[2,3-diclorofenilmetil]-N-[1-butil])-
aminometil-imidazol,



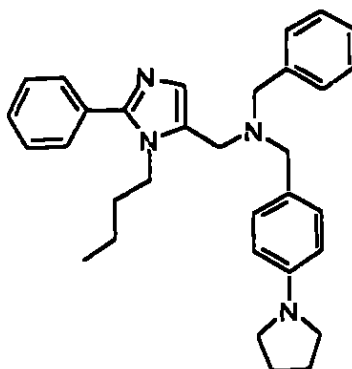
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[2,6-diclorofenilmetil]-N-fenilmetil)
aminometilimidazol,



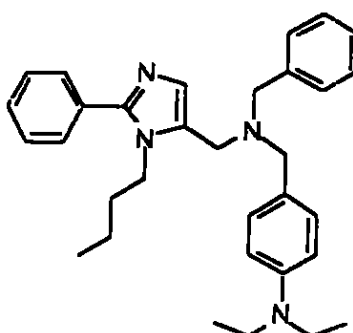
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[2-cloro-4-hidroksifenilmetil]-N-fenilmetil)aminometil-
imidazol,



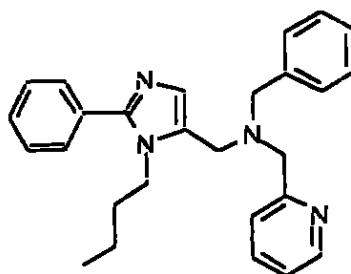
1-(1-Butil)-2-fenil-4-cloro-5-(N-fenilmetil-N-[1-butil]) aminometilimidazol,



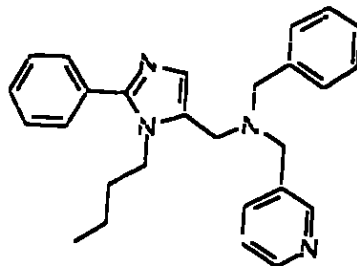
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[4-{1-pirrolidinil}fenilmetil]-N-fenilmetil) aminometil-imidazol



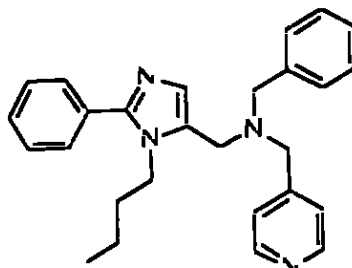
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[4-dietilaminofenilmetil]-N-fenilmetil) aminometil-imidazol



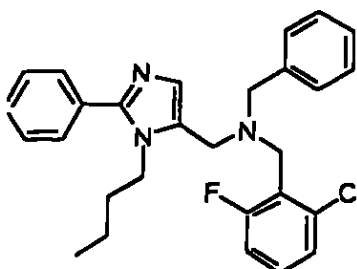
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[piridin-2-ilmetil]-N-fenilmetil)-aminometilimidazol



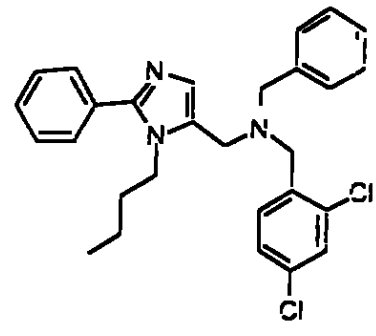
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[piridin-3-ilmetil]-N-fenilmetil)aminometilimidazol,



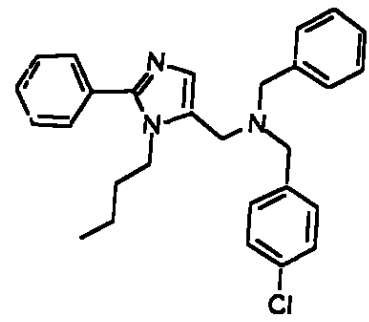
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[piridin-4-ilmetil]-N-fenilmetil)aminometilimidazol,



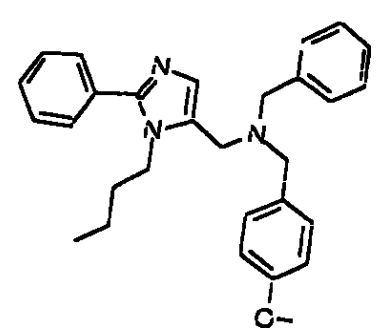
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[2-fluor-6-clorofenilmetil]-N-fenilmetil) aminometil-
imidazol,



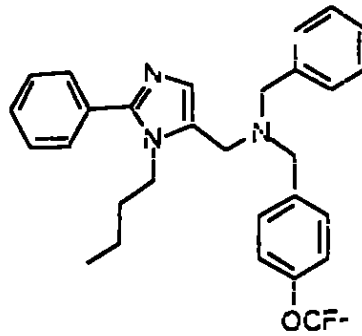
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[2,4-diclorofenilmetil]-N-fenilmetil)aminometil-imidazol,



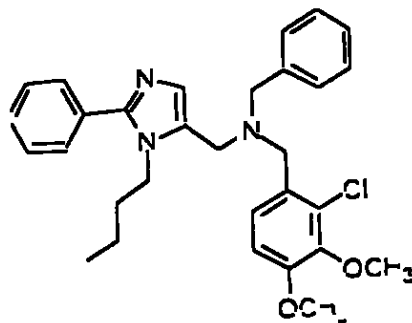
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[4-clorofenilmetil]-N-fenilmetil)-aminometilimidazol,



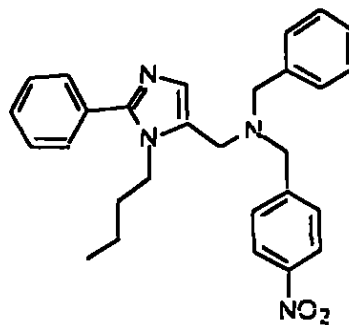
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[4-hidroksifenilmetil]-N-fenilmetil)aminometilimidazol,



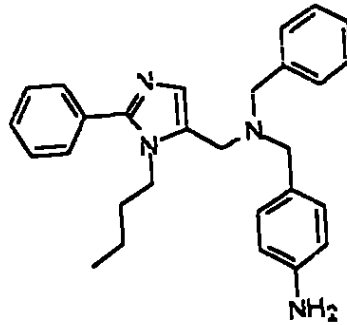
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[4-trifluormetoksifenilmetil]-N-fenilmetil) aminometilimidazol),



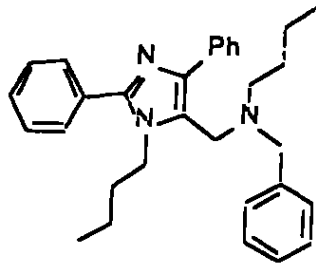
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[2-cloro-3,4-dimetoksifenilmetil]-N-fenilmetil)amino-metilimidazol),



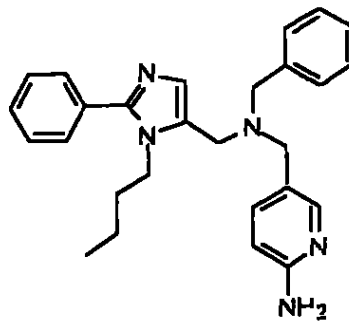
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[4-nitrofenilmetil]-N-fenilmetil)-aminometilimidazol,



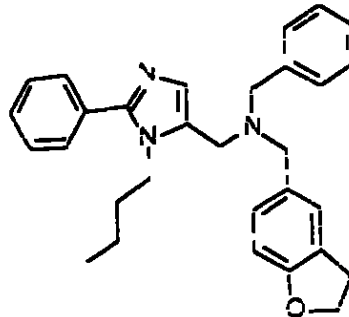
1 (1-Butil)-2-fenil-5-(N-[4-aminofenilmetil]-N-fenilmetil))-aminometilimidazol,



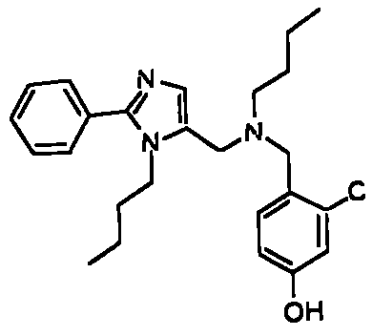
1-(1-Butil)-2,4-difenil-5-(N-fenilmetil-N-[1-butil])aminometilimidazol,



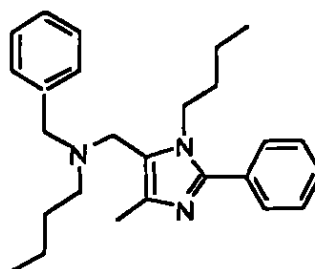
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[2-aminopiridin-5-ilmetil]-N-fenilmetil)aminometil-imidazol



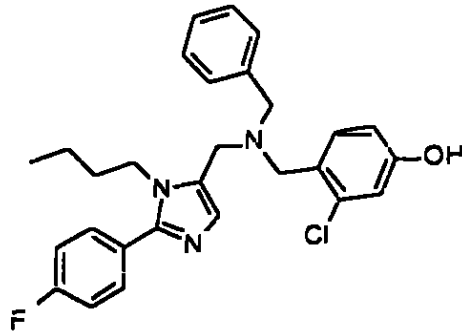
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-ilmetil]-N-fenilmetil)aminometil-imidazol,



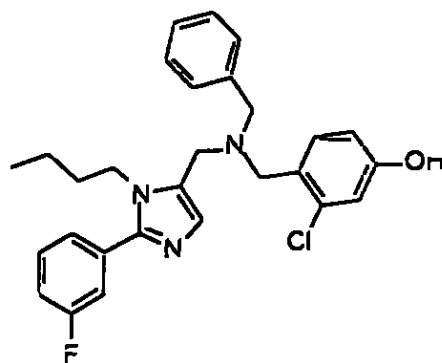
1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[2-cloro-4-hidroksifenilmetil]-N-[1-butil])aminometil-imidazol,



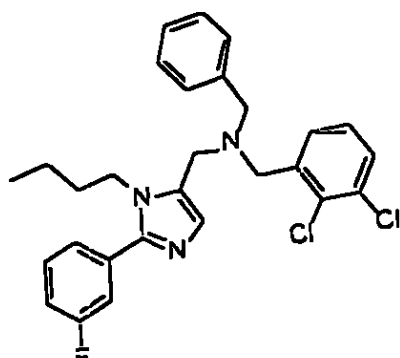
1-(1-Butil)-2-fenil-4-metil-5-(N-fenilmetil-N-[1-butil])-aminometilimidazol,



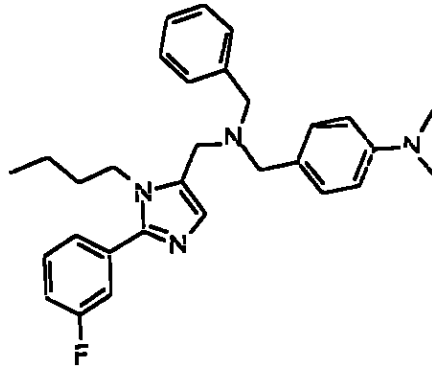
1-(1-Butil)-2-(4-fluorfenil)-5-(N-[2-cloro-4-hidroxifenilmetil]-N-fenilmetil) aminometilimidazol,



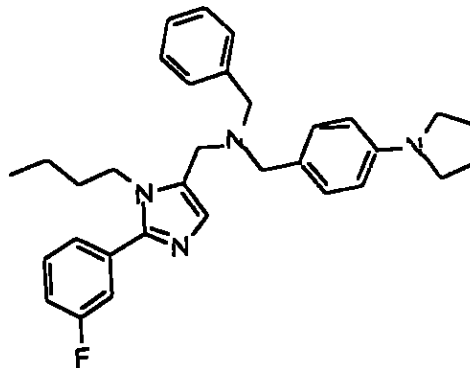
1-(1-Butil)-2-(3-fluorfenil)-5-(N-[2-cloro-4-hidroxifenilmetil]-N-fenilmetil)-aminometilimidazol,



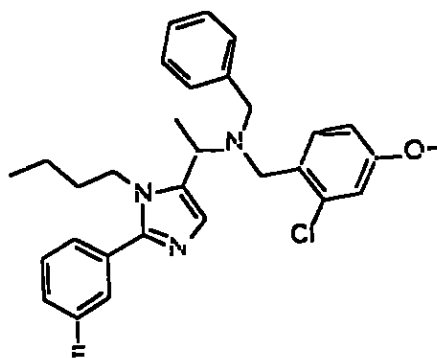
1-(1-Butil)-2-(3-fluorfenil)-5-(N-[2,3-diclorofenilmetil]-N-fenilmetil)-amino-
metilimidazol,



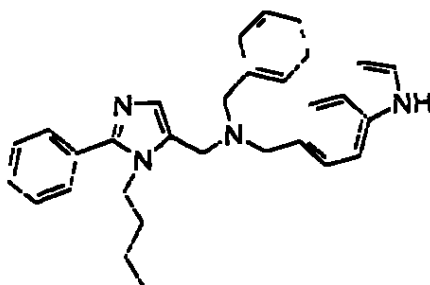
1-(1-Butil)-2-(3-fluorfenil)-5-(N-[4-dimetilaminofenilmetil]-N-fenilmetil)amino-
metilimidazol,



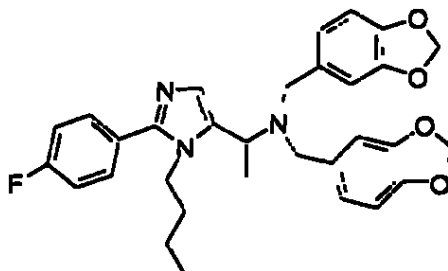
1-(1-Butil)-2-(3-fluorfenil)-5-(N-[4-{1-pirrolidinil}fenilmetil]-N-fenilmetil)
amino-metilimidazol



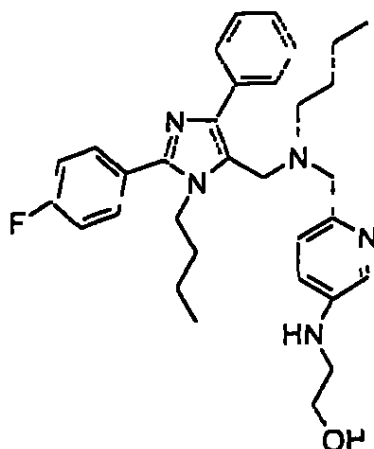
1-(1-Butil)-2-(3-clorofenil)-5-(1-[N-(2-cloro-4-hidroksifenilmetil)-N-fenilmetil] amino)etilimidazol,



1-(1-Butil)-2-fenil-5-(N-[indol-5-ilmetil]-N-fenilmetil)aminometilimidazol,



1-(1-Butil)-2-(4-fluorfenil)-5-(1-N,N-di[3,4-metilendioxifenilmetil]amino) etilimidazol,



2-{{5-({Butil[(1-butil-2,4-difenilimidazol-5-il)metil]amino}metil)-2-piridil]amino}etan-1-ol,

Tal como se discutió precedentemente, los compuestos preferidos de la invención exhiben buena actividad en ensayo de quimotaxis intermediada por el receptor C5 *in vitro* convencional, específicamente el ensayo que se indica en el Ejemplo 12 que sigue. Las referencias que se hacen aquí a "ensayo de quimotaxis intermediado por el receptor C5 *in vitro* convencional" se refieren al protocolo definido en el ejemplo 12 que sigue. El compuesto preferido de la invención exhibe una EC_{50} de aproximadamente 100 μM o menos en dicho ensayo de quimotaxis intermediado por C5a convencional mas preferiblemente una EC_{50} de aproximadamente 10 μM o menos en dicho ensayo de quimotaxis intermediado por C5a convencional, y aun mas preferiblemente una EC_{50} de aproximadamente 1 μM en dicho ensayo de quimotaxis intermediado por C5a convencional, y aun mas preferiblemente un EC_{50} de aproximadamente 0,1 μM en dicho ensayo de quimotaxis intermediado por C5a convencional.

Definiciones

El termino "sustituido", tal como se usa aqui, significa que uno o más de cualquiera de los hidrogenos en el atomo designado es reemplazado con una seleccion del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del atomo designado no este excedida, y que la substitución de como resultado un compuesto estable Cuando un substituyente es ceto (por ejemplo, = O), se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo Los substituyentes ceto no están presentes en las porciones aromaticas La presente invención incluye todos los isotopos de atomos que ocurren en los presentes compuestos Los isótopos incluyen aquellos atomos que tienen el mismo numero atomico pero diferentes numeros de masa A modo de ejemplo generales y sin limitacion, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio y los isotopos de carbono incluyen ^{11}C , ^{13}C , y ^{14}C

Cuando ocurre cualquier variable mas de una vez en cualquier constituyente o formula para un compuesto, su definicion cada vez que ocurre es independiente de su definicion cualquier otra vez que ocurre Por lo tanto por ejemplo, si un grupo se muestra sustituido con 0-2 R', dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R' y cada vez que ocurre R' esta independientemente seleccionado de la definicion de R' Asimismo, se permiten combinaciones de substituyentes y/o variables unicamente si dichas combinaciones dan como resultados compuestos estables

Tal como se indica aqui, varios substituyentes de los compuestos de la presente invención y varias formulas indicadas aqui estan "opcionalmente substituidas", incluyendo, por ejemplo, Ar₁, Ar₂, R, R₁, R₂, R₃, R_{3A}, R₄, R₅, R₆, R₇, R_A, R_{A'}, R_B, y R_C Cuando estan substituidas, estos substituyentes pueden estar substituidos en uno o mas de cualquiera de las posiciones disponibles tipicamente en las posiciones 1, 2, 3, o 4, con uno o mas grupos apropiados tales como los descritos aqui

Los grupos apropiados o porciones "substituidas" de los compuestos de la invención incluyen por ejemplo, halógeno tal como fluor, cloro, bromo o yodo, ciano, hidroxilo, nitro, azido, alcanilo tal como el grupo alcanilo C_{1-6} tal como acilo y similares, carboxamido, grupos alquilo que incluyen aquellos grupos que tiene 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, grupos alquenilo y alquilo incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, o 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, grupos alcoxi que tienen aquellos poseen uno o mas enlaces oxígeno y de 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, alcoxí tal como fenoxi, grupos alquiltio que incluyen aquellas porciones que tienen uno o mas enlaces éter y de 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, grupos alquilsulfinilo que incluyen aquellas porciones que tienen uno o mas enlaces sulfinilo y de uno hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, grupos alquilsulfonilo que incluyen aquellas porciones que tienen uno o mas enlaces sulfonilo y de 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, grupos aminoalquilo tal como grupos que tienen uno o mas átomos N y de 1 hasta Preferiblemente 12 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, anillo carbocíclico que tienen 6 o mas carbonos, particularmente fenilo (por ejemplo, un grupo Ar que esta substituido o que es una porcion bifenilo no substituida), alilalquilo que tienen de 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 hasta aproximadamente 18 átomos de carbono en el anillo prefiriendose el grupo bencilo, aralcoxi que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 hasta aproximadamente 18 átomos de carbono en el anillo prefiriendose el grupo O-bencilo, o un grupo heteroaromático o heterocíclico que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados con 3 hasta aproximadamente 8 miembros por anillo y uno o mas átomos N, O o S, por

ejemplo cumarinilo, quinolinilo, pindilo, pirazinilo, pirimidilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino y pirrolidinilo

Tal como se emplea aquí, "alquilo" incluye los grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena recta como de cadena ramificada, que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono. Ejemplos de alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, y s-pentilo. Grupos alquilo preferidos son grupos alcoxi C_1-C_8 y C_{1-6} . Grupos alquilo especialmente preferidos son metilo, etilo, propilo, butilo, 3-pentilo. El término alquilo C_{1-6} tal como se usa aquí incluye grupos alquilo que consisten en 1 a 6 átomos de carbono, que pueden contener una porción ciclopropilo. Ejemplos apropiados son metilo o etilo.

"Cicloalquilo" incluye grupos de anillos saturados, que tienen una cantidad específica de átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo y grupos de anillo saturados puenteados o encerrados tales como norbornano o adamantano y similares.

En el término "(cicloalquilo C_{3-6}) alquilo C_{1-4} ", tal como se define aquí, el punto de adhesión está en el grupo alquilo. Este término abarca, pero no está limitado a, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo y ciclohexiletilo.

"Alquenilo" incluye cadenas hidrocarbonadas de configuración recta o ramificada que comprenden uno o más enlaces de carbono-carbono insaturados que pueden ocurrir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena tal como etenilo y propenilo.

"alquinilo" incluye cadenas hidrocarbonadas de configuración recta o ramificada que comprenden uno o más triples enlaces de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tal como etinilo y propinilo.

"Haloalquilo" incluye los grupos hidrocarbonados alifáticos de cadena recta y saturada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono substituidos con 1 o mas halógenos (por ejemplo $-C_v(X^I)_m(H_{2v+1-2m})$ donde $v=1$ a 3 , $X^I = F(i=1)$, $Cl(i=2)$, $Br(i=3)$, $I(i=4)$ y $\Sigma w_i \leq 2v+1$) Ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, trifluormetilo, triclorometilo, pentafluoretilo, y pentacloroetilo

"Alcoxi" representa un grupo alquilo tal como al que se definió más arriba con la cantidad indicada de átomos de carbono unida a través de un puente de oxígeno. Ejemplos de alcoxi incluyen pero están limitados a, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, n-hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, y 3-metilpentoxi

Tal como se usa aquí el término "arilo carbocíclico" indica grupos aromáticos que contienen únicamente carbono en el anillo aromático. Dichos grupos aromáticos pueden estar adicionalmente substituidos con grupos o átomos de carbono o que no son de carbono. Los grupos arilo carboxíclicos típicos contienen 1 a 3 anillos separados y fusionados y de 6 hasta aproximadamente 18 átomos en el anillo, sin heteroátomos como miembros de anillo. Grupos arilo carbocíclicos específicamente preferidos incluyen fenilo, naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo, y acenatilo

Mediante el término "conformador energéticamente accesibles" se indica cualquier conformador de un compuesto que entre dentro de una ventana de aproximadamente 15 Kcal por arriba de la conformación energética más baja (tal como por ejemplo la que se encuentra en una investigación confirmacional Monte Carlo o sistemática), usando los campos de fuerza MM@, MM#, o MMFF como implementos en el software de modelación molecular tal como MacroModel® v 7.0, Schrodinger, Inc. Portland, Oregon United States and Jersey City, New

Jersey, United States, <http://www.schrodinger.com/macromodel112.html> o similares

Tal como se usan aquí los términos grupo "heteroarilo" y "heteroalíclico" indican un anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o está insaturado (aromático), y que consiste en átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados el grupo que consiste en N, O y S e incluye cualquier grupo bicíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos precedentemente está fusionado con un anillo benceno. El término heteroarilo indica que el grupo contiene por lo menos un anillo aromático. El nitrógeno y los heteroátomos del azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede estar adherido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos aquí pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. El nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado.

Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes uno al otro. Se prefiere que la cantidad total de átomos X y O en el heterociclo no sea superior a 1, 2 o 3, mas típicamente 1 o 2. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo aromático no sea superior a 1.

Ejemplos de grupos heteroarilo y otros heterociclos incluye, pero no están limitados a, acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benztriazolilo, benztriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-

ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftindínilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, -1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatínilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, pipendínilo, pteridinilo, purínilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirarazolinilo, pirazolilo, pirdazinilo, pirdooxazol, pirdoimidazol, pirdotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-triazolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, y xantenilo

Grupos heteroanillo preferidos incluyen, pero no están limitados a, piridinilo, pirimidinilo, furanilo, y tienilo. Asimismo se incluyen los compuestos de anillo y espiro fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos precedentes

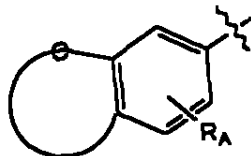
El término "halógeno" indica fluor, cloro, bromo, o yodo

El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no está limitado a sales no tóxicas con ácidos inorgánicos tales como las sales de clorhidrato, sulfato, fosfato, difosfato, bromidato, y nitrato o sales con ácidos orgánicos tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metansulfonato, p-toluensulfonato, 2-hidroxi-etilsulfonato, salicilato y estearato. De manera similar los cationes farmacéuticamente aceptables

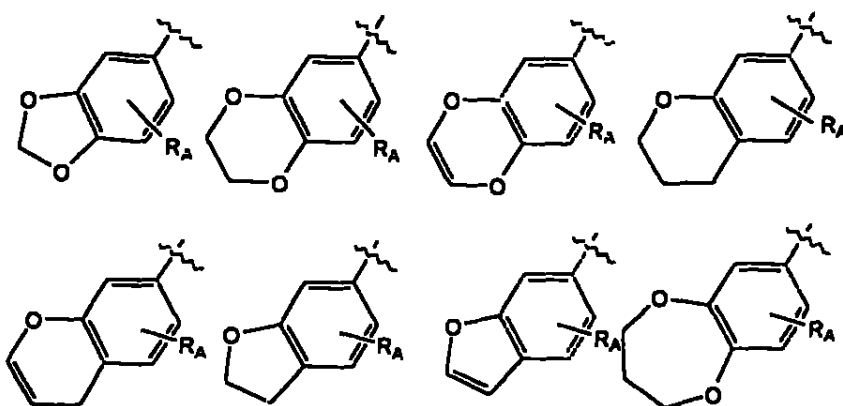
incluyen, pero no están limitados a sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio

La presente invención abarca también las prodrogas de los compuestos descritos

Ejemplos de grupos que contienen oxígeno bicíclico que tienen la fórmula



(R_A pueden indicarse también como R_B) incluyen los siguientes



Métodos de Tratamiento de Pacientes

La presente invención provee métodos para tratar pacientes que sufren de enfermedades o desordenes que involucran activación patológica de los receptores C5a. Dichas enfermedades y desordenes pueden incluir lo siguiente

Desordenes que pueden ser de naturaleza autoinmune y que son apropiados para el tratamiento de acuerdo con la presente invención incluyen por ejemplo artritis reumatoide, lupus eritematosus sistémico (y glomerulonefritis asociada), psoriasis, enfermedad de Crohn, vasculitis, síndrome de intestino irritable, dermatomiositis, esclerosis múltiple, asma bronquial, penfigo, penfigoide,

escleroderma, miastenia grave, estados hemolíticos y trombocitopenicos autoinmunes, síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis y hemorragias pulmonares asociadas), e inmunovascultis. Dichas condiciones inflamatorias y relacionadas incluyen neutropenia, sepsis, shock séptico, enfermedad de Alzheimer, apoplejia, inflamación asociada con quemaduras graves, lesiones pulmonares, infarto de miocardio, trombosis coronaria, oclusión vascular, reoclusión vascular post-quirúrgica, arterosclerosis, lesiones traumáticas del sistema nervioso central y enfermedad cardíaca isquémica, y lesiones de isquemia-reperfusión, así como también síndrome de ahogo respiratorio agudo (en adultos) (ARDS), síndrome sistémica de respuesta inflamatoria (SIRS), síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), rechazo al injerto de tejidos, y rechazo hiperagudo de órganos transplantados. Asimismo se incluyen las secuelas patológicas asociadas con diabetes melitus dependiente de insulina (que incluye retinopatía diabética), nefropatía de lupus, nefritis de Heyman, nefritis membranosa y otras formas de glomerulonefritis, respuestas de sensibilidad al contacto, e inflamación resultantes del contacto de la sangre con superficies artificiales que pueden causar la activación del complemento, tal como ocurre, por ejemplo, durante la circulación extracorporeal de la sangre (por ejemplo, durante hemodialisis o a través de una máquina cardíaco –pulmonar, por ejemplo, en asociación con cirugía vascular tal como injerto de bypass de arterias coronarias o reemplazo de válvulas cardíacas), tal como el síndrome de post-dialisis extracorporeal, o en asociación con el contacto con otras superficies de contenedores o vasos (por ejemplo, dispositivos de auxilio ventricular, máquinas artificiales para el corazón, entubado para transfusión, bolsas para almacenar sangre, plasmaferesis, plasmáferesis, y similares)

Los métodos de tratamiento de la invención incluyen en general la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o

mas compuestos de la invención Entre los pacientes apropiados se incluyen aquellos sujetos que sufren o que son susceptibles de sufrir (es decir, tratamiento profiláctico) un desorden o enfermedad identificados aquí Pacientes típicos para el tratamiento de acuerdo con la invención incluyen mamíferos, particularmente primates, especialmente seres humanos Otros sujetos apropiados incluyen animales domésticos que se tiene como mascota tales como perro, gatos, caballos, y similares, o un animal perteneciente al ganado, tal como vacunos, porcinos, ovinos y similares

Preparaciones Farmaceuticas

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral, típica, parenteral, por inhalación o por rocío o por vía rectal en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores, coadyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables La administración oral bajo la forma de una píldora, capsula, elixir, jarabe, pastilla, fisco o similares es particularmente preferida El término parenteral tal como se usa aquí incluye inyecciones y similares, tales como subcutáneas, intradérmicas intravasculares (por ejemplo, intravenosas), intramusculares, intraesternales, espinales, intratecales, y técnicas de inyección o infusión similares, prefiriéndose las inyecciones o infusiones subcutáneas, intramusculares e intravasculares Además, se provee una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable Pueden estar presentes uno o más compuestos de la invención en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o coadyuvantes no tóxicos farmacéuticamente aceptables y si se desea otros ingredientes activos Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención pueden tener una forma apropiada para uso oral, por ejemplo, tabletas, trocisco, pastillas,

suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o granulos, emulsiones, cápsulas blandas o duras o jarabes o elixires

Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier metodo conocido en el arte para la manufactura de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o mas agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes sabonzantes, agentes colorantes y agentes preservadores para proveer preparaciones farmaceuticas elegantes y sabrosas Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezclas con excipientes no toxicos farmacéuticamente aceptables que son apropiados para la manufactura de tabletas Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio, agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidon de maiz, o ácido alginico, agentes aglutinantes, pro ejemplo almidon, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, acido estearico o talco Las tabletas pueden estar sin revestimiento o pueden estar recubiertas mediante tecnicas conocidas para demorar la desintegracion y absorcion en el tracto gastrointestinal y proveer de esta manera una accion sostenida por un periodo de tiempo mas largo Por ejemplo, puede emplearse un material de liberacion demorada tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicenilo

Las formulaciones para uso oral pueden estar tambien presentes en forma de capsulas de gelatina dura en las cuales el ingrediente activo se mezcla con un diluyente solido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolin, o en forma de capsulas de gelatina blanda en las cuales en ingrediente activo se mezcla con agua o en un medio oleoso, por ejemplo aceite de mani, parafina liquida o aceite de oliva

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes apropiados para la manufactura de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes para suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto, y goma acacia, agentes dispersantes o humectantes que son naturales tales como fosfatidas, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilén sorbitol, o los productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilén sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más preservadores por ejemplo etilo, o p-hidroxibenzoato de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sucrosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión de los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de araquida, aceite de oliva, aceite de sesamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los que se indican más adelante, y los agentes saborizantes pueden agregarse para proveer preparaciones orales sabrosas. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos o gránulos dispersables apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proviene del ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante humectante, un agente para suspensión y uno o más preservadores. Agentes apropiados dispersantes humectantes y agentes suspendedores son los que se ejemplifican mediante aquellos que han sido ya mencionados. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tener también la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquida, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de las mismas. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma acacia o goma tragacanto, fosfatidas naturales por ejemplo arila de soja, lecitina y esteroides, o esteroides parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhidridos, por ejemplo monoleato de sorbitan, y productos de condensación de dichos esteroides parciales con ácido de etileno, por ejemplo monoleato de polioxietilén sorbitan. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes saborizantes, por ejemplo glicerol, propilén glicol, sorbitol o sucrosa. Dichas formulaciones, pueden contener también un emulgente, un preservador y un saborizante y agentes colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden tener la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con las técnicas conocidas en el arte usando agentes dispersantes humectantes apropiados y agentes de suspensión que han sido mencionados más arriba. Las preparaciones inyectables estériles pueden ser también soluciones o suspensiones inyectables estériles en un solvente o diluyente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-

butanodiol Entre los vehiculos y solventes aceptables que pueden emplearse, están el agua, la solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites esteriles, fijadores tales como un solvente o un medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite blando fijo puede emplearse incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, son útiles los ácidos grasos tales como ácido oleico para la preparación de inyectables.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también en forma de supositorios por ejemplo, para la administración rectal de la droga. Estas composiciones pueden prepararse mezclando la droga con un excipiente no irritativo apropiado que es sólido a las temperaturas ordinarias pero que es líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se funde en el recto para liberar la droga. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilén glicoles.

Los compuestos de la invención pueden administrarse parenteralmente, preferiblemente en un medio estéril no tóxico, libre de pirogeno. La droga, dependiendo del vehículo y de la concentración usada, puede estar en suspensión o disuelta en el vehículo. Ventajosamente, pueden disolverse en el vehículo coadyuvantes tales como anestésicos locales, preservadores y agentes reguladores de pH.

Los niveles de dosificación del orden de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento o prevención de las condiciones que involucran la actividad patogénica C5a, particularmente aquellos desórdenes enumerados en la sección "antecedentes de la invención" (aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 7g por paciente por día). La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular.

Las formas de unidad de dosificación generalmente contendrán entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo

La frecuencia de dosis puede variar también dependiendo del compuesto usado y de la enfermedad particular tratada. Sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de los desórdenes, un régimen de dosificación de 4 veces por día, tres veces por día, o menos es preferible, siendo particularmente preferido un régimen de dosificación de una vez por día o 2 veces por día

Sin embargo se comprenderá que el nivel de dosis específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud en general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y el régimen de excreción, la combinación de drogas (es decir, si se administra otras drogas al paciente), la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia y otros factores que incluyen la opinión del médico de cabecera

Los compuestos preferidos de la invención tendrán propiedades farmacológicas favorables. Dichas propiedades incluirán, pero no están limitadas a la biodisponibilidad (por ejemplo, biodisponibilidad oral, preferiblemente suficientemente elevada para permitir la administración oral de dosis de menos de 2 gramos, preferiblemente de menos de o igual a un gramo), baja toxicidad, baja adhesión a la proteína del suero y vidas medias *in vitro* e *in vivo* deseables. La distribución en el cuerpo a los sitios de actividad complementaria también es deseable, por ejemplo, los compuestos usados para tratar los desórdenes del CNS penetrarán preferiblemente la barrera de sangre cerebral, aunque se prefieren bajos niveles de compuestos para el cerebro en el uso para el tratamiento de desórdenes periféricos

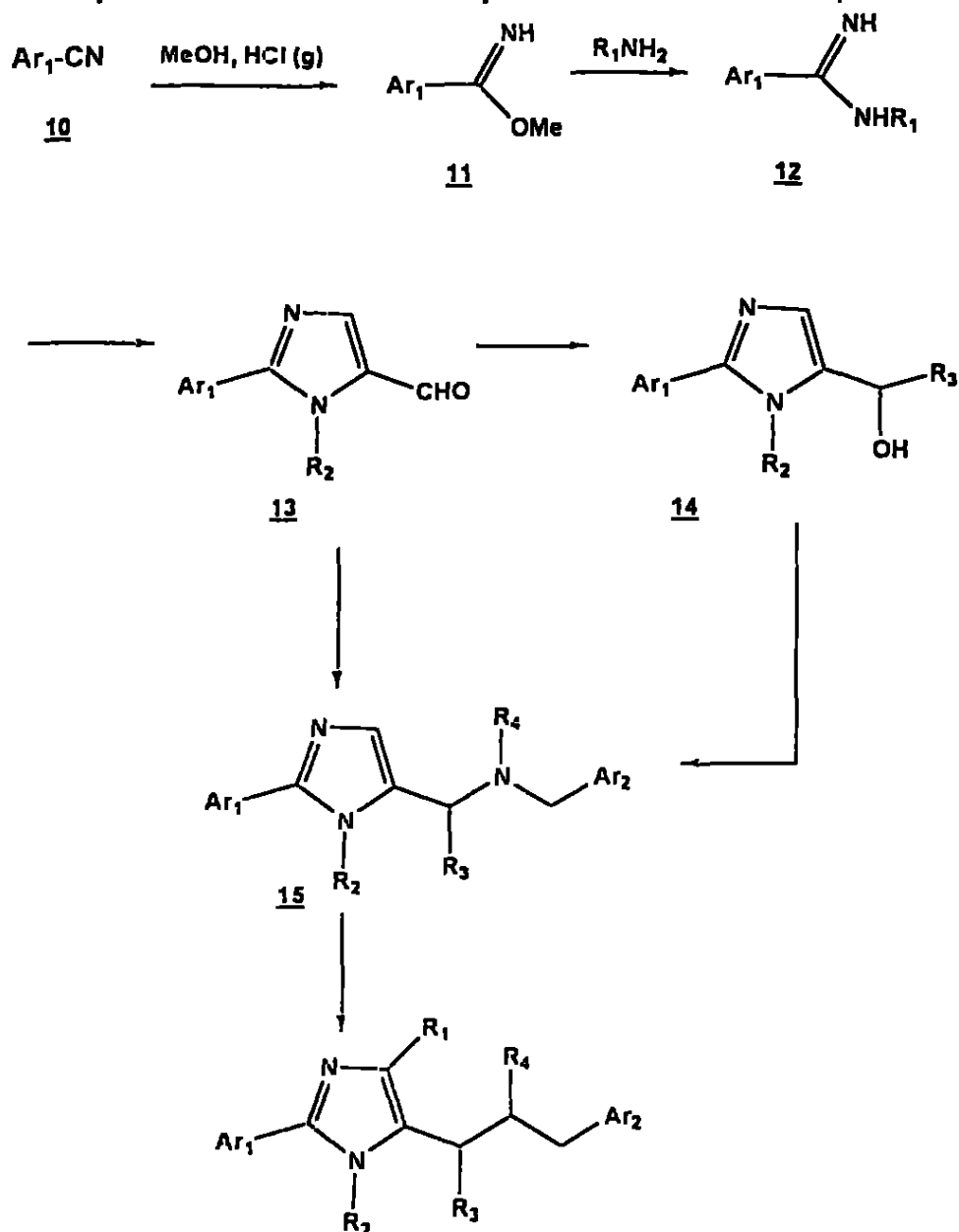
Pueden usarse ensayos para predecir estas propiedades farmacológicas deseables. Los ensayos que se usan para predecir la biodisponibilidad, incluyen el transporte a través de las mono capas de células intestinales humanas incluyendo mono capas de células Caco-2. La toxicidad para los hepatocitos cultivados puede usarse para predecir la toxicidad del compuesto. La penetración de la barrera de sangre cerebral de un compuesto en los seres humanos puede predecirse a partir de los niveles de compuesto en el cerebro en animales de laboratorio a los que se les administró el compuesto por vía intravenosa.

La adhesión a la proteína del suero puede predecirse mediante ensayos de adhesión a albumina. Dichos ensayos han sido descritos en una revisión de Oravcova, et al (Journal of Chromatography B (1996) volume 677, pages 1-27).

La vida media del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación requerida para una administración eficaz del compuesto. Las vidas medias *in vitro* de los compuestos pueden pronosticarse, por ejemplo, a partir de ensayos de vidas medias microsomales tal como ha sido descrito por Kuhnz and Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volume 26, pages 1120-1127).

Preparación de compuestos

Los métodos representativos para preparar los compuestos de la invención se muestran en los Esquemas siguientes. Los esquemas 1 y 2 muestran la preparación de los compuestos de arilimidazol. El esquema 1 ilustra la preparación de los compuestos de arilimidazol en los cuales R_3 es hidrógeno o halógeno. El esquema 2 representa la preparación de compuestos de arilimidazol en los cuales R_3 es alquilo. Dentro de los esquemas 1 y 2, las variables Ar_1 , Ar_2 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen tal como se muestra para la fórmula I.

Esquema 1 Síntesis de 1-Alquil-2-aryl-5-aminometilimidazoles

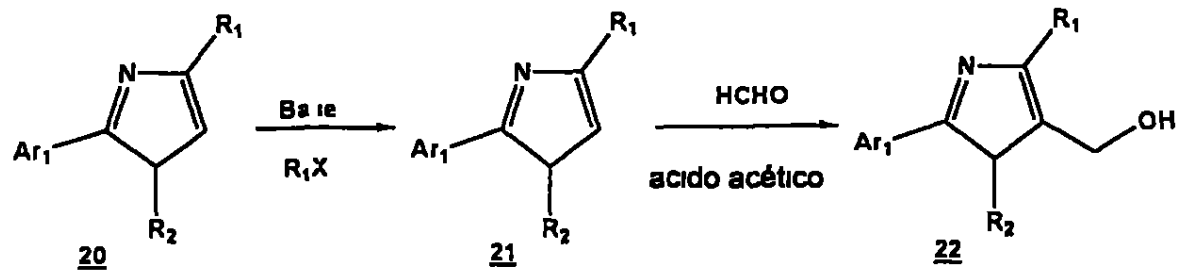
Tal como se muestra en el Esquema 1, un arilnitrilo **10** apropiadamente sustituido se convierte al imidato **11** a través del tratamiento con gas cloruro de hidrogeno en metanol seguido de subsiguiente tratamiento con una base para liberar la base libre. Se prepara la amidina **12** a partir de **11** mediante tratamiento con una amina primaria. Se prepara 2-aryl-4-imidazolecarboxaldehyde **13** a partir de **12** mediante uno de varios metodos descritos en la literatura quimica por

ejemplo, por tratamiento con 2-bromo-3-isopropoxiacroleína en presencia de una base Ver, por ejemplo, J Org Chem , 62 8449 (Shilcrat et al, 1997)

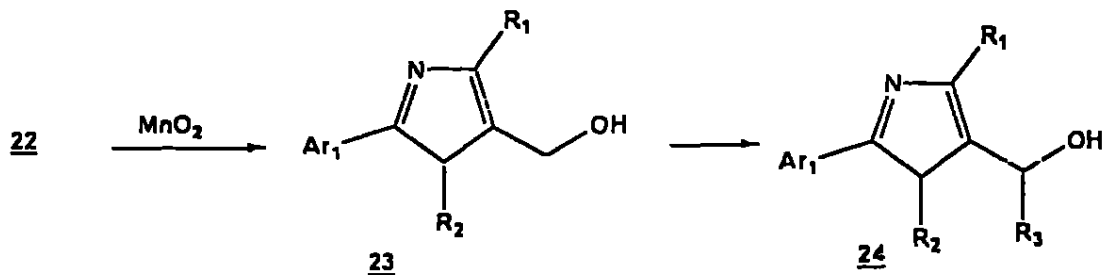
El aldehído 13 puede ser luego transformado a hidroximetilimidazol 14 por reducción (para los casos en los que R_4 es hidrógeno) o por tratamiento con el organometálico apropiado (para los casos en los que R_4 es alquilo C1-C6) El grupo hidroxilo de 14 se convierte a un halógeno o a un grupo saliente de éster de sulfonato El tratamiento de este intermediario con una amina secundaria apropiada en presencia de una base provee el 2-*aril*-4-aminometilimidazol 15 Alternativamente, la funcionalidad aminoalquilo de 15 puede elaborarse por etapas secuenciales de aminación-acilación-reducción En situaciones en las cuales R_3 es un halógeno, puede prepararse a partir de 15 ($R_3=H$) por tratamiento con el halógeno molecular, un halosuccinimida o similares

Tal como se muestra en el Esquema 2, un 2-*aril*-4-alquilimidazol apropiadamente sustituido 20 puede ser N-alquilado por tratamiento con la base tal como hidruro de sodio y un haluro de alquilo o un éster de alquilsulfonato para proveer el imidazol trisustituido 21 La hidroximetilación de 21 bajo las condiciones de la reacción de Mannich provee hidroximetilimidazol 22 En los ejemplos en los cuales R_3 es alquilo, el derivado hidroximetilo 24 se prepara a partir de 22 por oxidación al aldehído 23 y por subsiguiente tratamiento con un reactivo organometálico apropiado tal como alquil litio o reactivo de Grignard La conversión de 22 o 24 a los dos 2-*aril*-5-aminoetilimidazoles deseados se lleva a cabo por conversión del hidroximetilo a un halógeno o a un grupo saliente de éster sulfonato seguido de tratamiento con una amina secundaria Alternativamente, la funcionalidad amino alquilo del producto de 2-*aril*-5-aminometilimidazol puede elaborarse mediante etapas secuenciales de aminación-acilación-reducción

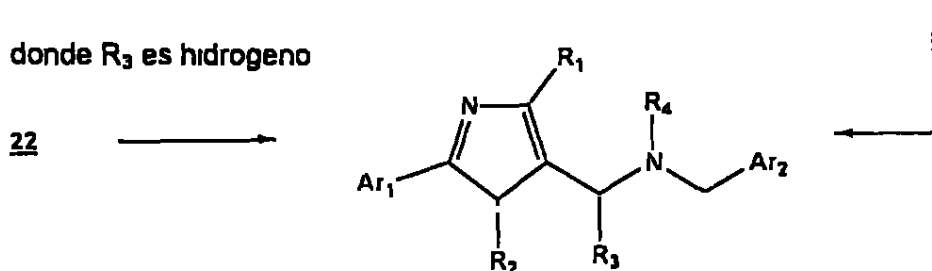
Esquema 2 Síntesis de 2-Arilimidazoles



donde R₃ es alquilo



donde R₃ es hidrogeno

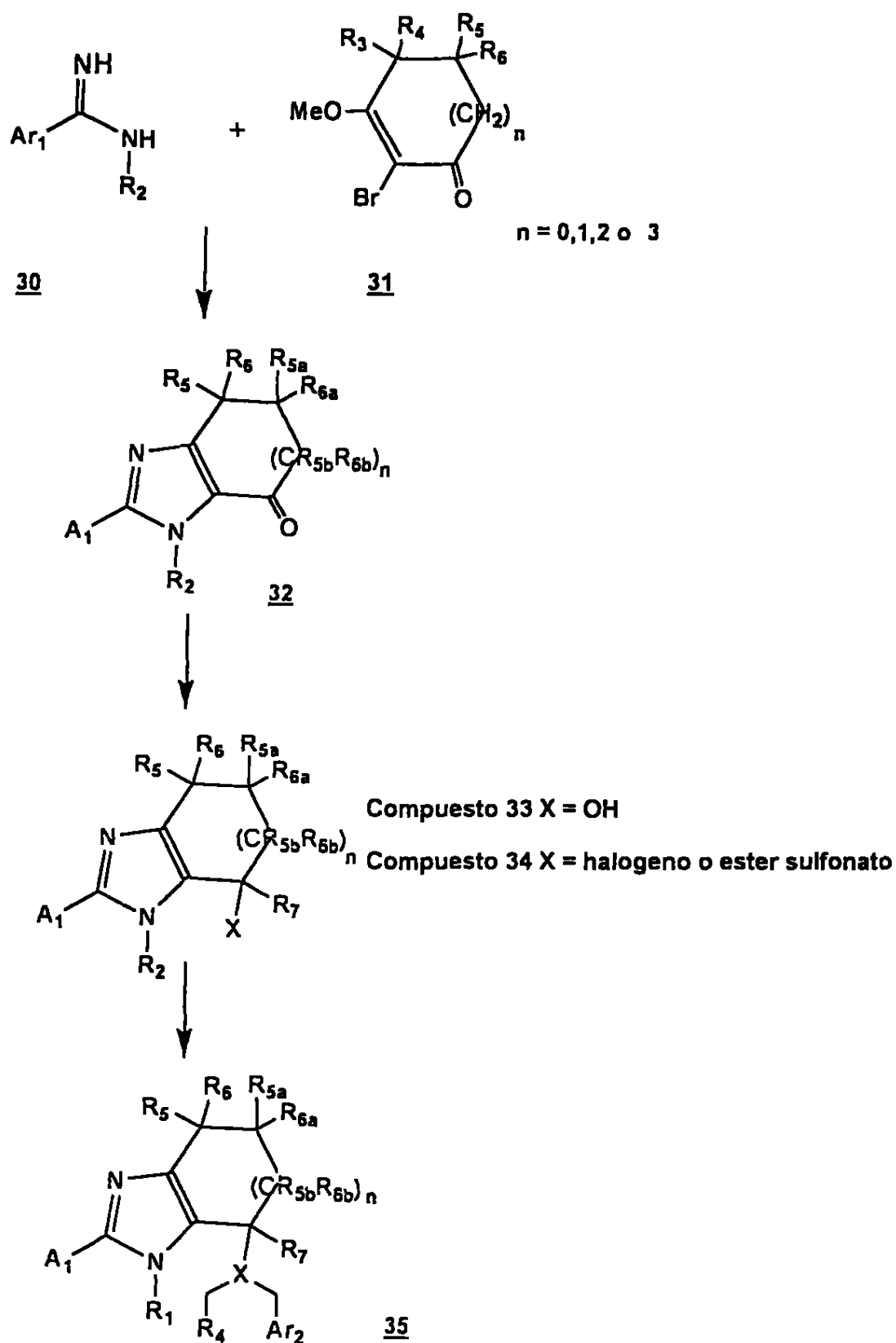


Los 2-aryl-4-alkylimidazoles 20 pueden prepararse por los métodos descritos en la literatura química, por ejemplo, a través de la condensación de una arilamidina con un halometilo o hidroximetilo cetona

Cicloalquilimidazoles

Una ilustración de la preparación de los compuestos de Cicloalquilimidazol de la presente invención se da en el Esquema 3. Dentro del Esquema 3, las variables n, Ar₁, Ar₂, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ han sido definidas previamente

Esquema 3 Preparación de Cicloalquilimidazoles



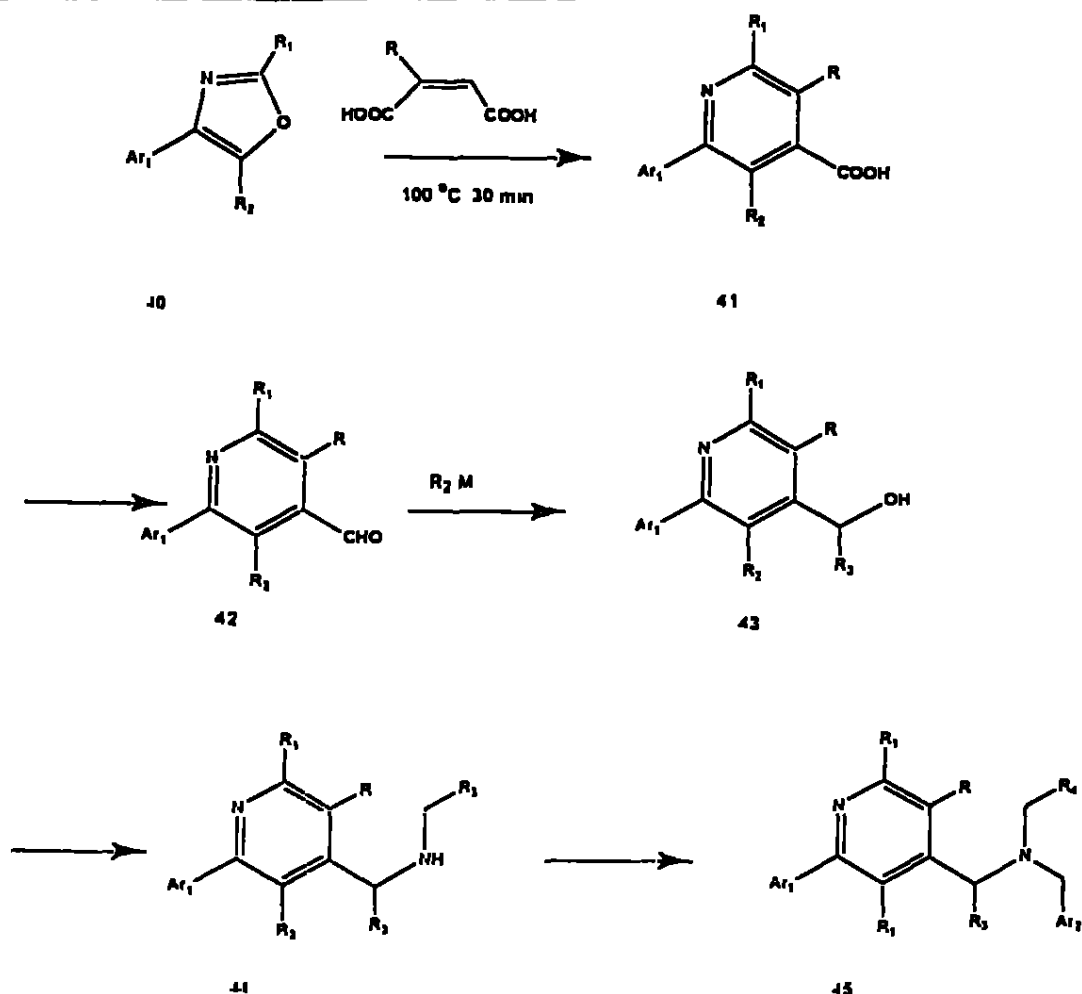
Tal como se muestra en el Esquema 3, una arilamidina apropiadamente substituida 30 se condensa con una 2-halo-3-alcóxienona apropiadamente substituida 31 para obtener un 2-aril-4,5-cicloalquilimidazol 32. La funcionalidad cetona de 32 puede reducirse ($R_7 = H$) o bien puede tratarse con el compuesto organometálico apropiado (para los casos en los cuales R_7 es alquilo) para obtener el alcohol cíclico 33. Los compuestos de la fórmula general 34 pueden prepararse a partir de 33 mediante uno de varios métodos descritos en la literatura química, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de tionilo o por tratamiento con un cloruro de alquilo o arilsulfonilo en presencia de base.

Los compuestos de fórmula 34 pueden ser luego transformados a los compuestos de la fórmula general 35 por tratamiento directo con la amina secundaria apropiada. Alternativamente, la funcionalidad de X de 34 puede transformarse a una amina terciaria en etapas. En este caso, 34 se trataría con una amina primaria para proveer una amina secundaria intermedia. Esta, puede a su vez, alquilarse para dar los compuestos cicloalquilimidazol de la invención.

Piridinas

Una ilustración de la preparación de los compuestos de Piridina de la presente invención se da en el Esquema 4. Los expertos en la materia reconocerán que los materiales de partida pueden variarse y que pueden emplearse etapas adicionales para producir los compuestos abarcados por la presente invención. Dentro del Esquema 4, las variables Ar_1 , Ar_2 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen tal como han sido descritas previamente.

Esquema 4 Preparacion de aril piridinas



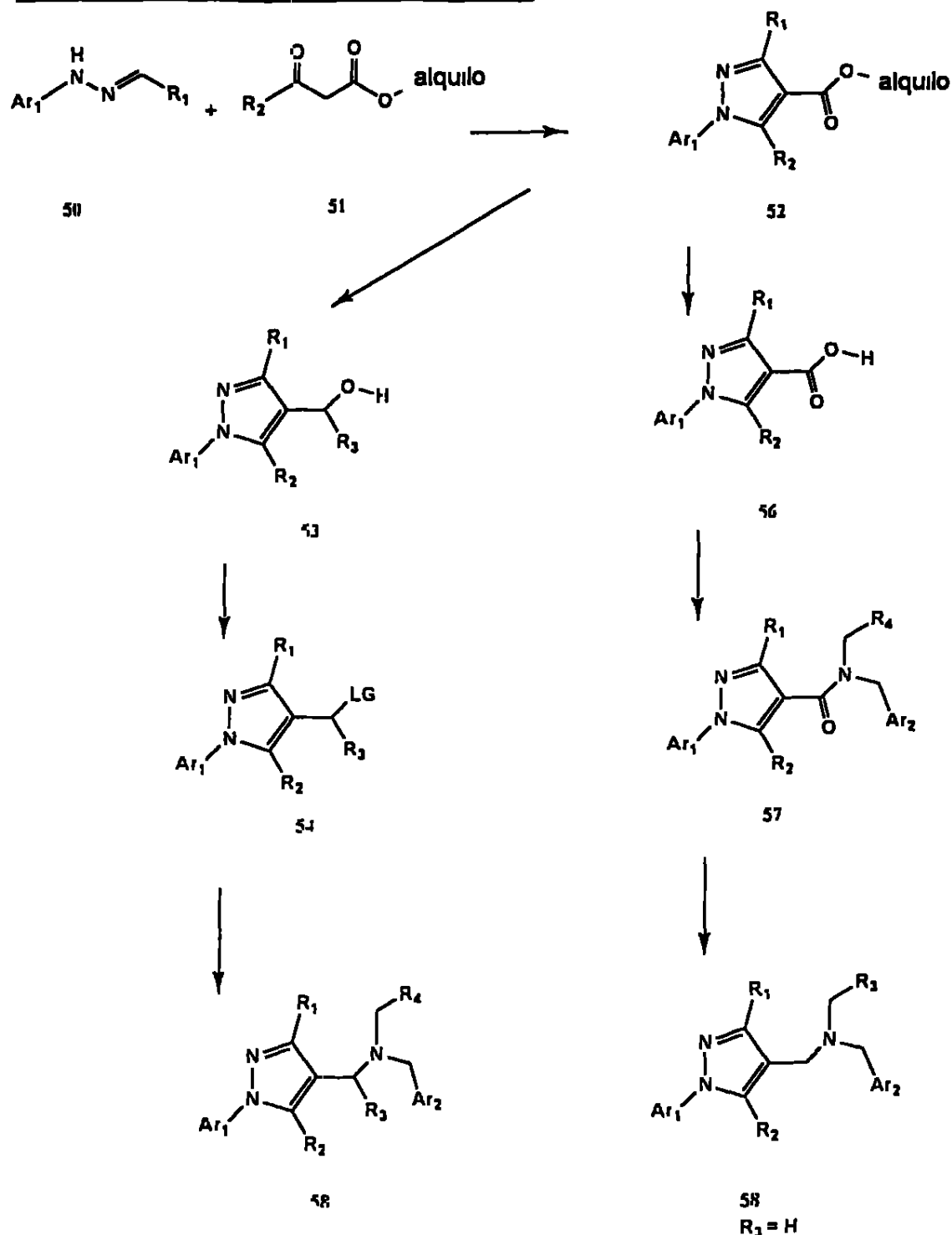
Tal como se muestra en el Esquema 4, un 4-feniloxazol apropiadamente sustituido 40 se condensa con un acido maleico apropiadamente sustituido para obtener un acido 2-fenilisonicotinico 41. La funcionalidad de acido carboxilico de 41 puede reducirse directamente al alcohol primario (43, R₃ = H) o puede convertirse mediante metodos conocidos en el arte a un aldehido intermediario 42 y puede subsiguientemente tratarse con priato el organometalico apropiado (para los casos en los que R₃ es alquilo) para dar un alcohol secundario 43. Los compuestos de la formula general 44 pueden prepararse a partir de 43 mediante uno de varios metodos descritos en la literatura quimica, por ejemplo, por tratamiento inicial con cloruro de tionilo o con un cloruro de alquilo o arilsulfonilo en presencia de una base seguido de condensacion subsiguiente con una amina

primaria Los compuestos de la fórmula 44 pueden transformarse a los compuestos de la fórmula 45 por tratamiento directo con el agente alquilante apropiado o alternativamente por alquilacion reductiva Alternativamente, la funcionalidad de amina terciaria de la fórmula 45 puede realizarse directamente a partir de los compuestos de la formula 43 por tratamiento inicial con cloruro de tionilo o con un cloruro de alquilo anilsulfonilo en presencia de una base seguido de condensacion subsiguiente con una amina secundaria

Pirazoles

Una ilustracion de la preparacion de los compuestos de anilpirazol de la presente invencion se da en el Esquema 5 Dentro del Esquema 5, las variables Ar₁, Ar₂, R₁, R₂, R₃ y R₄ son tal como se han sido definido previamente

Esquema 5 Preparación de anipirazoles

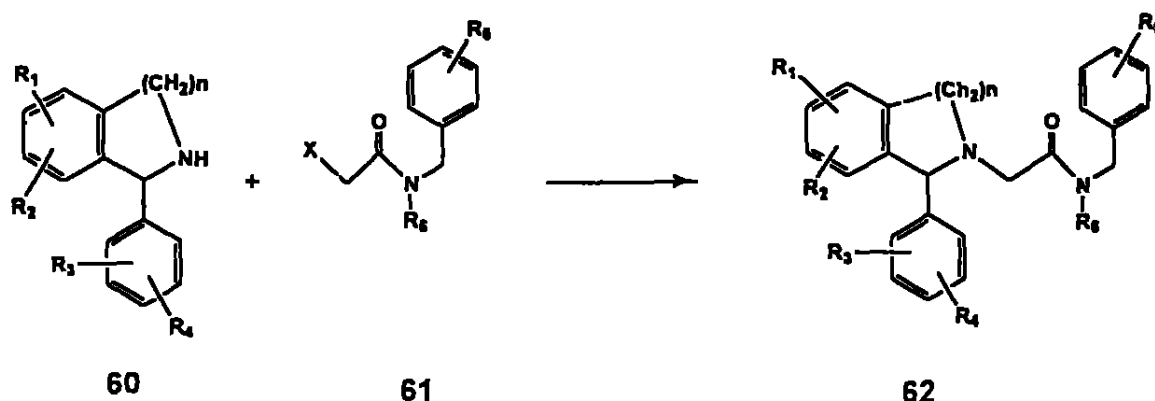


Tal como se muestra en el Esquema 5, un aducto de fenilhidrazina apropiadamente sustituido 50 se condensa con una α -cetoester apropiadamente sustituido 51, en presencia de un acido Lewis, preferiblemente ZnCl_2 , con

calentamiento a 50 – 200°C, preferiblemente a 125°C para proveer un ester de 1-fenilpirazol 52. La funcionalidad de ácido carboxílico de 52 puede reducirse directamente al alcohol primario (53, $R_3 = H$) o puede convertirse por métodos conocidos en el arte a un aldehído intermedio y puede tratarse subsiguientemente con el organometálico apropiado (para los casos en los que R_3 es alquilo) para dar un alcohol secundario 53. Los compuestos de la fórmula general 54, donde LG representa un grupo saliente, pueden prepararse a partir de 53 mediante uno de varios métodos descritos en la literatura química, por ejemplo, por tratamiento inicial con cloruro de tionilo o con un cloruro de alquilo o arilsulfonilo en presencia de una base, seguido de subsiguiente condensación con una amina primaria. Los compuestos de la fórmula 54 pueden transformarse luego en los compuestos de fórmula 58 por tratamiento secuencial con la amina primaria apropiada seguido de alquilación directa o de alquilación reductiva de la amina secundaria intermedia. Alternativamente, la funcionalidad de amina terciaria de la fórmula 58 puede realizarse directamente a partir de los compuestos de fórmula 53 por tratamiento inicial con cloruro de tionilo o con un cloruro de alquilo o arilsulfonilo en presencia de una base seguido de subsiguiente condensación con una amina secundaria.

Una vía alternativa para la preparación de los compuestos de fórmula 58 a partir del ester de 1-fenilpirazol 52 puede realizarse por hidrólisis de 52 a un ácido carboxílico de la estructura general 56 seguido de formación de amida para proveer 57 y, finalmente, reducir la funcionalidad amida a la amina terciaria de 58 ($R_3 = H$).

Esquema 6 Preparación de 2-(1-aryl-1,2,3,4-tetrahidroiso quinolin-2-il) acetamidas y bicíclicos y otros tamaños de anillo (n= 0, 1, 2, 3, etc)

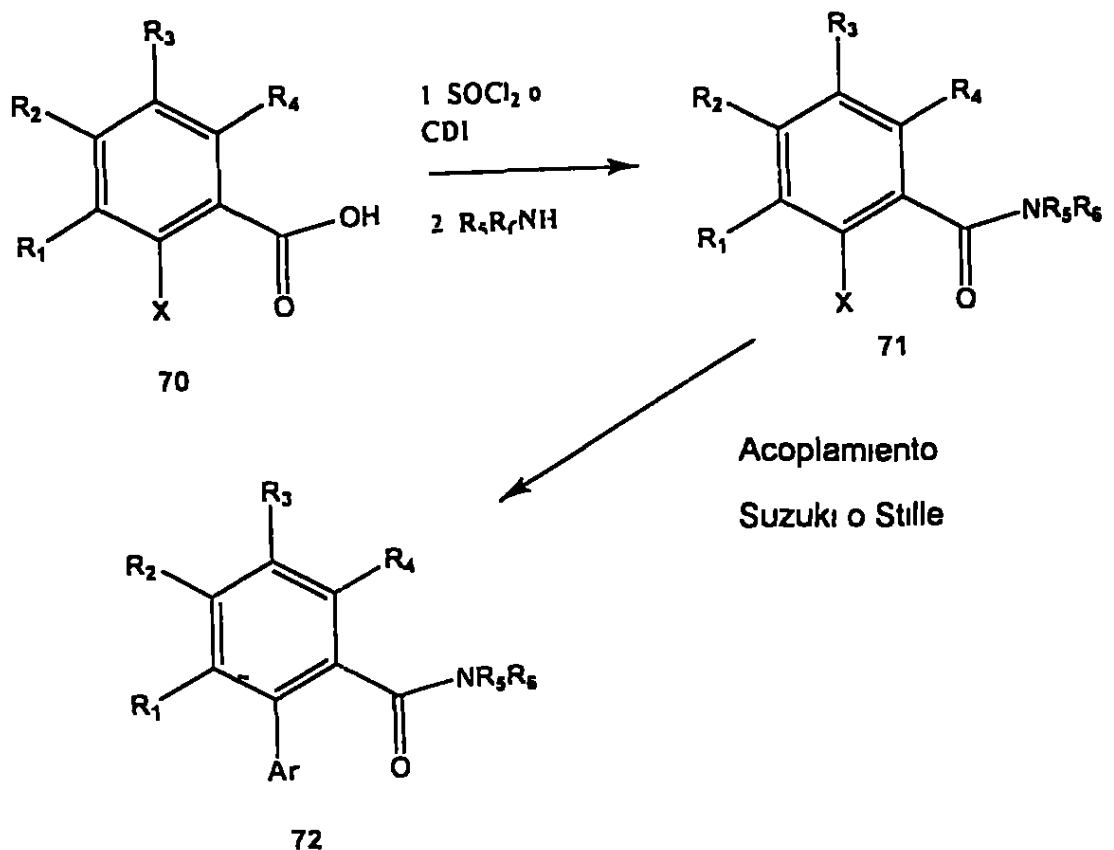


Las 2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il) acetamidas de la formula general 62 de la presente invencion pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos graficamente en el esquema 6, en los cuales un compuesto de la Formula general 60, preparada de acuerdo con los procedimientos de la literatura (por ejemplo Sucully, Frank E, Jr, Schalager, John J Synthesis de dihidroisoquinolinas y tetrahidroisoquinolinas 1-substituidas Heterocycles (1982), 19(4), 653-6 o Shinohara, Tatsumi, Takeda, Akira, Toda, Jun, Terasawa, Noriyo, Sano, Takehiro Una sintesis altamente eficiente de las 1-metil-, 1-bencil-, y 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas mediante reaccion de Pummeres modificada Heterocycles (1997), 46 555-566) se combina (en un solvente apropiado en presencia de una base organica o inorganica) con un derivado acetamida apropiadamente substituido que posee un grupo saliente X en su posicion 2 Por ejemplo X puede ser halogeno, alquilo o sulfonato de anilo, o puede ser polifluoralquilsulfonato Las acetamidas de las Formula general 61 pueden prepararse a traves de condensacion de la amina secundaria apropiada con un haluro de 2-haloacetilo (tal como cloruro de 2-cloroacetilo), en presencia de una base Alternativamente pueden prepararse las acetamidas de la formula

general 61 por condensación de la amina secundaria apropiada con ácido 2-(alquilsulfoniléster) acético o ácido 2-(anisulfoniléster) acético en presencia de una agente acoplante tal como CDI o similares

Dentro del Esquema 6, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 pueden ser iguales o diferentes y se eligen entre hidrogeno, halogeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxi, trifluormetilo, trifluormetoxilo, ciano, nitro, hidroxi, carbonilo ($COOH$), aminocarbonilo ($CONH_2$), mono o dialquilaminocarbonilo, sulfonamido, mono o dialquilsulfonamido, amino, mono- o dialquilamino, aceto, acetoxi o 3,4-metilendioxi o etilendioxi. El termino n se refiere a un numero entero de 1 a 3. R_6 puede ser una cadena alquilo C_1-C_9 recta o ramificada, bencilo (substituido o no substituido), feniletilo (substituido o no substituido), fenilpropilo (substituido o no substituido), o puede ser cicloalquilo fusionado con un grupo aromatico tal como 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1- o 2- indanilo o suberanilo

Esquema 7 Preparación de Orto Bianlamidas



La preparacion de las orto biamidas de la presente invencion puede llevarse a cabo a través de una serie de transformaciones quimicas similares a las que se exhiben gráficamente en el Esquema 7. Un individuo experto en la materia puede efectuar modificaciones de una o varias de las etapas de sintesis aqui descritas sin apartarse significativamente del esquema de sintesis general.

Por lo tanto, tal como se muestra, la via de sintesis comienza con un acido benzoico de la estructura general 70 que posee un grupo X en posicion orto. Este grupo X puede ser yodo, bromo, cloro, ester de sulfonato o ester de polifluoralquilsulfonato. El ácido benzoico puede estar tambien substituido con hasta cuatro substituyentes independientemente elegido representado por las variables R₁-R₄. Ejemplos de substituyentes apropiados incluyen hidrogeno, cloro, fluor, ciano, alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, trifluormetilo, trifluormetoxi, nitro, amino, mono o dialquil amino, sulfonamido, mono o dialquilsulfonamido, alquiltio por ejemplo metiltiol, sulfóxido de alquilo, alquilsulfona, acetilo, acetoxi, alcoxicarbonilo (COOalquilo) o dialquilaminocarbonilo (CON[alquilo]₂). Adicionalmente, pueden tomarse conjuntamente dos grupos adyacentes (por ejemplo, R₁ y R₂, o R₂ y R₃ o R₃ y R₄) con una cadena de desde 3 a 5 carbonos metileno para formar el anillo alquilo de cinco a siete carbonos fusionado con la porcion de acido benzoico. Adicionalmente, pueden tomarse conjuntamente dos grupos adyacentes (por ejemplo R₁ y R₂, o R₂ y R₃ o R₃ y R₄) con una cadena alquiloxi, por ejemplo (OCH₂O o OCH₂CH₂O para formar una porcion que contiene oxigeno (en este ejemplo metilendioxi o etilendioxi, respectivamente) fusionado con el acido benzoico.

Este acido benzoico es luego activado por conversion a un cloruro acido, con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o similares. Alternativamente, puede activarse por tratamiento con carbonildiimidazol o con agente similar. El acido

benzoico activado se trata luego con una amina secundaria apropiada en presencia de una base para proveer una amida terciaria que tiene la estructura general 71

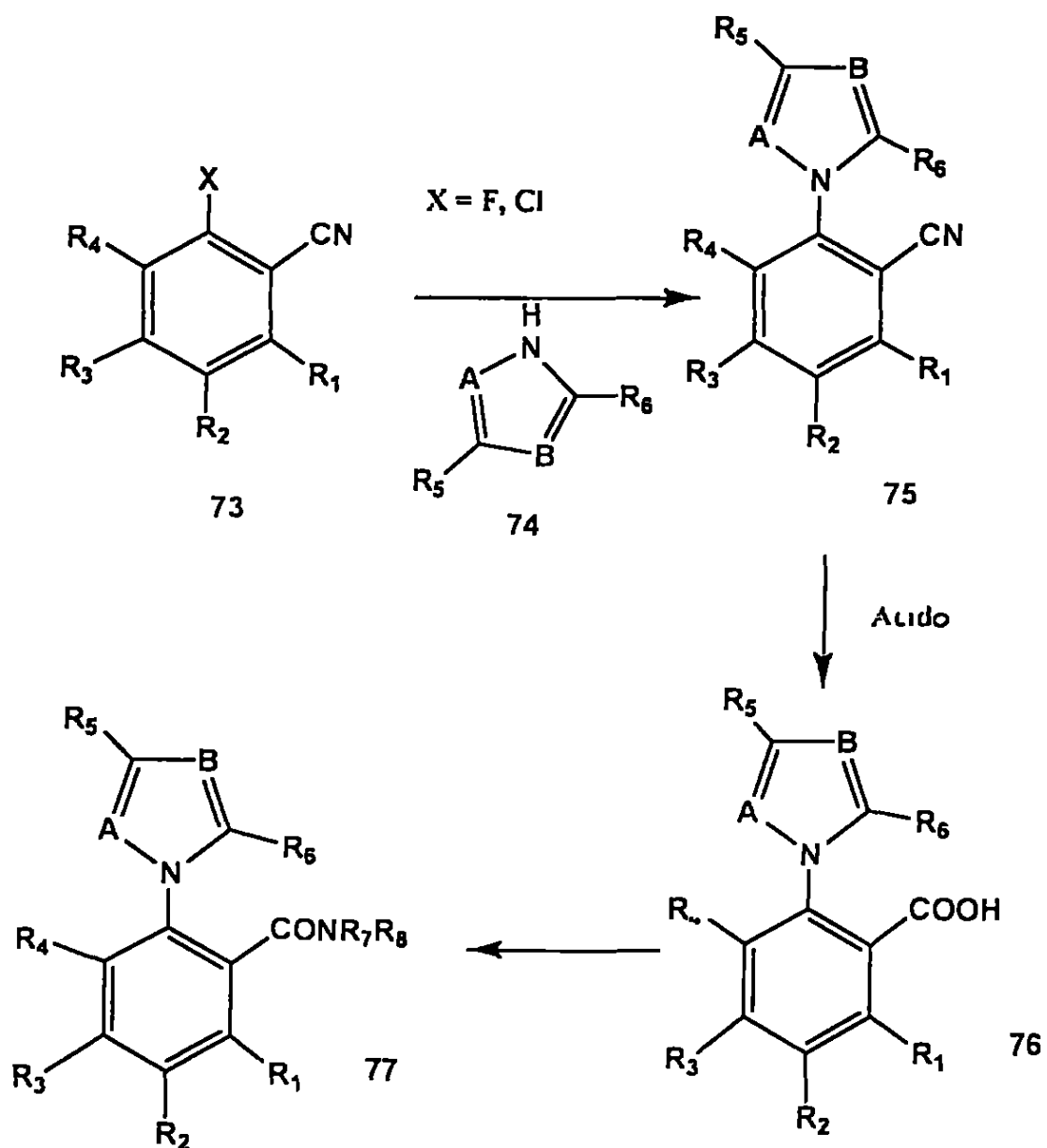
La amida 71 se convierte luego a la estructura biano 72 a través del uso de reacciones de acoplamiento de anillo conocidas en la literatura química. Ejemplos de dichas reacciones son la reacción de Stille donde se acopla un reactivo de ariltrialquil estaño con un anillo apropiado en presencia con un catalizador tal como paladio o níquel, o una reacción de Suzuki donde se acopla un ácido arilborónico con un anillo apropiado en presencia de níquel o un catalizador de paladio en presencia de base.

El grupo "Ar" de la estructura General 72 puede ser un fenilo que puede estar substituido con hasta cinco substituyentes adicionales independientemente elegidos, por ejemplo, hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, trifluorometilo, trifluormetoxi, nitro, amino, mono o dialquil amino, sulfonamido, mono o dialquilsulfonamino, alquiltio por ejemplo metiltio, sulfoxido de alquilo, alquilsulfona, acetilo, acetoxi, hidroxycarbonilo (COOH), alcoxycarbonilo (COOalquilo), aminocarbonilo (CONH₂), monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo (CON[alquilo]₂), metilendioxi o etilendioxi.

El Ar de la Estructura General 72 puede representar también un grupo heteroanillo tal como 1- o 2- tienilo o 1- o 2- furanilo. Dicho grupo heteroanillo que puede estar adicionalmente substituido con uno hasta tres substituyentes independientemente elegidos, tales como hidrógeno, halógeno, ciano, un alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, alcoxi C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, trifluorometilo, trifluormetoxi, dialquil amino, sulfonamido, mono o dialquilsulfonamino, alquiltio por ejemplo metiltio, sulfoxido de alquilo, alquilsulfona, acetilo, acetoxi, hidroxycarbonilo (COOH), alcoxycarbonilo

(COOalquilo), aminocarbonilo (CONH₂), monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo (CON[alquilo]₂, metilendioxo o etilendioxi

Esquema 8 Preparación General de Azaanl benzamidas



La preparacion de 2-imidazolilo, 2-pirazolilo y 2-(1,2,4)-triazolilo benzamidas comienza con un derivado benzonitrilo apropiadamente substituido que tiene un grupo saliente X en posición orto para la funcionalidad de ácido carboxílico. Mas comunmente este grupo seria un grupo fluoro o cloro. Este benzonitrilo puede estar adicionalmente substituido u opcionalmente substituido con hasta 4 substituyentes (R_1 - R_4) que pueden ser iguales o diferentes (ejemplos de dichos substituyentes son hidrogeno, halogeno, ciano, alquilo C_1 - C_6 de cadena recta o ramificada, alcoxi C_1 - C_6 de cadena recta o ramificada, trifluormetilo, trifluormetoxi, nitro, amino, mono o dialquilamino, sulfonamido, mono o dialquilsulfonamido, metililo, sulfoxido de alquilo, alquilsulfona, acetilo, acetoxi, alcoxicarbonilo ($COOAlquilo$) o dialquilaminocarbonilo ($CON[alquilo]_2$).

El benzonitrilo 73 se mezcla con el azaheterociclo 74 (en el cual A y B pueden ser nitrogeno o carbono con la condicion de que A y B juntos no pueden ser carbono. R_5 y R_6 pueden ser igual que aquellos grupos descriptos para R_1 - R_4). Esta condensacion puede llevarse a cabo en un sistema de fase unica en un solvente y base apropiados, o en una manera de dos fases usando un catalizador de transferencia de fase.

El 2-azaheterociclicobenzonitrilo 75 es el hidrolizado para el correspondiente acido benzoico 76 a traves de medios comunes conocidos en la literatura quimica, por ejemplo acido mineral.

El acido benzoico 76 es luego activado a traves de cloruro de tionilo, CDI u otros medios conocidos en la literatura quimica y se condensa con una amina secundaria apropiadamente substituida para obtener los productos finales deseados 77.

EJEMPLOS

Los metodos generales que se dan en los Esquemas 1 a 8 anteriores para la preparacion de los compuestos de la presente invención se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Especificamente, los metodos que se dan en los Esquemas 1 y 2 para la preparación de los aril imidazoles se ilustran mediante los Ejemplos 1-4, que se muestran a continuación. Un ejemplo del método que se muestra en el Esquema 3 para la preparacion de cicloalquilimidazoles se da en el Ejemplo 5, y el ejemplos del metodo mostrado en el Esquema 4 para la preparacion de aril piridinas se da en el Ejemplo 6, y un ejemplo del método que se muestra en el Esquema 5 para la preparacion de arilpirazoles se da en el ejemplo 7. El metodo que se muestra en el Esquema 6 para las preparaciones de 2-(1-aril-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)acetamidas se ilustra adicionalmente en el Ejemplo 8. Los metodos que se muestran en los Esquemas 7 y 8 para la preparacion de ortobiarilamidas y azaarilamidas, respectivamente, se ejemplifican en los Ejemplos 9 y 10. A menos que se especifique lo contrario todos los materiales de partida y reactivos son de calidad comercial standard, y se usan sin purificacion adicional, o pueden ser facilmente preparados a partir de dichos materiales por metodos rutinarios. Los expertos en la materia de sintesis organica podran reconocer que los materiales de partida y las condiciones de reaccion pueden variarse a fin de lograr el producto final deseado.

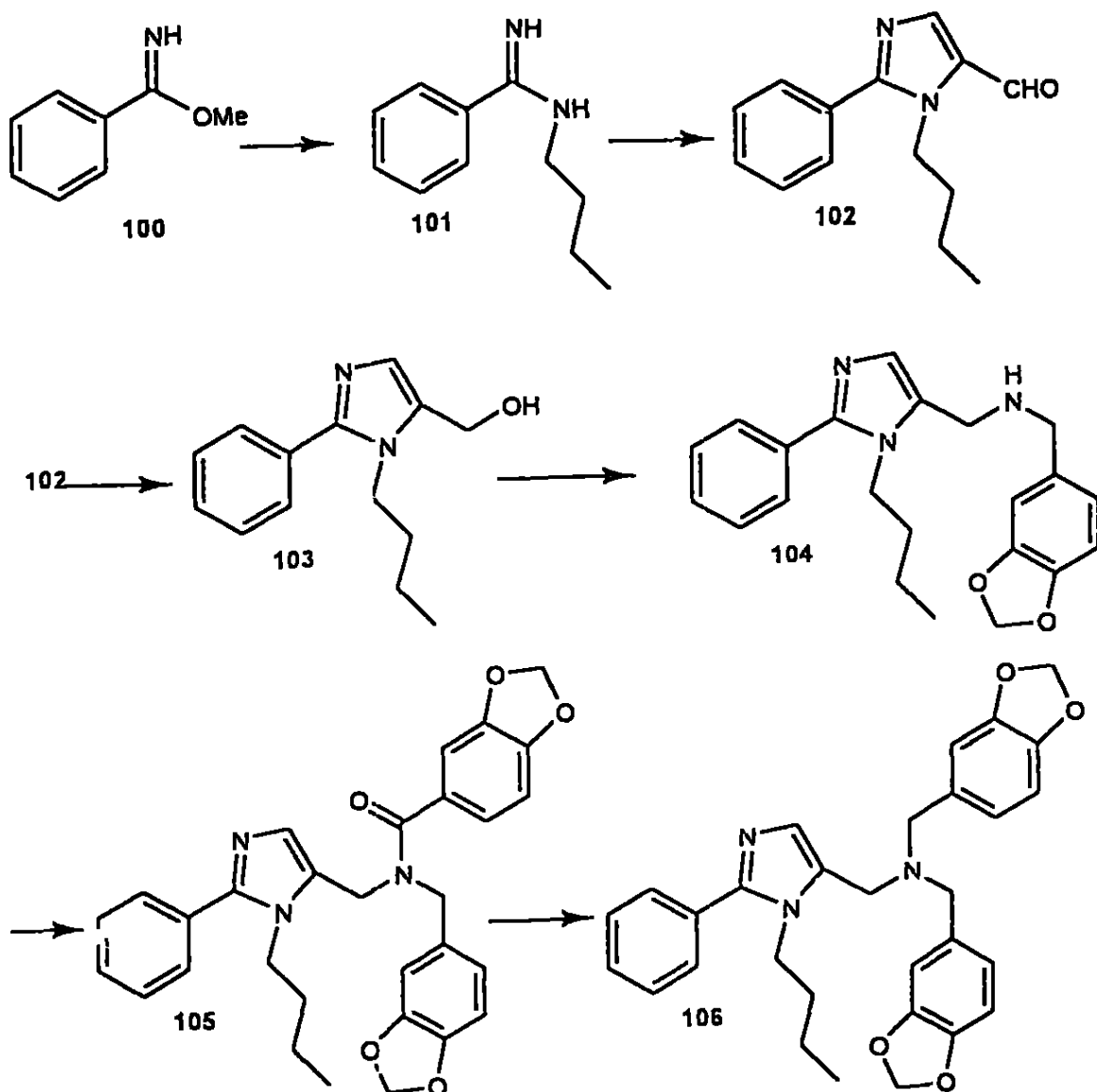
Ejemplo 1 Preparacion de un compuesto arilimidazol 1-(1-butilo-2-fenil-5-(N,N-di(3,4-metilendioxfenil metil))aminometilimidazol (Compuesto 106)

N-(n-butil)-benzamida (101), A una solucion del clorhidrato de metil bencimidato (12 g, 0,08 mol) en dimetilformamida (DMF, 20 ml) se le agregan 7 ml de trietilamina a 0 °C. Despues de 2 horas la reaccion se filtra para eliminar clorhidrato de trietilamina. Al filtrado se le agregan 3,68 g de 1-butilamina y la

mezcla se calienta a 60 °C durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla se divide entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para proveer 13,28 g de la amidina en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55(m, 2H), 7,4 (m, 3H), 3,37 (bm, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7 Hz, 3H).

1-(1-butil)-2-fenilimidazol-5-carboxaldehído (102). A una solución de 101 (13,28 g) y 2-bromo-3-isopropoxiacroleína (22 g) en cloroformo (150 ml) se le agrega carbonato de potasio (15,5 g) y agua (19 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se descarta la capa acuosa y se lava la capa orgánica con agua (3X 100 ml), se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El residuo se purifica a través de cromatografía evaporativa (5% de MeOH/ CHCl_3) para obtener el imidazol carboxaldehído deseado en forma de un aceite de color amarillo claro 21,55 g. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,75 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 4,38 (t, J = 8 Hz, 2H), 1,75 (M, 2H), 1,22 (M, 2H), 0,91 (T, J = 7 Hz, 3H).

Preparación representativa de 1-(1-butil)-2-fenil-4-aminometilimidazol 1-(1-butil)-2-fenil-5-(N,N-di[3,4-metilendioxfenilmetil]aminometilimidazol)



1-(1-butil)-2-fenil-5-hidroximetilimidazol (103) El aldehído 102 se disuelve en metanol (150 ml) Se agrega en porciones borohidruro de sodio (3 g) Despues de completar la adición, la reacción se diluye con agua y se concentra El residuo

se disuelve en acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El producto se purifica por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice (5% de $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) para obtener 4,17 g de 103 en forma de un sólido color crema. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,79 (3H, t, $d=7,4$), 1,18 (2H, m, $d=7,4$), 1,60 (2H, m, $d=7,6$), 4,03 (2H, dd, $d=7,6$), 4,56 (2H, s), 6,84 (1H, s), 7,39-7,50 (3H, m), 7,50-7,53 (2H, m).

1-(1-butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioxfenilmetil])aminometilimidazol (104)

Se disolvió hidroximetilimidazol 103 (0,82 g) en cloroformo (10 ml) y se trató con cloruro de tionilo (1 ml). La solución se calentó a 50°C durante 30 minutos, se enfrió y se evaporó. El residuo se lavó con benceno y se evaporó para dar el intermedio clorhidrato de clorometilo en forma de un polvo blanco que se recogió en acetonitrilo (30 ml). Esto se agregó por goteo a una solución de piperonilamina (5 ml) en acetonitrilo (10 ml). La reacción se dejó en reposo durante la noche y luego se evaporó. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación sobre gel de sílice (10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) proporciona el producto en forma de un aceite de color amarillo claro (0,91 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,79 (3H, t, $d=7,4$), 1,18 (2H, m, $d=7,4$), 1,56 (2H, m, $d=7,4$), 3,75 (4H, s), 4,04 (2H, dd, $d=8$), 5,92 (2H, s), 6,76 (2H, m), 6,84 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,38-7,44 (3H, m), 7,53-7,56 (2H, m).

1-(1-butil)-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioxfenil metil]-N-(3,4-metilendioxfenilcarboxi)aminometilimidazol (105) El compuesto 104 (160 mg, 0,44 mmol) se disolvió en cloroformo (5 ml, estabilizado con penteno) y se trató secuencialmente con cloruro de piperoniloilo (100 mg) y trietilamina (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró y el residuo se recogió en

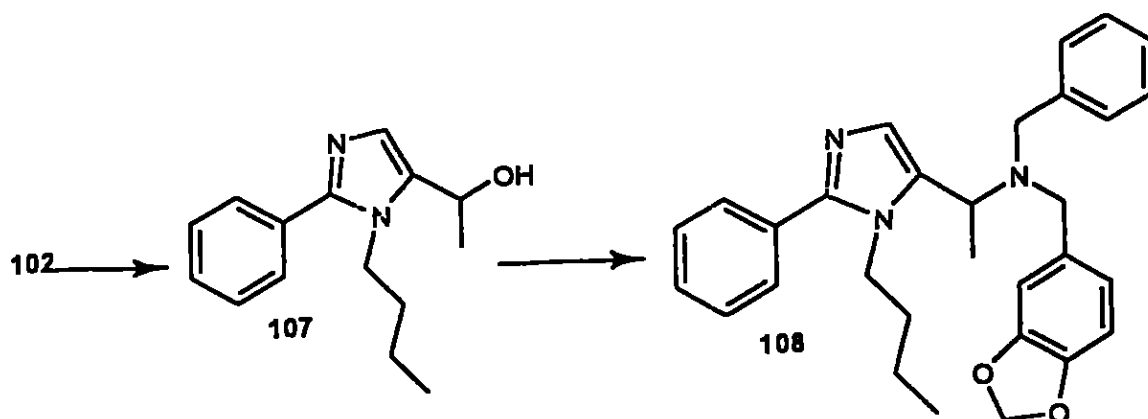
195

acetato de etilo Se lavó la capa organica con agua, se seco (Na_2SO_4) y se concentro La purificacion mediante cromatografia preparativa de capa delgada (5% MeOH/ CHCl_3) provee el compuesto 105 en forma de un aceite de color amarillo palido (240 mg) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,75 (3H, br), 1,16 (2H, br), 1,49 (2H, br), 4,01 (2H, br), 4,54 (2H, br), 4,68 (2H, br), 5,97 (2H, s), 5,99 (2H, s), 6,66 (2H, d, d=7,2), 6,80 (2H, t, d=8), 6,98-7,02 (2H, m), 7,40-7,47) 3H, m), 7,56 (2H, d, d=6,8)

1-(1-butil)-2-fenil-5-(N,N-di[3,4-metilendioxi fenilmetil])-aminometilimidazol (106)
Se agregó por goteo la amida 105 (215 mg) en tetrahidrofurano (THF, 3 ml) a una solucion de alano (1 M en THF, 2 ml) y la solucion resultante se agito durante 2,5 horas a temperatura ambiente Se agrego una solucion de hidroxido de sodio (15% de NaOH, 1 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo Los extractos organicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron La purificacion por cromatografia de capa delgada preparativa (10% de MeOH/ CHCl_3) proporciono el compuesto 106 en forma de un aceite incoloro (115 mg) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,70 (3H, t, d=7,6), 0,98 (2H, m, d=7,6), 1,30 (2H, m), 3,44 (4H, s), 3,52 (2H, s), 3,98 (2H, dd, d=8), 5,92 (4H, s), 6,74 (4H, s), 6,69 (2H, s), 7,02 (1H, s), 7,36-7,42 (3H, m), 7,54 (2H, dd, d=1,4, 6,6) Se preparo la sal de clorhidrato (p f 187-190 °C) en isopropanol

Ejemplo 2 Preparacion de 1-(1-butil)-2-fenil-5-(1-[N-{3 4-metilendioxi fenilmetil}]-N-fenilmetil]amino)etilimidazol (Compuesto 108)

Preparación de 1-(1-butil)-2-fenil-5-(1-[N-[[3,4-metilendioxi fenilmetil]]-N-[fenilmetil]amino)etilimidazol)



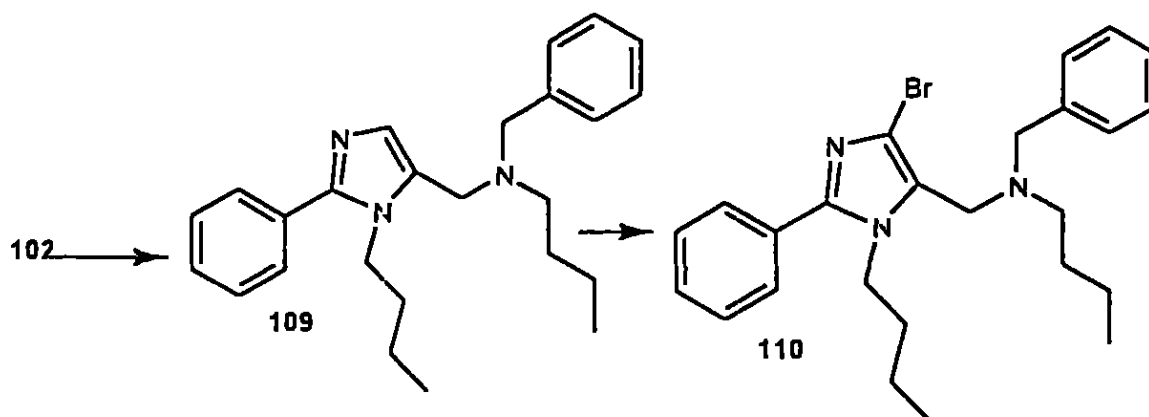
1-butil-2-fenil-5-(1-hidroxi-etil)imidazol (107) Una solución de aldehído 102 (230 mg) en éter dietílico (30 ml) se colocó en un embudo separador y se trató con una solución de metil litio (1,4 M en THF, 1,5 ml) Después de 10 minutos, la solución se lavó con una solución de cloruro de amonio (1 M, 20 ml), se seco (Na_2SO_4) y se concentró. El aceite de color oscuro resultante se purificó por TLC preparativa (10% de MeOH/ CHCl_3) para proveer el compuesto 107 en forma de un aceite incoloro (180 mg) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 7,4 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 4,86 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 1,63 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,81 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

1-butil-2-fenil-5-(N-[3,4-metilendioxi-fenil]-N-fenilmetil)aminoetilimidazol (108) Se trató una solución del compuesto 107 (80 mg) en cloroformo (10 ml) con cloruro de tionilo (1 ml) y se calentó a 50°C durante 30 min. Luego la solución se concentró, se diluyó con cloroformo y se reconcentró para proveer el clorhidrato de clorometilo intermedio en forma de un aceite. Este material se recogió en cloroformo (5 ml) y se trató secuencialmente con N-bencilpiperonilamina (80 mg) y trietilamina. Después de agitar durante la noche, la reacción se lavó con una

reaccion saturada de carbonato de potasio, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía comparativa de capa delgada (10% de $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) provee el compuesto 108 en forma de un aceite incoloro (62 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46-7,43 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 9H), 6,74-6,86 (m, 4H), 5,94 (s, 2H), 4,82 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,62-1,68 (m, 2H), 1,21 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 0,82 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 3 Preparación de 1-butil-2-fenil-4-bromo-5-(N-fenilmetil-N-fenilmetil)-N-[1-butil]]amino-metilimidazol (Compuesto 110)

Preparación de 1-butil-2-fenil-4-bromo-5-(N-fenilmetil-N-fenilmetil)-N-[1-butil]]amino-metilimidazol)



1-butil-2-fenil-5-(N-bencil-N-butil)aminometilimidazol (109) Una solución del compuesto 102 (115mg) y N-butilbencilamina (85 mg) en tolueno (10 ml) se dejó en reposo durante la noche. El tratamiento de la reacción con borohidruro de sodio (100 mg) y etanol (2 ml) seguido de elaboración acuosa y purificación con gel de sílice (10% de $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) provee el compuesto 109 en forma de un

aceite incoloro (35 mg) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,2-7,5 (m, 10H), 6,98 (s, 1H), 4,0 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,42 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 1,2-1,55 (m, 6H), 1,05 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 7$ Hz, 3H), =,72 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

1-butil)-2-fenil-4-bromo-5-(N-fenilmetil-N-fenilmetil))-N-[1-butil]))amino-metilimidazol) (Compuesto 110) A una solución de 109 (30 mg) en acetonitrilo (4 ml) se le agrego N-bromosuccinimida (16 mg) La mezcla resultante se calentó a 60° C y se siguió el progreso de la reacción mediante TLC La mezcla de reacción fría se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con agua La purificación de la cromatografía preparativa de capa delgada (10% de MeOH/ CHCl_3) provee el compuesto 110 en forma de un aceite incoloro (22 mg)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,2-7,5 (m, 10H), 3,98 (t, $J = 8$ Hz, 2 H), 3,55 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,46 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,3 (m, 4H), 0,98 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 0,84 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,70 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

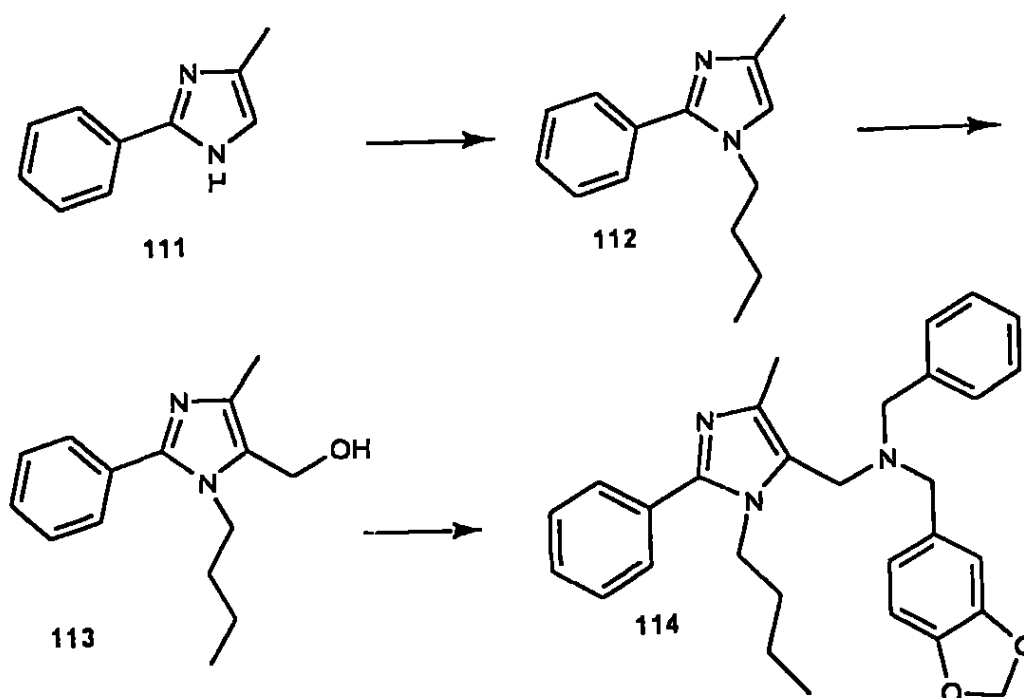
Ejemplo 4 Preparación de 1-(1-butil-2-fenil-4-metil-5-(N-(3,4-metilendioxfenil-metil)-N-fenilmetil)aminometilimidazol) (Compuesto 114)

1-butil-2-fenil-4-metilimidazol (112) A una solución de 4-metil-2-fenilimidazol (111, 15,8 g) en dimetilformamida (100 ml) se le agrego hidruro de sodio (4,4 g, 60% en aceite mineral) en pequeñas porciones Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 20 minutos adicionales y se trató con 1-iodobutano (18,8 g) El recipiente de reacción está provisto de un condensador de reflujo y se calentó a 100 °C durante 12 horas La mezcla de reacción fría se dividió entre agua (300 ml) y éter dietílico (300 ml) La capa orgánica se lavó con agua (3X 200 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proveer 20,5 g de N-butimidazol Los análisis de ^1H RMN y GC-MS revelaron una

mezcla de 1-butil-2-fenil-4-metilimidazol (112) y 1-butil-2-fenil-5-metilimidazol en una relacion de 11,5/1 La mezcla se llevo a la etapa siguiente sin purificación

1-butil-2-fenil-4-metil-5-hidroximetilimidazol (113) Una solucion de 112 (1 g) en acido acético (10 ml) y 40% de formaldehído acuoso (2 ml) se refluaron durante 14 horas La reaccion se concentro luego y se secó mediante reconcentracion repetida con tolueno El residuo se purificó por cromatografia en columna (10% de MeOH/CHCl₃) Las fracciones se ensayaron mediante GC y aquellas fracciones no contaminadas por hidroximetilimidazol isomerico se combinaron La concentracion de las fracciones combinadas provee el compuesto 113 (320 mg) en forma de un aceite de color amarillo palido ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,2-7,6 (m, 6H), 4,61 (s, 2H, CH₂OH), 4,02 (t, J = 7 Hz, 2H, N CH₂), 2,22 (s, 3H, Me), 1,63 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7 Hz, 3H)

Preparación de 1-(1-butil)-2-fenil-4-metil-5-(N-[3,4-metilendioxfenil]-N-fenilmetilaminometilimidazol



1-butil-2-fenil-4-metil-5-(N-bencil-N-butil)aminometilimidazol (114) Se preparó el compuesto 114 (23 mg) a partir de 113 (50 mg) en un metodo similar al que se uso para obtener el compuesto 108 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,5-7,55 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,23-7,30 (m, 5H), 3,95 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,40 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,25-1,40 (m, 6H), 1,05 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,70 (t, J = 7 Hz, 3H), EM (LCMS) m/e 390 (M⁺+1)

Ejemplo 5 Preparacion de un compuesto de cicloalquilimidazol 4-[(butil(1-butil-2-fenil(4,5,6-trihidrociclopenta[3,2-d]imidazol-6-il))amino)metil]-3-clorofenol

N-(n-butil)-benzamidina (120) A una solucion de clorhidrato de bencimid de metilo (12 g, 0,07 mol) en dimetilformamida (DMF, 20 ml) se le agregaron 7 ml de trietilamina a 0° C Al cabo de 2 horas la reaccion se filtro para eliminar el clorhidrato de trietilamina Al filtrado se le agregaron 3,68 g de 1-butilamina y la mezcla se calento a 60°C durante 6 horas Despues de enfriar la mezcla se dividio entre acetato de etilo y agua La capa organica se lavo con salmuera, se seco sobre sulfato de sodio y se concentro para proveer 13,28 g de la amidina en forma de un aceite de color amarillo ¹H RMN (CDCl₃) 7,55 (m, 2H), 7,4 (m, 3H), 3,37 (bm 2H), 1,62 (m 2H), 1,42 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7 Hz, 3H)

Se preparo 2-bromo-3-metoxiciclopentenona (131) mediante el metodo de Curran et al JACS, vol 112, pagina 5601 A una suspension de 1,3-ciclopentanodiona (10 g) en cloroformo (700 ml) se le agrego N-bromosuccinimida (18,2 g) La mezcla se reflujo durante 2 horas, se enfrio y concentro Se agregaron metanol (700 ml), y acido p-toluensulfonico (1 g) y la solucion se reflujo durante la noche La mezcla se concentro a 100 ml, se diluyo con cloruro de metileno (500 ml) y se vertio en agua La capa acuosa se descarto y la capa organica se lavo con agua (3X 100 ml), se seco (Na₂SO₄) y se concentro El

residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para dar 131 en forma de cristales de color tostado (1,67 g)

1-butil-2-fenil-4,5-dihidrociclopentil[1,2-d]imidazol-6-ona (Compuesto 132)

A una mezcla de amidina 130 (3,52 g, 20 mmol) y enona 13 (4,58 g, 24 mmol) en cloroformo (40 ml) y agua (5 ml) se le agregó carbonato de potasio sólido (3,32 g, 24 mmol). La mezcla resultante se reflujo durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se lavo con agua, se seco (Na_2SO_4) y se concentro. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con 25% de acetato de etilo/hexano proporciona el producto deseado 132 (3,0 g). LC-MS ($M^+ + 1$) ^1H -RMN (δ , CDCl_3) 0,84 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,23 (dt, $J = 7,0, 7,6$ Hz, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 4,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,5-7,45 (m, 3H), 7,76-7,6 (m, 2H) ppm

1-butil-2-fenil-4,5-dihidrociclofenil[1,2-d]imidazol-6-ol (Compuesto 133)

A una solución de 132 (2,68 g) en metanol (20 ml) se le agregó borohidruro de sodio (1,5 equivalente) y la mezcla se agito durante la noche. La mezcla se concentro, se diluyo con cloroformo y se lavo con una solución de NH_4Cl . La capa orgánica se seco (Na_2SO_4) y se concentro para proporcionar el producto deseado 133. LC-MS ($M + 1$) 257

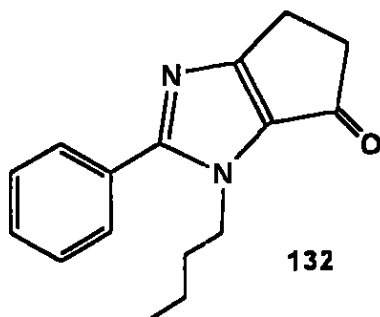
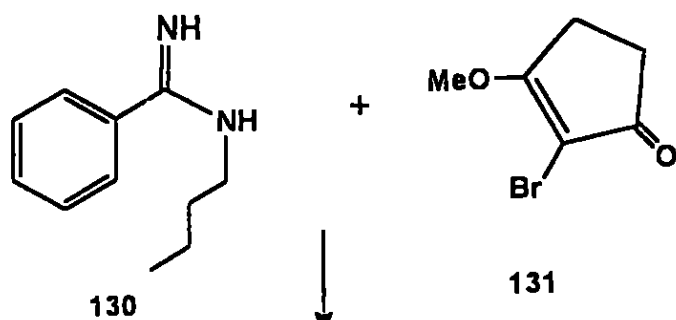
Butil(1-butil-2-fenil-4,5,6-trihidrociclopentil[3,2-d]imidazol-6-il)amina

(Compuesto 135) El compuesto 133 (2 g) se disolvió en cloroformo (20 ml) y cloruro de tionilo (5 ml) y la solución resultante se agito a temperatura ambiente durante la noche. El solvente y el exceso de cloruro de tionilo se evaporaron y se disolvió el cloruro crudo 134 en *n*-butilamina (10 ml). Al cabo de 2 horas, se evaporo el exceso de butilamina, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución orgánica se lavo con un 5% de una solución de NaOH y agua. La capa orgánica se seco y se concentro. El residuo orgánico se purifico mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con 10% de CH_3OH en CHCl_3 para

proporcionar la amina secundana deseada 135 con un rendimiento del 82% LC-MS (m+1) 312 ¹H-RMN (cambio quimico, CDCL₃) 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,9 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,35 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 4H), 2,73-2,80 (m, 2H), 3,97-4,04 (m, 2H), 4,30(d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37,7,44 (m, 3H), 7,55-7,57 (m, 2H)

4-[(butil(1-butil-2-fenil(4,5,6-trihidrociclopenta[3,2-d]imidazol-6-il))amino]metil}-3-clorofenol (Compuesto 5, Tabla 1) A una solucion de compuesto 135 (50 mg) en 1,2-dicloroetano (2 ml) y 2-cloro-4-hidroxibenzaldehido (30 mg) se le agrego triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg) La mezcla resultante se dejo bajo agitacion durante la noche Despues de lavar con una solucion de cloruro de amonio 0,5, la capa organica se seco (Na₂SO₄) y se concentró La purificacion usando cromatografia de capa delgada evaporativa eluyendo con 5% de CH₃OH/ CHCl₃ proporciono el producto deseado 136 en forma de aceite (21 mg) LC-MS (M+1) 452, (M-1) 450 ¹H-RMN (cambio quimico, CDCL₃) 0,74 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,11 (q, J = 7,2 Hz 2H), 1,21-1,33 (m, 2H), 1,41-1,51 (m, 4H), 2,34-2,44 (m, 3H), 2,51-2,57 (m, 1H), 2,60-2,67 (m, 1H), 2,69-2,75 (m, 1H), 3,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,78-3,96 (m, 1H), 6,62 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35-7,41 (m, 3H), 7,45-7,48 (m, 2H)

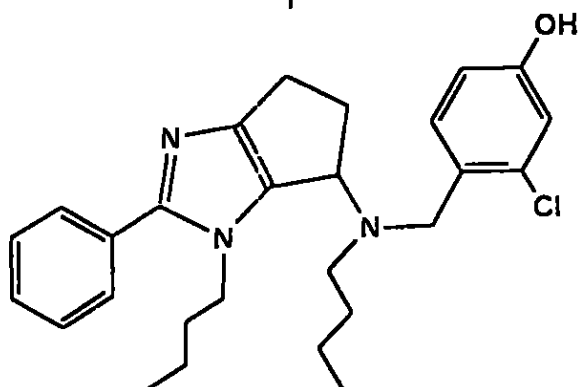
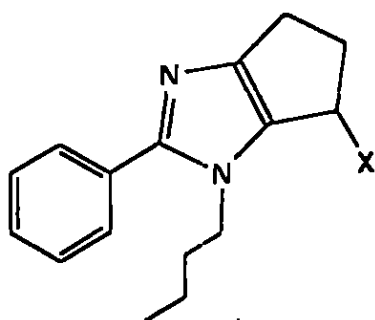
Preparacion de 4-[(butil(1-butil-2-fenil(4,5,6-trihidrociclopenta[3,2-d]imidazol-6-il))amino]metil)-3-clorofenol



Compuesto 133 X = OH

Compuesto 134 X = Cl

Compuesto 135 X = HNBu



Compuesto 136

Ejemplo 6 Preparación de 2-fenil-4-(N,N-dimetil-2H-benzo[3,4-d]-1,3-dioxolan-5-ylmetil)amino)metil-3-butilpiridina

4-fenil-5-butiloxazol (140) Una mezcla de α -bromohexanofenona (25,5 g, 0,1 mol), formiato de amonio (22 g, 0,35 mol) y ácido fórmico (110 ml) se refluxa con agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se basicifica con 10 N NaOH y se extrae con éter. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía evaporativa sobre gel de sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo en hexano. Para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite (8,3 g, 41%), ^1H RMN (δ , CDCl_3 , 400 MHz) 7,55 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (dd, $J=7,7$ Hz, 2H), 7,22 (dd, $J=7,7$ Hz, 1H), 2,74 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,84 (t, $J=7$ Hz, 3H) ppm

Ácido-2-fenil-3-butilisonicotínico (141) Una mezcla de 4-fenil-5-butiloxazol (12,5 g, 25 mmol) y ácido maleico (3,5 g, 30 mmol) se calentaron a 100°C durante 30 min. Después de enfriarla, la masa semisólida se trituro con éter y se recogió el sólido por filtración. ^1H RMN (δ , CDCl_3 , 400 MHz) 11,68 (brs, 1H), 8,72 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,42-7,44 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 2,86 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,11 (dt, $J=7,6$, 7,2 Hz, 2H), 0,68 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), MS ($M+1$) 256, ($M-1$) 254

2-fenil-4-hidroximetil-3-butilpiridina (142) Se agregaron 4 ml de una solución de 1M de hidruro de litio aluminio en tetrahidrofurano a una solución de ácido-2-fenil-3-butilisonicotínico (13 510 mg, 2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La reacción se agitó durante la noche y luego se apagó con 5 ml de NaOH acuoso al 15%. La mezcla resultante se extrae con éter, se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proveer la hidroximetilpiridina deseada en forma de un aceite (470 mg) LC-

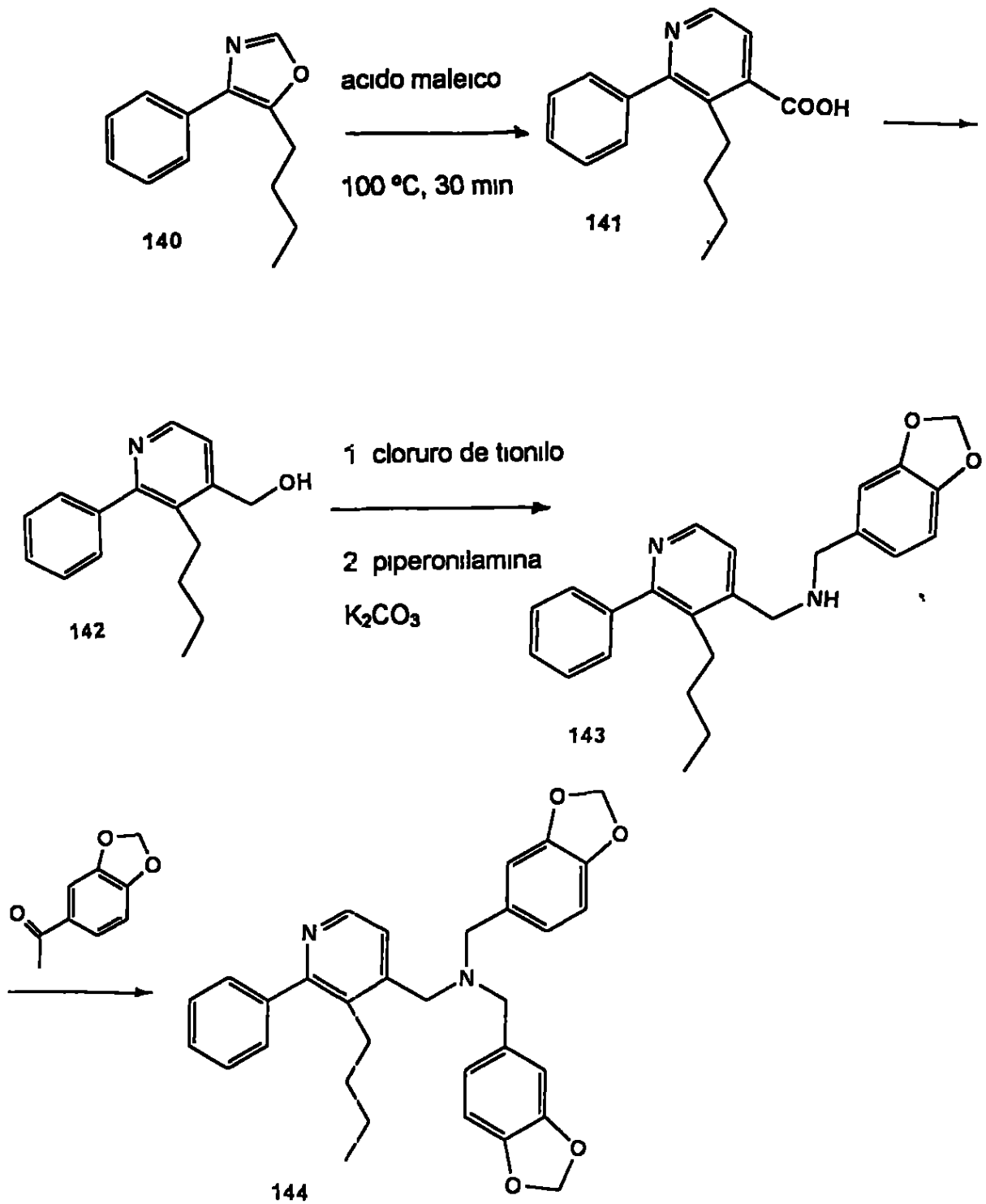
MS (M+1) 242, ^1H RMN ($\square$, CDCl_3), 8,35 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,30-7,39 (6h, m), 4,59 (2H, s), 2,43 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 1,23 (2H, m), 1,13 (2H, m), 0,70 (3H, t, $J = 7,2$ Hz)

2-fenil-4-(*N*-l{2H-benzo[3,4-d]-1,3-dioxolan-5-ilmetil})aminometil-1-3-butilpiridina (143) Cloruro de tionilo (200 mg, 1,67 mmol) se agrego a una solucion de 2-fenil-4-hidroximetil-3-butilpiridina (400 mg, 1,66 mmol) en cloroformo estabilizado con penteno (8 ml) y la mezcla se calento a 50 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió, se lavo con una solucion de bicarbonato de sodio saturado, se seco (Na_2SO_4) y se concentro. El cloruro crudo resultante se recogio en dimetilformamida (10 ml) y se agrego por goteo a una solucion a reflujo de piperonilamina (1,0 g, 4 equivalentes) en dimetilformamida (30 ml) que contenia 3 g de carbonato de potasio en polvo. Despues de completar la adicion, la mezcla resultante se reflujo durante 3 horas adicionales, se enfrio y se dividio entre agua (200 ml) y eter (100 ml). La capa de eter se lavo 2 veces con agua, se seco (Na_2SO_4) y se concentro. El material resultante se purifico por cromatografia sobre silice eluyendo con 10% de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ para dar la amina secundaria deseada. LC-MS (M+1) 375,3, ^1H -RMN (δ , CDCl_3) 0,73 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,15 (2H, m, $J = 7,2$ Hz), 1,30 (2H, m), 2,58 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 3,79 (2H, s), 5,93 (2H, s), 6,75-6,82 (2H, m), 6,89 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,36-7,42 (6H, m), 8,45 (1H, d, $J = 4,8$ Hz) ppm.

2-fenil-4-(*N,N*-di{2H-benzo[3,4-d]-1,3-dioxolan-5-ilmetil})aminometil-1-3-butilpiridina (144) A una solucion de 14 (38 mg) en dicloroetano (5 ml) se le agrego piperonal (30 mg). La mezcla resultante se agito durante 3 horas despues de lo cual se le agrego triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg) en una sola porcion y la mezcla resultante se agito durante la noche. La mezcla de reaccion

se apagó con una solución de hidróxido de amonio al 10% (5 ml). La capa orgánica se lavó con agua y se extrajo con una solución de HCl 1N. El extracto ácido se basificó con una solución de NaOH 1N y se extrajo con cloroformo. El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa, se eluyó con 10% de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ para dar la amina secundaria deseada 144 en forma de un aceite (18 mg). LC-MS ($M+1$) 509,4, ^1H -REM (δ , CDCl_3) 0,71 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,10 (2H, m, $J = 7,2$ Hz), 2,63 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 3,48 (4H, s), 3,58 (2H, s), 5,94 (4H, s), 6,75 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,80 (1H, dd, $J = 0,8, 8,0$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,36-7,43 (5H, m), 7,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 5,2$ Hz) ppm.

Preparación de 2-fenil 4 (N,N-di(2H-benzo[3,4-d]-1,3-dioxolan-5-ilmetil))aminometil-1-3-butilpiridina



Ejemplo 7 Preparacion de un Arilpirazol

1,3-dimetil-4-(N-{2H-benzo[3,4-d]-1,3-dioxolan-5-ilmetil}-N-butilamino)metil-5-propilpirazol

N'-fenil-N-fenilhidrazona (150) Se agregó benzaldehído (9,81 g, 9,25 mmol) a 0-5 °C a una solución de fenilhidrazina (10 g, 9,25 mmol) en etanol (100 ml) Se formó un sólido de color crema y la mezcla de reacción se dejó en reposo durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol enfriado con hielo y se secó al vacío para proveer el compuesto deseado, compuesto 150 (14,92 g), LC-MS m/z 197,2, ¹H RMN (δ, CDCl₃ 400 MHz) ppm

1,3-difenil-5-propilpirazol-4-carboxilato de etilo (152) Una mezcla de 150 (5 g, 25,5 mmol) y butirilacetato de etilo (20,2 g, 128 mmol) y una cantidad catalítica de cloruro de zinc se calentó a 125 °C bajo atmósfera de aire durante 3 horas. El recipiente de reacción estaba provisto de una cabeza de destilación de trayecto corto y se destiló el exceso de butirilacetato de etilo al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexano para proveer el éster deseado 152 en forma de un aceite de color amarillo (6,39 g) que cristalizó por reposo. La recristalización a partir de éter diisopropílico proporcionó un sólido blanco. ¹H RMN (δ, CDCl₃ 400 MHz) MS (M+1) 335,2

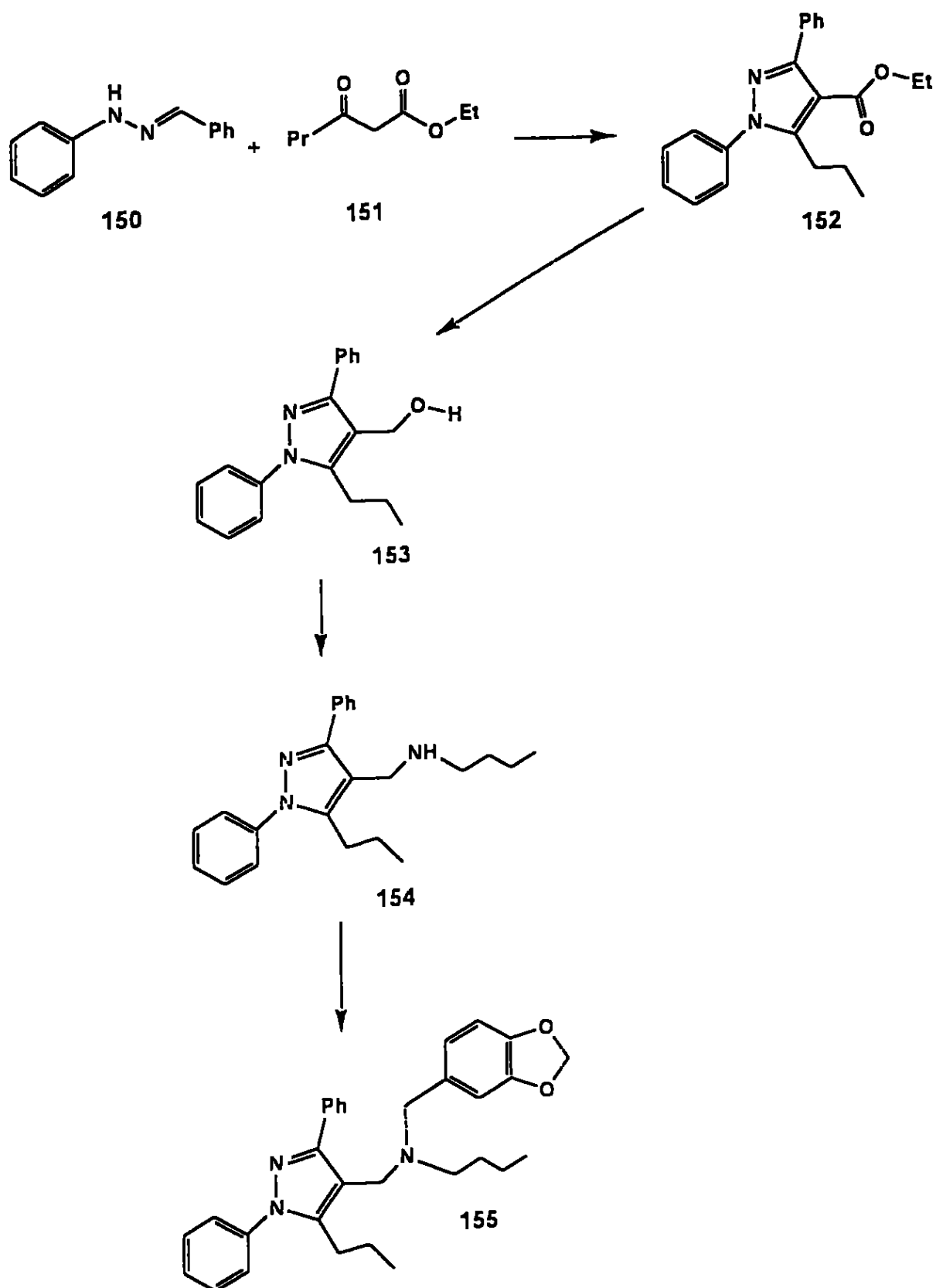
1,3-difenil-4-hidroximetil-5-propilpirazol (153) A una solución de éster 153 (670 mg, 2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le agregaron 4 ml de una solución 1M de hidruro de litio aluminio en tetrahidrofurano. La reacción se agitó durante la noche y luego se apagó con 5 ml de NaOH acuoso al 15%. La mezcla resultante se extrajo con éter, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proveer el hidroximetilpirazol deseado en forma de un aceite (505 mg). LC-MS (M+1) 293,3, ¹H RMN (δ, CDCl₃) 7,86 (dd, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34-7,52 (m, 8H), 4,65 (s, 2H), 2,72 (t J = 8,0 Hz, 2H), 1,52 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 3H)

[(1,3-difenil-5-propilpiraz 1-4-il)metil]butilamina (154) A una solución de 18 (289 mg) en cloroformo estabilizado con penteno (8 ml) se le agregó cloruro de tionilo (1 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El cloruro crudo resultante se recogió en dimetilformamida (3 ml) y se le agregó por goteo a una solución de butilamina (1,0 g) en dimetilformamida (10 ml) que contenía 2 g de carbonato de potasio en polvo. Después de completar la adición la mezcla resultante se agitó durante 3 horas adicionales y se dividió entre agua (20 ml) y éter (10 ml). La capa de éter se lavó 2 veces con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El material resultante se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 10% de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ para dar la amina secundaria deseada 155 (190 mg). LC-MS ($M+1$) 348,3, ^1H RMN (δ , CDCl_3) 7,87 (dd, $J=8,0$, 1,6 Hz, 2H), 7,32-7,48 (m, 8H), 3,77 (s, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,48 (m, 4H), 1,34 (m, 2H), 0,91 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 0,87 (t, $J=7,6$ Hz, 3H) ppm

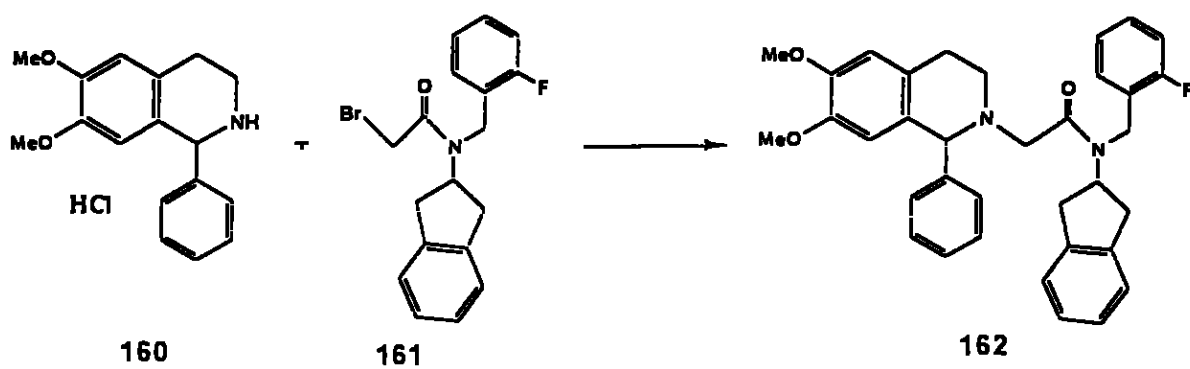
1,3-difenil-4-(N-[2H-benzo[3,4-d]-1,3-dioxolan-5-ilmetil]-N-butilamino) metil-5-propilpirazol (Compuesto 155) A una solución de 154 (35 mg) en dicloroetano (5 ml) se le agregó piperonal (30 mg). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas después de lo cual se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg) en una sola porción y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla resultante se apagó con una solución al 10% de hidróxido de amonio (5 ml). La capa orgánica se lavó con agua y se extrajo con una solución de HCl 1N. Se basificó el extracto ácido con una solución de NaOH 1N y se extrajo con cloroformo. El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre cromatografía de capa delgada preparativa eluyendo con 10% de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ para dar la amina terciaria deseada (Compuesto 155).

en forma de un aceite (24 mg) LC-MS (M+1) 482,5, ^1H RMN (δ , CDCl_3) 7,87 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 4,4$ Hz, 4H), 7,33-7,43 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,74 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,21 (m, 2H), 0,83 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,81 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm

Preparación de 1,3-difenil-4-(N-(2H-benzo[3,4-d]-1,3-dioxolan-5-ylmetil)-N-butilamino)metil-5-propilpirazol

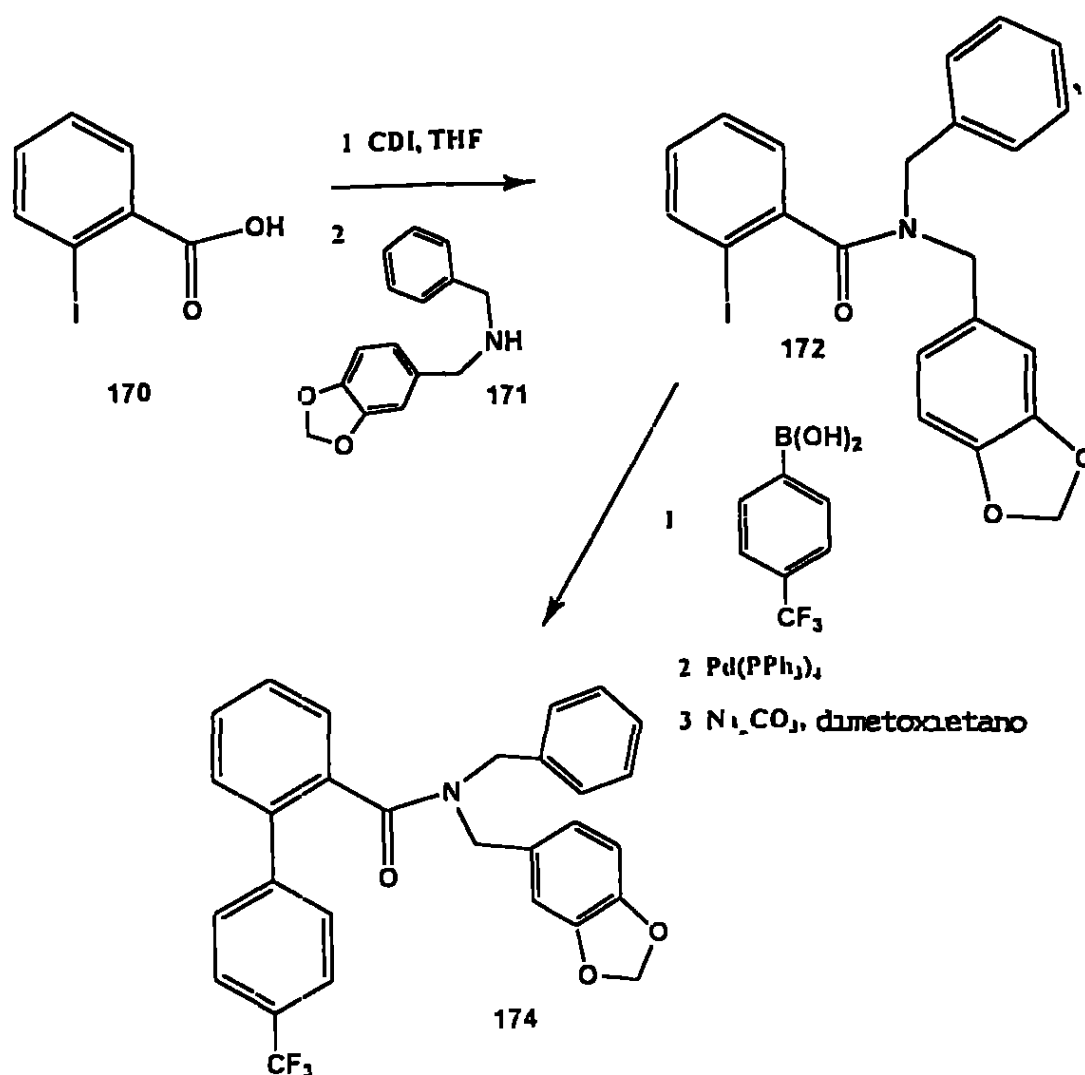


Ejemplo 8 Síntesis de *N*-(1-fluorobencil)-*N*-indan-2-il-2-(6,7-dimetoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il)acetamida (162) Una mezcla de clorhidrato de 6,7-dimetoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (160), 153 mg, 0,5 mmol), *N*-(1-fluorobencil)-*N*-indan-2-il-2-bromoacetamida (161, 180 mg, 0,5 mmol) y carbonato de potasio (500 mg) en acetonitrilo se calentó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 5% de metanol en cloroformo para proveer el producto del título (162) en forma de un aceite espeso (215 mg, 78%)
RMN ¹H (CDCl₃) 6,8-7,3 (m, 14H), 6,60(s, 1H), 6,05 (s, 1H)



Ejemplo 9 Preparación de benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-bencil-amida de ácido 4-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico (174) Se agregó 1,1'-carbonildimidazol (175 mg) a una solución de ácido 2-iodobenzoico (248 mg, 1 mmol) (170) en tetrahidrofurano (THF, 5 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución de *N*-3,4-metilendioxbencil-*N*-bencilamina (241 mg, 1 equivalente) (171) en THF (2 ml) y la solución resultante se agitó durante 1 hora, se apagó con agua y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El material residual

se recogio en dimetoxietano (10 ml) y se agrego una cantidad catalitica (20 mg) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(O) La mezcla resultante se agitó bajo atmosfera de argon durante 10 min y se agrego en una sola porcion ácido 4-trifluormetilfenilboronico (150 mg) en una sola porción Se agrego una segunda fase de Na₂SO₄ acuoso 1N y la mezcla se calento a 80 °C durante 6 horas bajo una atmosfera de argon La solucion se enfrio, se diluyo con agua y acetato de etilo y se filtro a traves de una almohadilla de celite La fase orgánica se seco sobre sulfato de sodio y se concentro La punficação sobre sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo en hexano proporcionó el producto de bifenilamida deseado (174) (410 mg) La RMN protonica exhibe un patron doble comunmente observado para amidas que poseen cierta restriccion rotacional alrededor del nitrogeno de amida a temperatura ambiente La relación de los rotomeros es aproximadamente igual ¹H RMN (CDCl₃) 3,50 y 3,62 (dos dobletes, J = X Hz, 1H), 3,72 y 3,83 (dos dobletes, J = X HZ 1H), 5,95 (d, J = X Hz, 2H, OCH₂O), 6,30 (m, 1,5H), 6,46 (d, J = 1Hz, 0,5 Hz), 6,60 y 6,66 (dos dobletes, J = X Hz, 1H), 6,80 (bd, J = X Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,16-7,62 (m, 11H)



Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-bencil-amida de ácido 4 -trifluorometil-bifenil-2-carboxílico

Ejemplo 10 Preparación de N-Benzol[1,3]dioxol-5-ilmetil-N-bencil-2-pirazol-1-il-benzamida

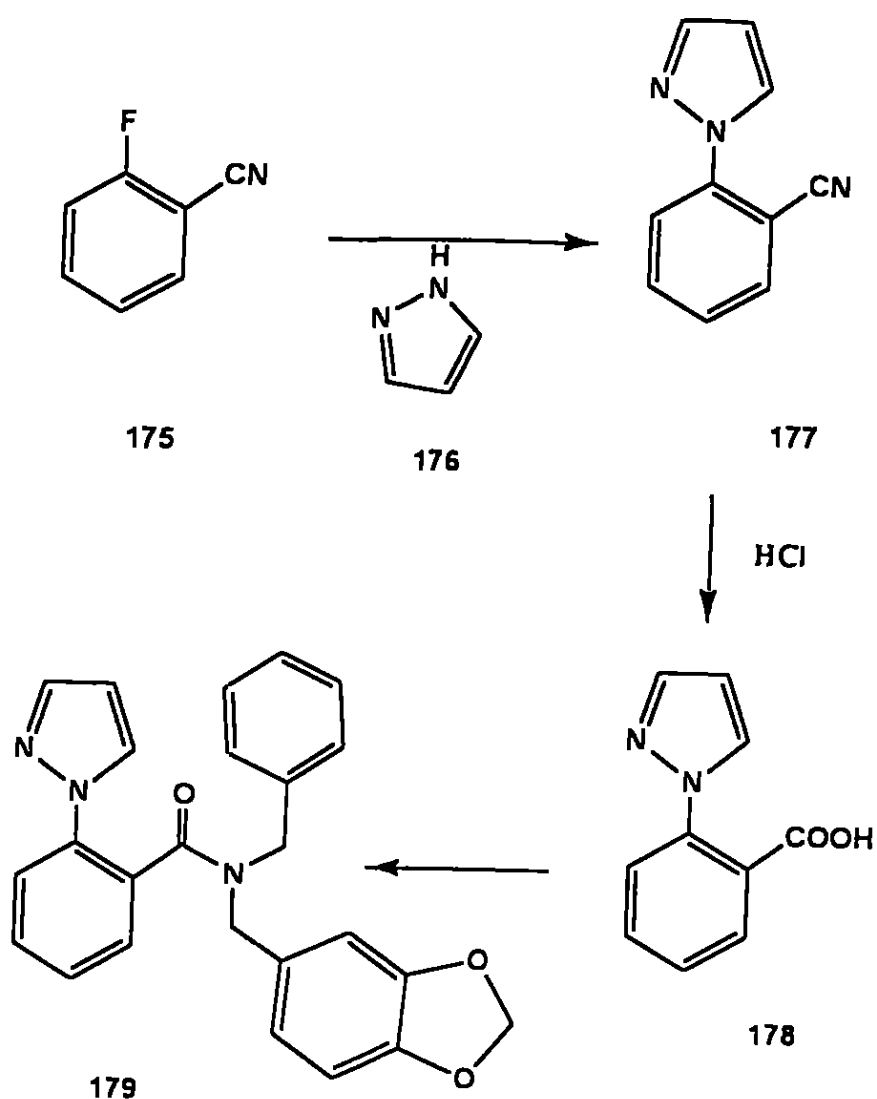
2-pirazol-1-il-benzonitrilo **Compuesto 177** Una solución de 20 mmol de 2-fluorbenzonitrilo y 40 mmol de pirazol se mezcló conjuntamente en

dimetilformamida con un equivalente de hidroxido de potasio y una cantidad catalitica de 18-corona-6. La mezcla se agito a temperatura ambiente durante la noche, se apago con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto organico se lavo repetidamente con una solucion NaOH 1 N. La capa organica se diluyo luego con eter y se lavó con una solucion de HCl 1N, se seco y se concentro. ^1H RMN (CDCl_3) 6,55 t, $J = 2$ Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,65-7,82 (m, 4H), 8,15 (d, $J = 1$ Hz, 1H).

Acido 2-pirazol-1-il-benzoico Compuesto 178 Una solucion del compuesto 177 en HCl concentrado se reflujo durante la noche, se enfrio y se concentro. El producto se precipito por adicion de NaOH 1 N hasta pH de 5-6, se filtro y se seco. ^1H RMN (CDCl_3) 6,53 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,12 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

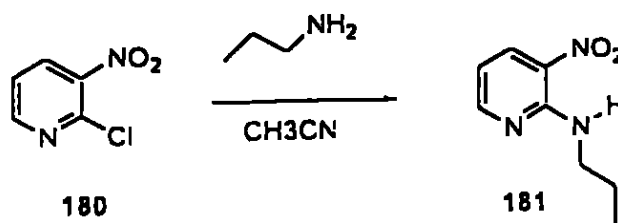
N-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-N-bencil-2-pirazol-1-il-benzamida

Compuesto 179 Se agrego 1,1 equivalente de carbonil diimidazol a una solucion de acido benzoico 178 (200 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), la reaccion se agito a temperatura ambiente durante 3 horas. Despues de este tiempo se agrego *N*-piperonil-*N*-bencilamina (0,25 g) en una sola porcion. Despues de 30 min, la reaccion se filtro, se diluyo con eter y se lavo con agua. La capa organica se seco (Na_2SO_4) y se purifico cromatografia en columna para proveer el producto deseado (390 mg). La RMN protonica exhibe un patron tipicamente doble. ^1H (CDCl_3) 3,83 y 4,32 (dos dobletes, J , 16 Hz, 1H), 3,91 (dos dobletes, $J = 8$ Hz, 1H), 4,18 dos (dobletes, $J = 6$ Hz, 1H), 5,0 y 5,1 (dos dobletes $J = 14$ Hz, 1H), 5,93 y 5,98 (s y doblete $J = 2$ Hz, 2H, OCH_2O), 6,35-6,40 (m, 2H), 6,51 (d, $J = 4$ Hz, 0,5 H), 6,4 (m, 1,5 H), 7,0-7,88 (m, 15H). LC-MS 412.3



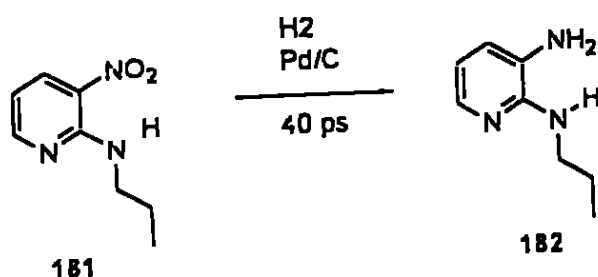
Ejemplo 11 Preparación de N-benzil-N-(4-metoxibencil)-N-(1-propil-2-metileno-7-azabencimidazol

2-aminopropil-3-nitropiridina



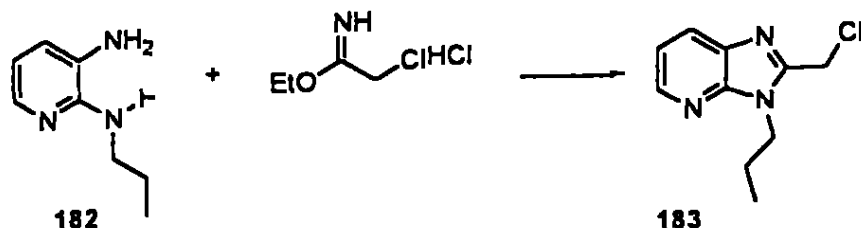
2-cloro-3-nitroaminopiridina (180) (5,5 g, 35 mmol) se disolvieron en 150 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. Se agregó por goteo propilamina (21 g, 350 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se extrajeron al vacío el solvente y el exceso de propilamina. El residuo se disolvió en 150 ml de acetato de etilo y se lavó una vez con 100 ml de una solución saturada de NaHCO_3 con 100 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y el solvente se extrajo al vacío para dar 6,3 g de 2-aminopropil-3-nitropiridina (181).

2-aminopropil-3-aminopiridina



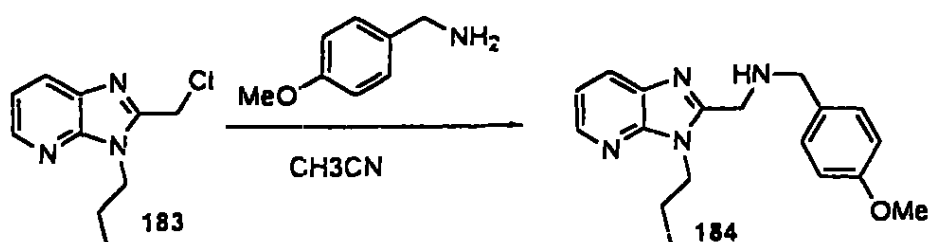
Se disolvió 2-aminopropil-3-nitropiridina (181) (6,3 g, 35 mmol) en 100 ml de 1/1 de acetato de etilo/etanol en una botella agitadora Parr. Se hizo burbujear nitrógeno a través de la solución durante 2 minutos seguido de adición de 10% de Pd/C (500 mg). La suspensión se hidrógeno en un aparato Parr bajo 40 psi de H_2 hasta que cesó la absorción de hidrógeno. La suspensión se filtró a través de Celite y el solvente se evaporó al vacío para dar 5,3 g de la 2-aminopropil-3-aminopiridina (182).

1-propil-2-clorometil-7-azabencimidazol



Se disolvió 2-aminopropil-3-aminopiridina (172) (5,3 g, 35 mmol) en 100 ml de CHCl₃ a temperatura ambiente. Se agregó clorhidrato de etil clorometilimidato (14 g, 89 mmol) seguido de K₂CO₃ (25 g, 180 mmol). La suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el solvente se extrajo al vacío. El residuo se hizo pasar a través de un corto tapon de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar 3,7 g de 1-propil-2-clorometil-7-azabencimidazol (183).

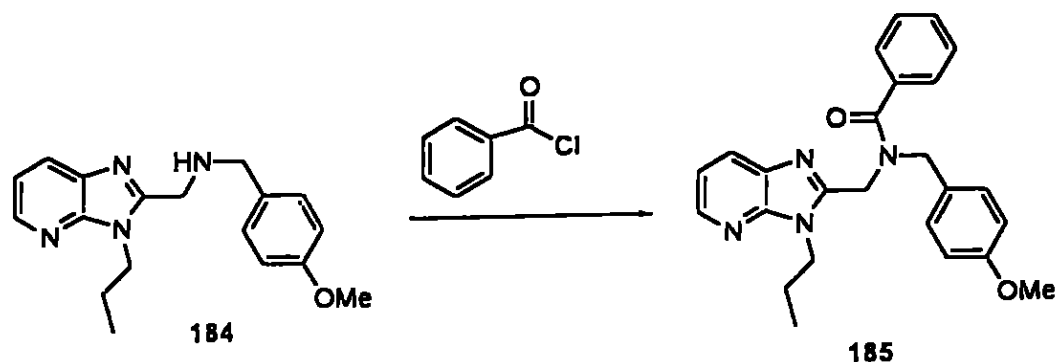
1-propil-2-(4-metoxibencilamino)metil-7-azabencimidazol



Se disolvió 4-metoxibencilamina (3,8 g, 27 mmol) en 20 ml de acetonitrilo seco. El 1-propil-2-clorometil-7-azabencimidazol (173) (940 mg, 4,5 mmol) disuelto en 4,5 ml de acetonitrilo se agregó por goteo. La mezcla se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente. El solvente se extrajo al vacío y el residuo se disolvió en 20 ml de acetato de etilo. Esta solución se lavó una vez con 20 ml de NaOH 1 N, una vez con 20 ml de agua, una vez con 20 ml de 5% de HOAc en agua, y luego una vez con NaOH 5 N. La fase orgánica se seco sobre MgSO₄, se

filtro, luego se concentro al vacio La mezcla del producto se purifico por cromatografia evaporativa eluyendo con acetato de etilo seguido de 95/5/1 de acetato de etilo/metanol/trietilamina para obtener 850 mg del 1-propil-2-(4-metoxibencilamino)metil-7-azabencimidazol (184)

N-benzoyl-N-(4-metoxibencil)-N-(1-propil-2-metileno-7-azabencimidazol



Se disolvio 1-propil-2-(4-metoxibencilamino)metil-7-azabencimidazol (184) (19 mg, 0,06 mmol) en 0,6 ml de tolueno Se agrego una solucion saturada de bicarbonato de sodio en agua (0,3 ml) seguido de cloruro de benzoilo (11 mg, 0,08 mmol) La mezcla de reaccion se agito a temperatura ambiente durante 10 horas Luego se diluyo con 5 ml de acetato de etilo y se transfirio a un embudo separador La capa acuosa se removio y la fase organica se lavó una vez con NaOH 1 N, una vez con 5 ml de agua, luego y una vez con ml de salmuera La fase organica se seco sobre MgSO₄, se filtro y el solvente se extrajo al vacio El producto se purifico por TLC preparativa eluyendo con 1/1 de acetato de etilo/hexanos para dar 20 mg del compuesto deseado (185) RMN (400 MHz (CDCl₃) 8,39 ppm (br d, 1H), 8,15 ppm (br d, 1H), 7,52 ppm (m, 1,5 H), 7,40 ppm (s, 1,5 H), 7,22 (m, 1H), 7,18 ppm (br d 1 H), 6,83 ppm (d, J = 4 Hz, 2 H), 4,93 ppm (br s, 2 H) 4,71 ppm (br s, 1 H), 4,39 ppm (br s, 1 H), 3,79 ppm (s, 3H), 1,89 ppm (br m, 2H) 0,98 ppm (br t, 3 H)

Ejemplo 12

Ensayo para la quimotaxis intermediada por el receptor C5a

Este ensayo es un ensayo standard de la quimotaxis intermediada por el receptor C5a

Se trataron células U937 promonocíticas humanas con cAMP durante 48 horas previo a llevar a cabo el ensayo. Las células se granularon y se suspendieron en un medio de cultivo que contenía 0,1% de suero bovino fetal (FBS) y 10 µg/ml de AM calceína (un tinte fluorescente). Esta suspensión se incubó luego a 37°C durante 30 minutos de manera que las células absorbieran todo el tinte fluorescente. Luego se centrifugó la suspensión brevemente para granular las células, las cuales fueron luego resuspendidas en medio de cultivo que contenía 0,1% de FBS a una concentración de aproximadamente 3×10^6 células/ml. Se transfirieron alícuotas de esta suspensión de célula para limpiar los tubos de ensayo que contenían vehículo (1% de DMSO) o para variar las concentraciones de un compuesto de interés, y se incubaron a temperatura ambiente durante por lo menos 30 minutos. El ensayo de quimotaxis se llevó a cabo en ChemoTx 101-8, en placas de 96 receptáculos. El fondo de los receptáculos de la placa se llenó con varias concentraciones de C5a humano (0-10 nM). La parte superior de los receptáculos de la placa se llenaron con suspensiones de célula (tratadas con compuesto o vehículo). Luego la placa se colocó en un incubador de cultivo de tejidos sobre 60 minutos. La superficie superior de la placa se lavó con PBS para eliminar el exceso de suspensión de células. La cantidad de células que migraron al fondo del receptáculo fueron luego determinadas usando un lector de fluorescencia. El índice de quimotaxis (la relación de células migradas a la cantidad total de células cargadas) se calculó luego para cada concentración de compuestos para determinar un valor EC_{50} .

Como control para tener la seguridad de que las células retendría la capacidad quimotáctica en presencia del compuesto de interés, el fondo de los receptáculos de la placa puede llenarse con varias concentraciones de quimioattractivos que no son intermediarios en la quimotaxis a través del receptor C5a, por ejemplo, suero activado con zimosan (ZAS), N-formilmetionil-leucil-fenilalanina (FMLP) o leucotrieno B₄(LTB₄)

Los compuestos de los Ejemplos que se acompañan exhiben valores EC₅₀ de menos de 1 µM en el ensayo anterior para la quimotaxis intermediada por C5a

Ejemplo 13

Determinación de la actividad de adhesión al receptor D₄ de dopamina

El ensayo siguiente es un ensayo convencional para determinar la afinidad de adhesión de los compuestos a los receptores D₄ de dopamina

Para los ensayos se usaron granulos de células de ovarios de hamster chino (CHO) que contenían receptores D₄ de dopamina de primate que se expresan recombinantemente. El vector de expresión del receptor D₄ de dopamina puede ser un vector pCD-PS descrito por Van Tol et al (Nature (1991) 358: 149-152). La muestra se homogeneizó en 100 volúmenes (p/vol) de 0,05 M de buffer Tris HCl que contenía 120 mM de NaCl, 5 mM de MgCl₂, y 1 mM de EDTA a 4°C y a un pH de 7,4. Luego la muestra se centrifugó a 30 000 x g y se resuspendió y rehomonogeneizó. Luego la muestra se centrifugó como se describió y la muestra final de tejido se congeló hasta el momento de usarla. El tejido se resuspendió 1:20 (peso/vol) en 0,05 M de buffer Tris HCl que contenía 120 mM de NaCl.

Las incubaciones para la adhesión dopaminérgica se llevaron a cabo a 25 °C y contenían 0,4 ml de muestra de tejido, 0,1 nM ³H-YM 09151-2 (Nemonapride, *cis*-5-cloro-2-metoxi-4-(metilamino)-N-(2-metil-2-fenilmetil)-3-

pirrolidinil)benzamida) y el compuesto de interés en una incubación total de 1,0 ml. La adhesión no específica se define como la adhesión que se encuentra en presencia de 1 μ M de espiperona, sin adiciones posteriores, la adhesión no específica es inferior al 20% de la adhesión total.

Ejemplo 14 Preparación de compuestos de sonda radiorotuladas de la invención

Los compuestos de la invención se prepararon como sondas radiorotuladas llevando a cabo sus síntesis usando precursores que comprenden por lo menos un átomo que es un radioisotopo. El radioisotopo está preferiblemente seleccionado de por lo menos uno de carbono (preferiblemente ^{14}C), hidrógeno preferiblemente ^3H), azufre (preferiblemente ^{35}S), o yodo (preferiblemente ^{125}I). Dichas sondas rotuladas se sintetizaron convenientemente mediante un suministrador de radioisotopo que se especializa en síntesis específicas de compuestos para sondas radiorotuladas. Dichos proveedores incluyen Amersham Corporation, Arlington Heights, IL, Cambridge Isotope Laboratories, Inc. Andover, MA, SRI International, Menlo Park, CA, Wizard Laboratories, West Sacramento, CA, ChemSyn Laboratories, Lexena, KS, American Radiolabeled Chemicals, Inc., St. Louis, MO, y Moravsek Biochemicals Inc., Brea, CA.

Los compuestos de sondas rotuladas con tritio también se preparan convenientemente catalíticamente a través de intercambio catalizado por platino en ácido acético tritiado, intercambio catalizado por ácido en ácido trifluoroacético tritiado, o intercambio catalizado heterogéneo con gas tritio. Dichas preparaciones son llevadas a cabo convenientemente como radiorotulación específica por cualquiera de los proveedores enumerados en el párrafo precedente usando el compuesto de la invención como sustrato. Además, algunos precursores pueden estar sujetos a intercambio de tritio-halógeno con gas tritio, reducción de gas tritio.

de enlaces insaturados, o reduccion usando borotritiuro de sodio, segun sea apropiado

Ejemplo 15 Preparaciones Baculovirales (Para la Expresion de C5a)

El vector de expresion baculoviral de receptor C5a (hC5a) humano fue co-transfectado junto con BACULOGOLD DNA (BD PharMingen, San Diego, CA) en celulas Sf9. El sobrenadante del cultivo de células Sf9 fue cosechado tres dias después de la transfeccion. El sobrenadante que contenia el virus recombinante fue diluido en forma seriada en un medio Hink de TNM-FH de insecto (JRH Biosciences, Kansas City) suplementado con sales Grace y con 4,1 mM de L-Gln, 3,3 g/L LAH, 3,3g/L de fermento ultrafiltrado y 10% de suero bovino fetal inactivado por calor (a continuacion denominado "medio de insecto") y la placa se ensayo para las placas recombinantes. Al cabo de cuatro dias, se seleccionaron placas recombinantes y se cosecharon en 1 ml de medio de insecto para la amplificacion. Cada 1 ml de volumen del baculovirus recombinante (en el pasaje 0) se usó para infectar un frasco separado T25 que contenia 2×10^6 Sf9 en 5 mls de medio de insecto. Despues de cinco dias de incubacion a 27°C, el medio sobrenadante se cosecho a partir de cada una de las infecciones T25 para ser usado como pasaje de un inoculo.

Luego se eligieron dos de siete clones baculovirales recombinantes para una segunda vuelta de amplificacion, usando 1 ml de 1 pasaje de una carga para infectar 1×10^8 en 100 ml de medio de insecto dividido en frascos de 2 T175. Cuarenta y ocho horas despues de la infeccion, el pasaje de dos medios de cada preparacion de 100 ml se cosecho y las placas se ensayaron para titularlas. Los granulos de celulas de la segunda vuelta de amplificacion se ensayaron por adhesion de afinidad tal como se describe a continuacion para verificar la expresion del receptor recombinante. Luego se inicio una tercera vuelta de

amplificación usando una multiplicidad de infección de 0,1 para infectar 1 litro de células Sf9. Cuarenta horas de la infección se cosecho el medio sobrenadante para proveer una carga baculoviral de pasaje 3.

Los gránulos de células remanentes se sometieron a ensayo para la afinidad de adhesión usando "Ensayos de Adhesión", descrito por De Martino et al., 1994, J Biol Chem 269 N°20, pp 14446-14450, página 14447, adaptada de la manera siguiente. El radioligando es 0,005-0-500nM [¹²⁵I]C5a (recombinante humano), New England Nuclear Corp., Boston, MA, las células baculovirales que expresan el receptor hC5a fueron utilizadas en lugar de 293 células, el buffer de ensayo contiene 50 mM Hepes pH 7,6, 1 mM CaCl₂, 5 mM MgCl₂, 0,1% BSA, pH 7,4, 0,1 mM bacitracina, y 100 KIU/ml aprotinina, la filtración se llevó a cabo usando filtros GF/C WHATMAN (pre-remojados en 1,0% de polietilénimina durante 2 horas antes de su uso), y los filtros se lavaron dos veces con 5 ml de buffer de adhesión en frío o sin BSA, bacitracina, o aprotinina.

El título de la carga baculoviral de pasaje 3 determinada por el ensayo en placas y por una multiplicidad de infección, curso del tiempo de incubación, y experimentos de ensayo de adhesión se llevaron a cabo para determinar las condiciones para una expresión receptora óptima.

Una multiplicidad de infección de 0,1 y una incubación de 72 horas fueron los mejores parámetros de infección que se encontraron para la expresión del receptor hC5a en hasta 1 litro de cultivos de infección de células Sf9.

Ejemplo 16 Infecciones Baculovirales

Se infectaron células Sf9 en fase logarítmica (INVITROGEN Corp., Carlsbad CA) con una o más cargas de baculovirus recombinante seguido de cultivo en un medio de insecto a 27 °C. Las infecciones se llevaron a cabo, ya sea únicamente con virus para dirigir la expresión del receptor hC5a o con este virus

en combinacion con tres cargas de virus de expresion de sub-unidades de proteina G 1) carga viral Ga₂ de virus codificador de proteina G (BIOSIGNAL #V5J008), 2) carga de virus bl que codifica proteina G bovina (BIOSIGNAL #V5HO12) y 3) carga de virus g2 humano que codifica la proteina G (BIOSIGNAL #V6B003), que puede obtenerse en BIOSIGNAL Inc , Montreal

Las infecciones sea efectuaron convenientemente con una multiplicidad de infeccion de 0,1 1,0 0,5 0,5 A las 72 horas despues de la infección, se analizó una muestra de la suspension de celulas para determinar la viabilidad mediante la exclusion del tinte de azul tripano, y las células Sf9 remanentes se cosecharon por centrifugación (300C rpm/ 10 minutos/4 °C

Ejemplo 17 Membranas de Celulas de Insectos Recombinantes Purificadas

Se resuspendieron los granulos de celulas Sf9 en buffer de homogeneizacion (10 mM HEPES, 250 mM sucrosa, 0,5 yg/ml Aprotinina, 200 yM PMSF, y 2,5 mM EDTA, pH 7,4 y se homogeneizaron usando un homogeneizador POLYTRON (fijado en 5 durante 30 segundos) El homogeneizado se centrifugo (536 x g/10 minutos/4 °C) para granular los nucleos Las membranas aisladas que contenian el sobrenadante se decantaron en un tubo centrifugador limpio, se centrifugaron (48 000 x g/ 30 minutos, 4 °C) y el granulo resultante se resuspendio en 30 ml de buffer de homogeneizacion Esta centrifugacion y resuspension se repitio dos veces El granulo final fue resuspendido en PBS ce Dulbecco enfriado con hielo que contenia 5 mM de EDTA y se guardo en alicuotas congeladas a -80 °C hasta que se necesito La concentracion de proteina de la preparacion de membrana resultante (a continuacion "membranas P2" se midio convenientemente usando un ensayo de proteina Bradford (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) Mediante esta medicion,

un cultivo de 1 litro de células rinde típicamente 100-150 mg de proteína de membrana total

Ejemplo 18 Adhesión GTPg³⁵S Inducida por Agonista

La actividad de la adhesión GTPg³⁵S estimulada por agonista se midió de la manera siguiente. Cuatro cargas baculovirales independientes (una que dirige la expresión del receptor hC5a y tres que dirigen la expresión de cada una de las tres subunidades de la proteína hetero-trimérica G) se usaron para infectar un cultivo de células Sf9, tal como se describió más arriba. La adhesión de GTPg³⁵S estimulada por agonista sobre membranas purificadas (tal como se preparó anteriormente) se verificó usando hC5a (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) como agonista para verificar que la combinación de receptor/Gabg proporcionara una respuesta funcional medida por adhesión de GTPg³⁵S.

Membranas P2 se resuspendieron mediante homogeneización Dounce (con mano de mortero hermética) en buffer de ensayo de adhesión (50 mM Tris pH 7,0, 120 mM NaCl, 2 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, 0,1% BSA, 0,1 mM bacitracina, 100 KIU/ml, aprotinina, 5 μM GDP) y se agregaron a tubos de reacción a una concentración de 30 μg/tubo de reacción. Después de agregar dosis incrementadas del agonista hC5a (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) a concentraciones comprendidas entre 10⁻¹² M a 10⁻⁶ M, las reacciones se iniciaron mediante adición de 100 pM GTPg³⁵S. En experimentos competitivos, se agregaron desplazadores no-radiorotulados (por ejemplo, compuestos de la invención para ensayos separados a concentraciones comprendidas entre 10⁻¹⁰ M a 10⁻⁵ M junto con 10 nM hC5a, para obtener un volumen final de 0,25 ml.

A continuación de una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente, las reacciones se terminaron mediante filtración al vacío sobre filtros GF/C (pre-remojados en buffer de lavado, 0,1% BSA), seguido de lavado con un buffer de

lavado con agua helada (50 mM de Tris pH 7,0, 120 mM de NaCl) El GTPg³⁵S adherido se determinó por espectrometría de centelleo líquido de los filtros lavados. La adhesión no específica se determinó usando 10 mM de GTPgS y representa típicamente menos de 5 por ciento de la adhesión total. Los datos se expresan como porcentaje por arriba del basal. Los resultados de estos experimentos de adhesión de GTPg³⁵S pueden analizarse convenientemente usando SIGMAPLOT software (SPSS Inc Chicago)

La descripción precedente es ilustrativa y se entenderá que pueden efectuarse variaciones y modificaciones sin apartarse del alcance o espíritu de la invención que se indica en las reivindicaciones siguientes



REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo

1 Una molecula que contiene carbono

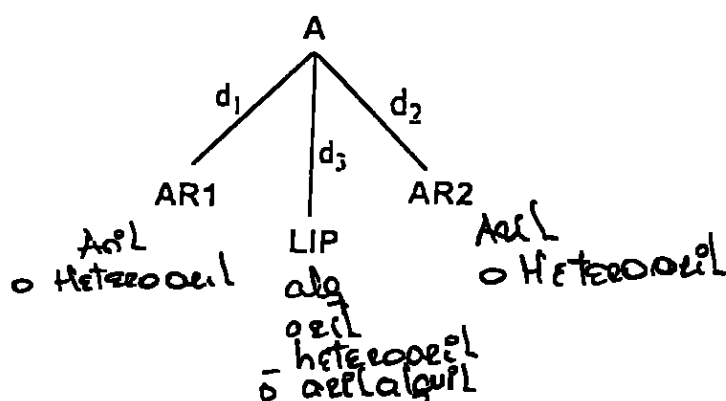
i) que tiene una masa molecular de 700 amu,

ii) que es no peptidica, y

iii) que exhibe actividad antagonista C5a o actividad agonista inversa C5a con un EC_{50} de menos de 500 nM en un ensayo de quemotaxis de leucocitos intermediada por C5a

2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 1, que contiene uno o mas anillos heteroarilo

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 1 que tiene la formula



AR1 y AR2 independientemente arilo carbociclico o heteroarilo,

LIP representa un alquilo, arilo carbociclico heteroarilo, o arilalquilo,

A es oxigeno o nitrogeno

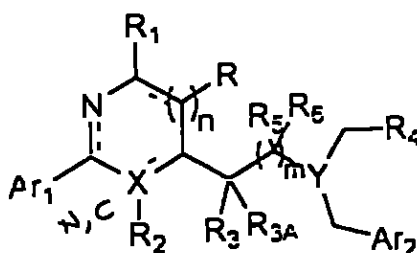
d₁ representa la distancia entre A y el centro geometrico de AR1 y esta entre 3 y 6 Angstroms en por lo menos un conformador energeticamente accesible del compuesto,

d_2 representa la distancia entre A y el centro geometrico de AR2 y está entre 5 y 10 Angstroms en por lo menos un conformador energeticamente accesible del compuesto, y

d_3 representa la distancia entre A y el atomo mas proximo de LIP y está entre 3 y 6 Angstroms en por lo menos un conformador energéticamente accesible del compuesto

4 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 1, 2 o 3 que es un arilimidazol opcionalmente sustituido, un arilpiridil opcionalmente sustituido, un cicloalquilimidazol opcionalmente sustituido con arilo, un arilpirazol opcionalmente sustituido, un bencimidazol opcionalmente sustituido, una tetrahidroisoquinolina arilo-sustituido opcionalmente sustituida, o una biaml carboxamida opcionalmente sustituido

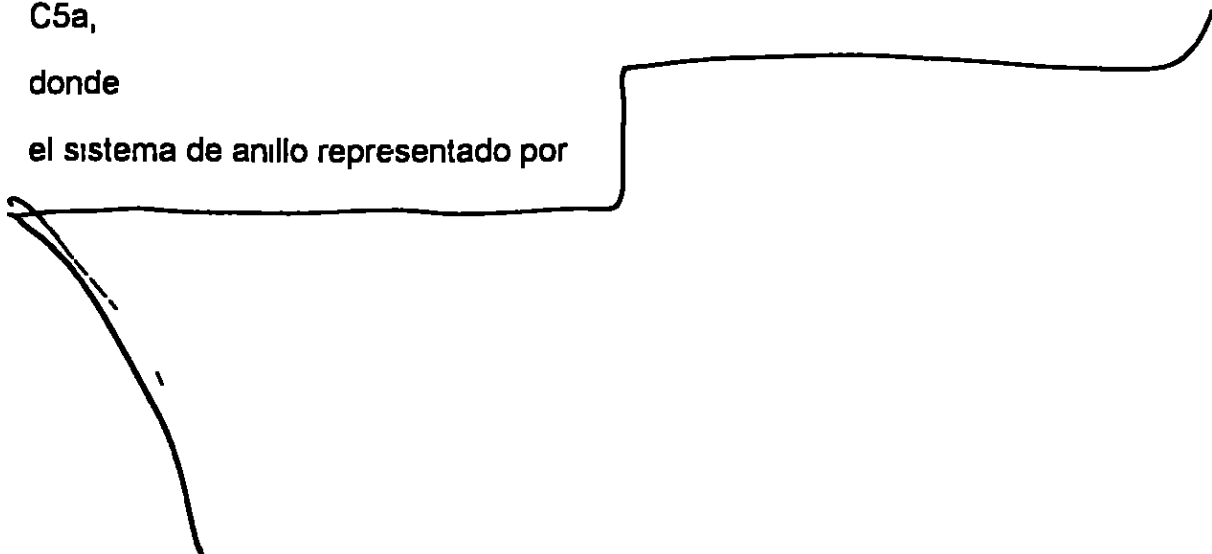
5 Un compuesto que tiene la formula

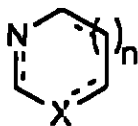


o una sal de los mismos farmaceuticamente aceptables, donde el compuesto exhibe una EC_{50} de 1 μM o menos en un ensayo de quimotaxis intermediada por C5a,

donde

el sistema de anillo representado por





es un heterociclo de 5 a 7 miembros que puede ser aromático o parcialmente insaturado,

X es N, C o CR₇, donde R₇ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitro, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, mono o dialquilamino opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido o (cicloalquilo)alquilo opcionalmente sustituido,

Y es N o CH,

n es 0, 1 o 2,

m es 0, 1 o 2,

R y R₁ están independientemente elegidos entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitro, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido mono o dialquilamino opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquilo)alquilo opcionalmente sustituido, arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico que tiene de 1 a 3 anillos, con 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos,

R₂, R₃, R_{3A}, R₅ y R₆ están independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitro, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, mono- o dialquilamino opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente

sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido,

cuando n es 0, R₁ y R₃ pueden estar unidos para formar un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido,

cuando n es 1, R y R₃ pueden estar unidos para formar un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido,

R₄ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o

R₄ es anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroanillo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos, y

Ar₁ y Ar₂ son independientemente anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroanillo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico, que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos

6 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en la cual

R y R₁ están independientemente seleccionados de

i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y

ii) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi, amino y mono- o dialquilamino,

iii) fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino y mono- o dialquilamino,

R_2 , R_3 , R_{3A} , R_5 y R_6 estan independientemente seleccionados de

- i) hidrogeno, halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino

R_7 es hidrogeno, hidroxilo, halogeno, amino, ciano, nitro, o haloalquilo, o

R_7 es alcoxi, mono- o dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo o (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

Cuando n es 0 R_1 y R_3 pueden estar unidos para formar un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino,

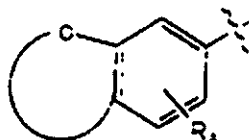
Cuando n es 1, R_1 y R_3 pueden estar unidos para formar un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede

estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino;

R₄ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino; o

R₄ es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, N-alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, y 1-piperidilo, o

R₄ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno y que tiene la fórmula

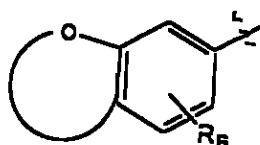


donde R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino y mono- o dialquilamino, y

Ar_1 y Ar_2 estan independientemente elegidos de

i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, N-alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolino, y 1-piperidilo, y

ii) grupos biciclicos que contienen oxigeno que tienen la formula



donde R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino

7 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 5, en el cual

R y R₁ están independientemente seleccionados de

- i) hidrogeno, halogeno, hidroxi, amino, alcoxi C₁-C₆, mono o dialquilamino (C₁-C₆), ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y (cicloalquilo(C₃-C₆)), alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxi, acetoxi, alcoxi, amino y mono- o dialquilamino(C₁-C₆),
- iii) fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxi, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

Cuando n es 0, R₁ y R₃ pueden estar unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₆ o un anillo heterocicloalquilo C₃-C₆, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxi, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono o di(C₁-C₆)alquilamino,

Cuando n es 1, R y R₃ pueden estar unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₆ o un anillo heterocicloalquilo C₃-C₆, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxi acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

R_2 , R_3 , R_{3A} , R_5 y R_6 están independientemente seleccionados de

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi C_1-C_6 , mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y (cicloalquilo C_3-C_6)), alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

R_7 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitro, o haloalquilo,

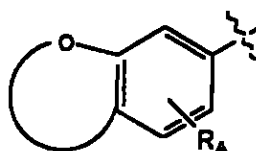
R_7 es alcoxi, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 o (cicloalquilo C_3-C_6) alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

R_4 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , (cicloalquilo C_3-C_6) alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o

R_4 es fenilo, fenil(C_1-C_4)alquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido

con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidino, y 1-piperidino, o

R₄ es un grupo que contiene oxígeno bicyclico que tiene la fórmula



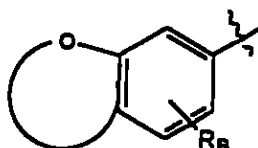
donde R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, y

Ar₁ y Ar₂ están independientemente elegidos de fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono o di(C₁-C₆)alquilamino, ácidos

carboxílicos, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, y 1-piperidilo,

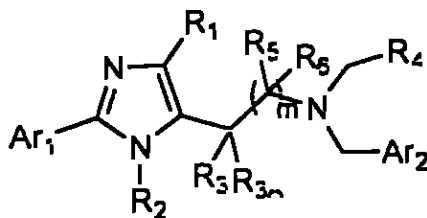
y

ii) grupos bicíclicos que contienen oxígeno que tienen la fórmula



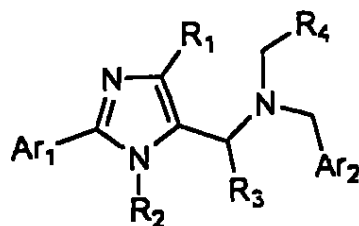
en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

8 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la fórmula



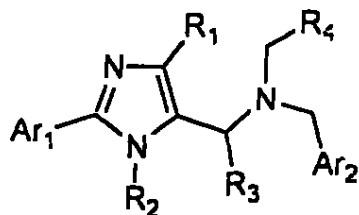
donde m, Ar₁, Ar₂, R₁, R₂, R₃, R_{3A}, R₄, R₅, y R₆ son tal como las que se han definido en la reivindicación 4

9 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la fórmula



donde m, Ar₁, Ar₂, R₁, R₂, R₃ y R₄ son tal como las que se han definido en la reivindicación 4

10 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 5 que tiene la formula



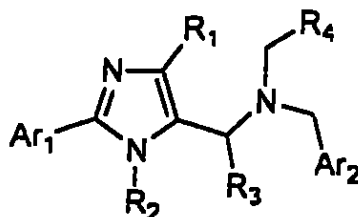
donde

R₁ es hidrogeno, alquilo C₁-C₇, halogeno o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halogeno, hidroxil, amino, o mono- o di(C₁-C₅)alquilamino

R₂ es alquilo C₁-C₈, o cicloalquilo C₃-C₈, y

R₃ es hidrogeno o alquilo C₁-C₇

11 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 5 que tiene la formula



en la cual

Ar₁ es fenilo, fenilalquilo, tienilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

Ar₂ se define como en la reivindicacion 2,

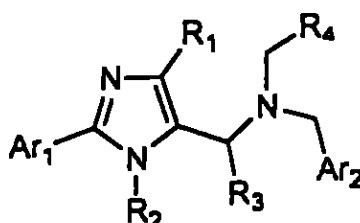
R₁ es hidrogeno, alquilo C₁-C₇, halogeno o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halogeno hidroxilo, amino, o mono-o di(C₁-C₆)alquilamino,

R₂ es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈, y

R₃ es hidrogeno o alquilo C₁-C₇, y

R₄ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, o (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

12 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 5 que tiene la formula

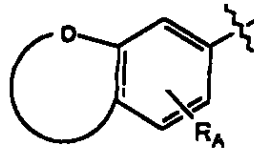


donde

- Ar₁** es fenilo, fenilalquilo, tienilo, imidazolilo, pindilo, pirimidilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, amino, mono- o di(C₁-C)alquilamino,
- Ar₂** es tal como se ha definido en la reivindicacion 5,
- R₁** es hidrogeno, alquilo C₁-C₇, halogeno, o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, halogeno, hidroxilo, amino, o mono- o di(C₁-C₈) alquilamino,
- R₂** es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈, y
- R₃** es hidrogeno o alquilo C₁-C₇, y
- R₄** es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno

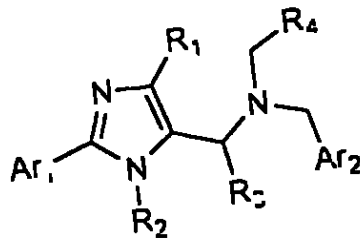
de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, o

R₄ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



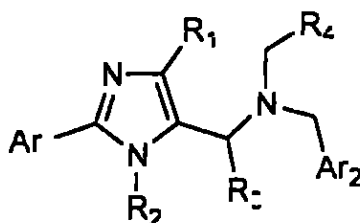
en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados entre halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

13 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la fórmula



en la cual

- Ar_1 es fenilo, fenilalquilo, tienilo, o pindilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,
- Ar_2 es tal como se define en la reivindicacion 4,
- R_1 es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo,
- R_2 es alquilo C_3-C_8 , o cicloalquilo C_3-C_8 , y
- R_3 es hidrogeno o metilo, y
- R_4 es alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_8 , o (cicloalquilo C_3-C_8) alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino
- 14 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 5 que tiene la formula



en la cual

- Ar_1 es fenilo, fenilalquilo, tienilo, o piridilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o sustituido con cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo,

trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

Ar₂ es tal como se definió en la reivindicación 5,

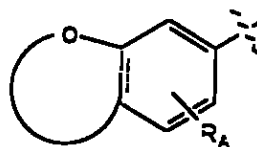
R₁ es hidrógeno, metilo, etilo, o fenilo,

R₂ es alquilo C₃-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈, y

R₃ es hidrógeno o metilo, y

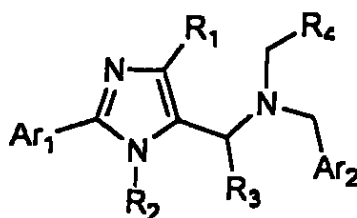
R₄ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitrógeno, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di-(C₁-C₆)alquilamino, o

R₄ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



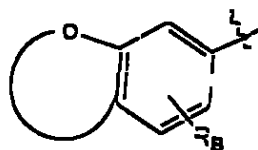
en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitrógeno, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

15 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la fórmula



en la cual

- Ar₁** es fenilo, fenilalquilo, tienilo, o piridilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o sustituido con cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,
- Ar₂** se elige entre fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, acido carboxílico, ester de acidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono- o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidilo, 1-pirrolidinilo, y 1-piperidilo, o
- Ar₂** es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



en la cual R_8 representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6) alquilamino,

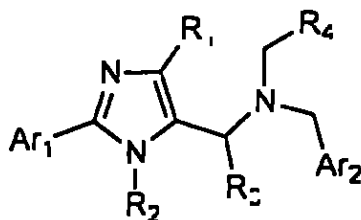
R_1 es hidrogeno, metilo, etilo, o fenilo,

R_2 es alquilo C_3-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 , y

R_3 es hidrogeno o metilo, y

R_4 es alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , o (cicloalquilo C_3-C_8) alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino y mono- o di(C_1-C_6) alquilamino

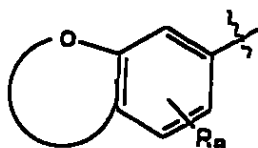
16 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 5 que tiene la formula



en la cual

Ar_1 es fenilo, fenil(C_1-C_4)alquilo, tienilo, o piridilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

- Ar₂** se elige entre fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, p-iridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[b]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono- o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, y 1-piperidilo, o
- Ar₂** es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula

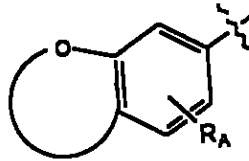


en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

- R₁** es hidrógeno, metilo, etilo, o fenilo,
- R₂** es alquilo C₃-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈, y
- R₃** es hidrógeno o metilo, y
- R₄** es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, p-iridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[b]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede

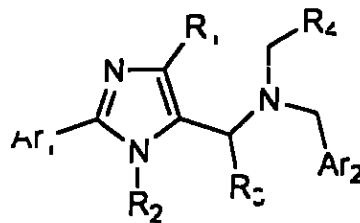
estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, o

R₄ es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

17 Un compuesto que tiene la formula

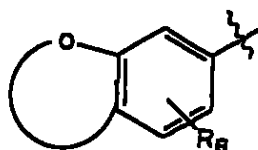


o una sal farmacéuticamente de los mismos, en la cual

Ar₁ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, o piridilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo,

trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

Ar₂ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



en la cual R₈ representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

R₁ esta seleccionado de

- i) hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₆, mono o dialquilamino (C₁-C₆), ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y (cicloalquilo(C₃-C₆)), alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi, amino y mono- o dialquilamino(C₁-C₆), o

R₁esta seleccionado de

fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazonilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi,

haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

R₂ y R₃ están independientemente seleccionados de

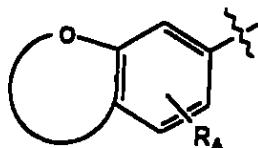
i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alcoxilo C₁-C₆, mono o dialquilamino (C₁-C₆), ciano, nitro, haloalquilo, y

ii) alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y (cicloalquilo(C₃-C₆)), alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxilo, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alcoxilo, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, y

R₄ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, (cicloalquilo C₃-C₆) alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxilo, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, o

R₄ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxilo, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos,

aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆) alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidino, y 1-piperidino, o R₄ es un grupo que contiene oxígeno bicyclico que tiene la fórmula



donde R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆) alquilamino

18 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual el compuesto exhibe un EC₅₀ de 1 μM o menos en un ensayo de quimiotaxis mediada C5a

19 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17,

R₁ es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo,

R₂ es alquilo C₃-C₈, o cicloalquilo C₃-C₈,

R₃ es hidrógeno o metilo, y

R₄ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

20 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual

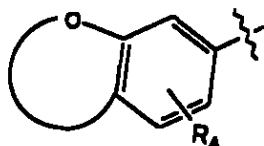
- R₁ es hidrogeno, metilo, etilo o fenilo,
 R₂ es alquilo C₃-C₈, o cicloalquilo C₃-C₈,
 R₃ es hidrógeno o metilo, y
 R₄ es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, amino, y mono- o di-(C₁-C₈)alquilamino

21 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 17, en el cual

- R₁ es hidrógeno, metilo, etilo, o fenilo,
 R₂ es alquilo C₃-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈,
 R₃ es hidrogeno o metilo, y
 fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, amino, mono- o di-(C₁-C)alquilamino

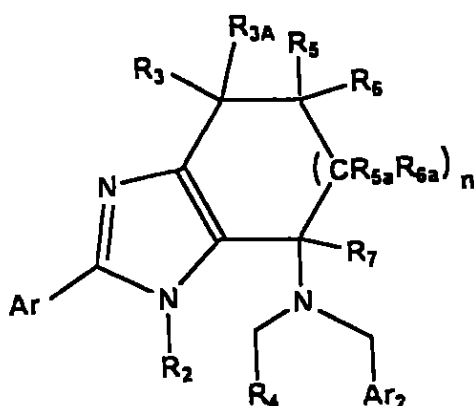
22 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 17, en el cual

- R₁ es hidrogeno, metilo, etilo o fenilo,
 R₂ es alquilo C₃-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈,
 R₃ es hidrogeno o metilo, y
 R₄ es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



donde R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6) alquilamino

23 Un compuesto que tiene la formula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la cual

n es un número entero de 0 a 3, y

R_2 es hidrógeno o

alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido,

R_4 es hidrógeno o

alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido, o

R₄ es anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, con un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de uno a tres heteroátomos,

R₃ y R_{3A} son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo, o

R₃ y R_{3A} tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo,

R₅ y R₆ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, o alcoxi, o

R₅ y R₆ tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo,

R_{5a} y R_{6a} son iguales o diferentes, y están independientemente seleccionados cada vez que ocurren de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, y alcoxi,

R₇ representa hidrógeno o alquilo,

Ar₁ y Ar₂ son independientemente anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos

24 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en el cual

n, R₃, R_{3A}, R₅, R₆, R_{5a}, R_{6a}, y R₇ son tal como se han definido en la reivindicación 23, y

R₂ es hidrógeno o

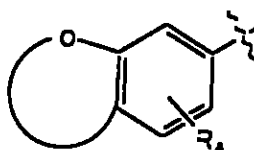
alquilo, alquénilo, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, o haloalquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

R₄ es hidrógeno o

alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino y mono- o dialquilamino

R_4 es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, aminoalcoxi, acido carboxílico, esteres de acidos carboxílicos, aminocarbonilo mono o dialquilaminocarbonilo, N-alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo y $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion, o

R_4 es un grupo biciclico que contiene oxigeno y que tiene la formula

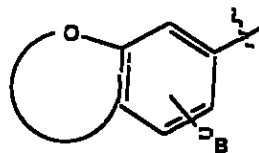


donde R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino

Ar_1 y Ar_2 se eligen independientemente de

- i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotriazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, aminoalcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, N-alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo y XR_B donde X y R_B son tal como se definen mas adelante, y

- ii) grupos biciclicos que contienen oxigeno y que tienen la formula



donde R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}_c-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_m-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NR}_c-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_c-$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{NH}-$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_c-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$, $-\text{NR}_c\text{C}(=\text{O})$, $-\text{NHS}(\text{O})_m-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(\text{O})_m-$, y $\text{NR}_c\text{S}(\text{O})_m-$ donde m es 0, 1 ó 2),

y

R_B y R_c , pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo cíclicos de cadena recta o ramificada, que pueden contener uno o mas dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyente(s) seleccionados de,

oxo, hidroxí, $-\text{O}(\text{alquilo})$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$,
 $\text{N}(\text{alquilo})(\text{alquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{alquilo}$, $\text{N}(\text{alquilo})\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$,
 $-\text{NHS}(\text{O})_x(\text{alquilo})$ $-\text{S}(\text{O})_x(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})_x\text{NH}(\text{alquilo})$,
 $-\text{S}(\text{O})_x\text{N}(\text{alquilo})(\text{alquilo})$, (donde x es 0, 1 o 2)

25 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en el cual n es tal como se definió en la reivindicación 23, y R_3 y R_{3A} son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o R_3 y R_{3A} tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, hidroxí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6\text{O}$ R_5 y R_6 tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$,

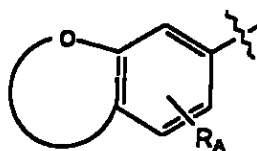
R_{5a} y R_{6b} son iguales o diferentes y estan independientemente seleccionados cada vez que ocurren de hidrogeno, halogeno, hidroxil, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 ,

R_2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 (cicloalquilo C_3-C_6), alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_6 , cada uno de los cuales esta no sustituido o esta sustituido con uno o mas de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo C_1-C_3 , hidroxil, acetoxil, alcoxi, amino y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

R_4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , (cicloalquilo C_3-C_6)alquilo C_1-C_4 , haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxil, acetoxil, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino y mono- o di(C_1-C_6) alquilamino,

R_4 es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxil, acetoxil, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alcoxi, acido carboxilico, esteres de

ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁ C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁ C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-pipendilo, -XR_B, donde X y R_B son tal como se han definido más adelante, o R₄ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



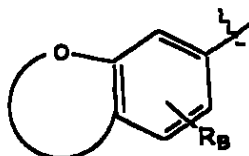
en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, y mono- o di(C₁ C₆)alquilamino,

Ar₁ y Ar₂ están independientemente elegidos de

- i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilic, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, mono- o di(C₁ C₆)alquilamino, amino(C₁ C₆)alcoxi, ácidos carboxílicos, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁ C₆)alquilaminocarbonilo,

N-(C₁ C₆) alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, y -XR_B, donde X y R_B son tal como se definen a continuación, y

ii) grupos bicíclicos que contienen oxígeno que tienen la fórmula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂ C₆, alquino C₂ C₆, alcoxi C₁ C₆, amino, y mono- o di(C₁ C₆)alquilamino,

X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en -CH₂-, -CHR_c-, -O-, -S(O)_m-, -NH-, -NR_c-, -C(=O)NH-, -C(=O)NR_c-, -S(O)_mNH-, -S(O)_mNR_c-, -NHC(=O)-, -NR_cC(=O)-, -NHS(O)_m-, -C(=O)NHS(O)_m-, y -NR_cS(O)_m- (donde m es 0, 1, o 2),

y

R_B y R_c, pueden ser iguales o diferentes y están independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en

hidrógeno, grupos alquilo cíclicos de cadena recta o ramificada que pueden contener uno o más dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado de

oxo, hidroxilo, -O(alquilo C₁ C₆), -NH(alquilo C₁ C₆), -N(alquilo C₁ C₆) (alquilo C₁ C₆), -NHC(O)(alquilo C₁ C₆), -N(alquilo C₁ C₆)C(O)(alquilo C₁ C₆), -NHS(O)_x(alquilo C₁ C₆), -S(O)_x(alquilo C₁₋₆), -S(O)_xNH(alquilo C₁ C₆), -S(O)_xN(alquilo C₁ C₆)(alquilo C₁ C₆), (donde x es 0, 1, o 2)

26 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual

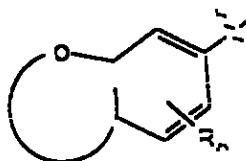
n , R_2 , R_3 , R_{3A} , R_5 , R_6 , R_{5A} , R_{6A} , y R_7 son tal como se han definido en la reivindicación 23,

R_4 es hidrogeno o

alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , (cicloalquilo C_3-C_6)alquilo C_1-C_4 , haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

R_4 es fenilo, naftilo, tienilo, pindilo, pirimidilo, dihidrobenzofuranilo, furanilo, benzodioxanilo, indolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alcoxi, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C_1-C_6)alquilaminocarbonilo, $N-(C_1-C_6)$ alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuación, o

R_4 es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



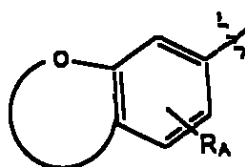
en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

Ar_1 es fenilo, tienilo, o piridilo, pirimidilo, dihidrobenzofuranilo, furanilo, benzodioxanilo, indolilo, cada uno de los cuales es no sustituido o esta sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de

halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alcoxi, acido carboxilico, esteres de ácidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di(C_1-C_6) alquilaminocarbonilo, N-(C_1-C_6)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-pipendilo, y $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion,

Ar_2 es fenilo, naftilo, tienilo, piridilo pirimidilo, dihidrobenzofuranilo, furanilo, benzodioxanilo, indolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di(C_1-C_6)alquilaminocarbonilo, N-(C_1-C_6) alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo 1-pirrolidinilo, 1-pipendilo, y $-XR_B$ donde X y R_B son tal como se definen mas abajo, o

Ar_2 es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1 C_6 , alqueno C_2 C_6 , alquino C_2 C_6 , alcoxi C_1 C_6 , amino, y mono- o di (C_1 C_6)alquilamino,

X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CHR_c-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-NH-$, $-NR_c$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_c-$, $-S(O)_mNH-$, $-S(O)_mNR_c-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_cC(=O)-$, $-NHS(O)_m-$, $-C(=O)NHS(O)_m-$, y $-NR_cS(O)_m-$ (donde m es 0, 1, o 2),

y

R_B y R_c , que pueden ser iguales o diferentes están independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en hidrogeno, grupos alquilo ciclicos de cadena recta o ramificada que pueden contener uno o mas dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede ser no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de

oxo, hidroxilo, $-O$ (alquilo C_1 C_6), $-NH$ (alquilo C_1 C_6), $-N$ (alquilo C_1 C_6) (alquilo C_1 C_6) $-NHC(O)$ (alquilo C_1 C_6), $-N$ (alquilo C_1 C_6) $C(O)$ (alquilo C_1 C_6), $-NHS(O)_x$ (alquilo C_1 C_6), $-S(O)_x$ (alquilo C_1 C_6), $-S(O)_xNH$ (alquilo C_1 C_6), $-S(O)_xN$ (alquilo C_1 C_6)(alquilo C_1 C_6), (donde x es 0, 1, o 2)

27 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 26, en el cual R_3 y R_4 son iguales o diferentes y representan hidrogeno o metilo,

R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan hidrogeno o metilo,

R_{5a} y R_{6a} son iguales o diferentes y estan independientemente seleccionados cada vez que ocurren de hidrogeno y metilo

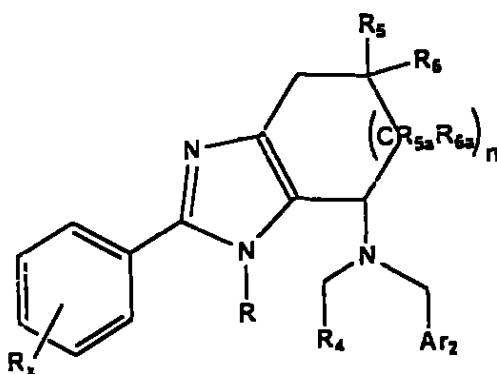
28 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 26, en el cual

R_3 y R_4 son hidrogeno,

R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o metilo, y

R_{5a} y R_{6a} son iguales o diferentes, y estan independientemente seleccionados cada vez que ocurren de hidrogeno y metilo

29 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 26, que tiene la formula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual

R_2 , R_4 , Ar_2 , y n son tal como se han definido en la reivindicacion 26,

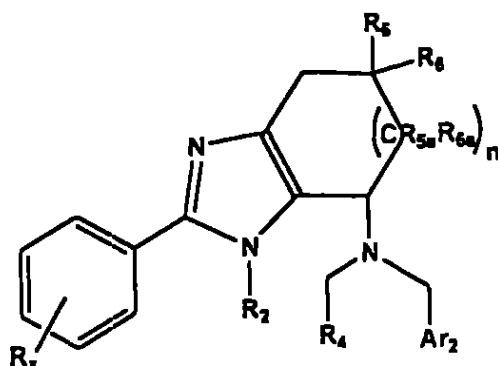
R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan hidrogeno o metilo,

R_{5a} y R_{6a} son iguales o diferentes y estan independientemente seleccionados cada vez que ocurre de hidrogeno y metilo y

R_x representa hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxi,

acetoxi, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, amino, mono- o di(C₁-C₈)alquilamino, y amino(C₁-C₈)alcoxi

30 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, que tiene la formula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual

R₄, Ar₂, y n son tal como se han definido en la reivindicación 26,

R₂ es alquilo C₃-C₈, de cadena recta o ramificada, alquenilo C₂-C₈, o alquinilo C₂-C₈,

R₅ y R₆ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o metilo,

R_{5a} y R_{6a} son iguales o diferentes y están independientemente elegidos cada vez que ocurren entre hidrógeno y metilo, y

R_x representa hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, amino, mono- o di(C₁-C₈)alquilamino, y amino(C₁-C₈)alcoxi

31 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29,

Ar₂, R_x, y n son tal como se han definido para la reivindicación 29

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R_2 es alquilo C_3-C_8 , de cadena recta o ramificada, alquenilo C_2-C_8 , o alquinilo C_2-C_8 , y

R_4 es alquilo C_1-C_8 , de cadena recta o ramificada, alquenilo C_2-C_8 , o alquinilo C_2-C_8

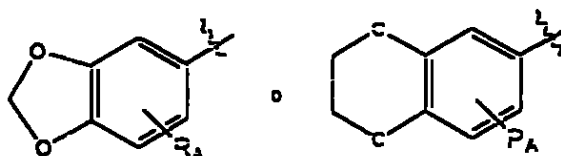
32 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_2 es alquilo C_3-C_8 , de cadena recta o ramificada, alquenilo C_2-C_8 , o alquinilo C_2-C_8 ,

R_4 es fenilo, que puede estar no sustituido o puede estar sustituido con

alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , (cicloalquilo C_3-C_6)alquilo C_1-C_4 , haloalquilo, alcoxi C_1-C_6 , halogeno, hidroxilo, amino, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o

R_4 es un grupo que contiene oxígeno bicíclico que tiene la fórmula

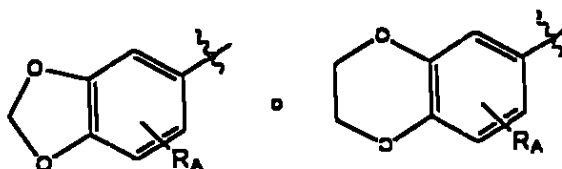


donde R_A es hidrogeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , (cicloalquilo C_3-C_6)alquilo C_1-C_4 , haloalquilo, alcoxi, halogeno, hidroxilo, amino, o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

Ar_2 es fenilo que esta no sustituido o que esta opcionalmente sustituido o sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 , ciano, amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, acido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, N-

alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 1-morfolino, nitro, hidroxilo, acetoxi, trifluorometilo, y trifluorometoxi, o $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se han definido para la reivindicación 29, o

Ar_2 es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



donde R_A , R_B , y n son tal como se han definido en la reivindicación 29

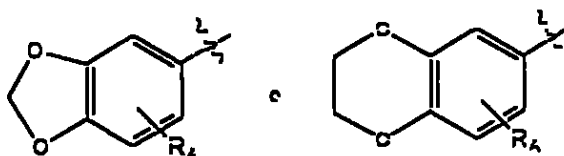
33 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual

R_2 es alquilo C_3-C_8 , de cadena recta o ramificada, alquenilo C_2-C_8 , o alquinilo C_2-C_8 ,

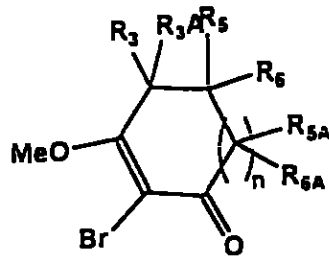
R_4 es alquilo C_1-C_8 , de cadena recta o ramificada, alquenilo C_2-C_8 , o alquinilo C_2-C_8

Ar_2 es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



donde R_A y n son tal como se han definido en la reivindicación 29

34 Un compuesto de la fórmula



donde

n es un numero entero de 0 a 3,

R₃ y R_{3A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxi, alquilo, o alcoxi, o

R₃ y R_{3A}, tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos forman un anillo cicloalquilo,

R₅ y R₆ son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxi, alquilo o alcoxi, o

R₅ y R₆, tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos forman un anillo cicloalquilo, y

R_{5A} y R_{6A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxi, alquilo, o alcoxi

35 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 34, donde

R₃ y R_{3A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno o alquilo C₁ C₆, o

R₃ y R_{3A}, tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos, forman un anillo cicloalquilo de 3 a 6 atomos de carbono,

R₅ y R₆ son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxi, alquilo C₁ C₆, o alcoxi C₁ C₆, o

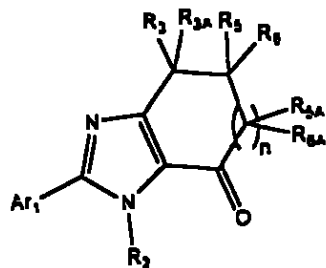
R₅ y R₆, tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 6 atomos de carbono, y

R_{5A} y R_{6A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxi alquilo C₁ C₆, o alcoxi C₁ C₆

36 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 34, en el cual

R_3 y R_4 son hidrogeno, y
 R_5 , R_6 , R_{5A} , y R_{6A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno o metilo

37 Un compuesto que tiene la formula



en la cual
 n es un numero entero de 0 a 3,
 R_2 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido,
 R_3 y R_4 son iguales o diferentes y representan hidrogeno o alquilo, o
 R_3 y R_{3a} , tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos, forman un anillo cicloalquilo,
 R_5 y R_6 , son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxilo, alquilo, o alcoxi, o
 R_5 y R_6 , tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos, forman un anillo cicloalquilo,
 R_{5A} y R_{6A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxilo, alquilo, o alcoxi, y
 Ar_1 es anillo carbociclico no sustituido o sustituido, arilalquilo no sustituido o sustituido o un grupo heteroaromatico o heteroalicyclico no sustituido o sustituido que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroatomos

38 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 37 en el cual

R_2 es alquilo $C_1 C_8$ de cadena recta o ramificada, alquenilo $C_2 C_8$, alquinilo $C_2 C_8$, cicloalquilo $C_3 C_8$, (cicloalquilo) $C_2 C_8$ alquilo $C_1 C_4$, o haloalquilo $C_1 C_8$,

R_3 y R_{3a} son iguales o diferentes y representan hidrogeno o alquilo $C_1 C_6$, o

R_3 y R_{3a} , tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual estan unidos, forman un anillo cicloalquilo de tres a seis átomos de carbono, y

R_5 y R_6 , son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, hidroxí, alquilo $C_1 C_6$, o alcoxi $C_1 C_6$, o

R_5 y R_6 , tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo de tres a seis átomos de carbono,

R_{5A} y R_{6A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxí, alquilo $C_1 C_6$, o alcoxi $C_1 C_6$,

Ar_1 es fenilo, tienilo, o piridilo, pirimidilo, dihidrobenzofuranilo, furanilo, benzodioxanilo, indolilo, cada uno de los cuales esta no sustituido o esta sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de

halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxí, acetoxi, alquilo $C_1 C_6$, alquenilo $C_2 C_6$, alquinilo $C_2 C_6$, alcoxi $C_1 C_6$, amino, mono- o di($C_1 C_6$)alquilamino, amino($C_1 C_6$)alcoxi, acido carboxílico, ester de acidos carboxílicos aminocarbonilo, mono o di($C_1 C_6$)alquilaminocarbonilo, N-($C_1 C_6$) alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, y $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion,

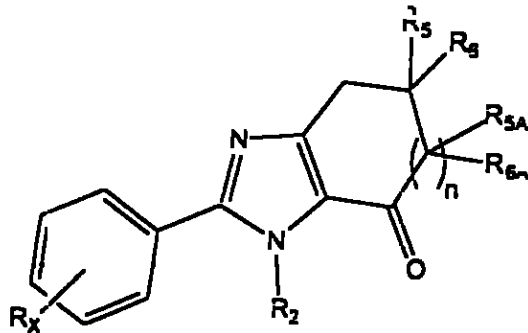
X es independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CHR_c-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-NH-$, $-NR_c-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_c-$, $-S(O)_mNH-$, $-S(O)_mNR_c-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_cC(=O)-$, $-NHS(O)_m-$, $-C(=O)NHS(O)_m-$, y $-NR_cS(O)_m-$ (donde m es 0, 1, o 2), y

R_B y R_C , pueden ser iguales o diferentes y estan independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en

hidrogeno, grupos alquilo ciclicos de cadena recta o ramificada que pueden contener uno o mas dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de

oxo, hidroxil, $-O(\text{alquilo } C_1 \text{ } C_6)$, $-NH(\text{alquilo } C_1 \text{ } C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1 \text{ } C_6)$ (alquilo $C_1 \text{ } C_6$), $-NHC(O)(\text{alquilo } C_1 \text{ } C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1 \text{ } C_6)C(O)(\text{alquilo } C_1 \text{ } C_6)$, $-NHS(O)_x(\text{alquilo } C_1 \text{ } C_6)$, $-S(O)_x(\text{alquilo } C_1 \text{ } C_6)$, $-S(O)_xNH(\text{alquilo } C_1 \text{ } C_6)$, $-S(O)_xN(\text{alquilo } C_1 \text{ } C_6)(\text{alquilo } C_1 \text{ } C_6)$, (donde x es 0, 1, o 2)

39 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 37 que tiene la formula



en la cual

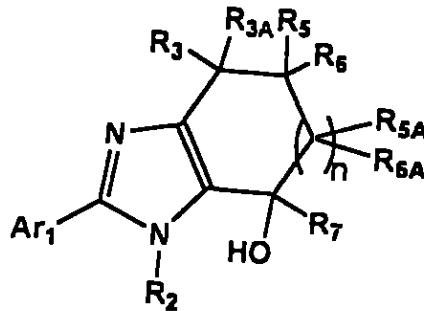
n es 0, 1, o 2,

R_2 es alquilo $C_3 \text{ } C_8$ de cadena recta o ramificada, alquenilo $C_2 \text{ } C_8$, o alquinilo $C_2 \text{ } C_8$,

R_5 , R_6 , R_{5A} , y R_{6n} son iguales o diferentes y representan hidrogeno o metilo, y

R_x representa hasta cuatro sustituyentes independientemente elegidos de hidrogeno, halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxil, acetoxil, alquilo $C_1 \text{ } C_6$, alquenilo $C_2 \text{ } C_8$, alquinilo $C_2 \text{ } C_8$, alcoxi $C_1 \text{ } C_6$, amino, mono- o di($C_1 \text{ } C_6$)alquilamino, y amino($C_1 \text{ } C_6$)alcoxi

40 Un compuesto que tiene la formula



en la cual

n es un numero entero de 0 a 3,

R_2 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido,

R_3 y R_{3A} son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo, o

R_3 y R_{3A} , tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos forman un anillo cicloalquilo,

R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan hidrogeno o alquilo, o

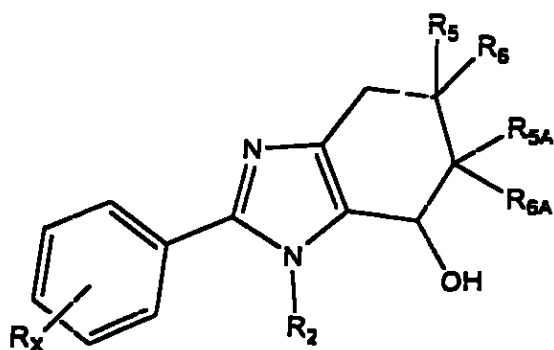
R_5 y R_6 , tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos forman un anillo cicloalquilo,

R_{5a} y R_{6a} son iguales o dferentes y estan independientemente seleccionados cada vez que ocurren de hidrogeno, halogeno, hidroxil alquilo, y alcoxi,

R_7 representa hidrogeno o alquilo, y

Ar_1 es arilo carbociclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroalicyclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroatomos

41 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 40, que tiene la formula



en la cual

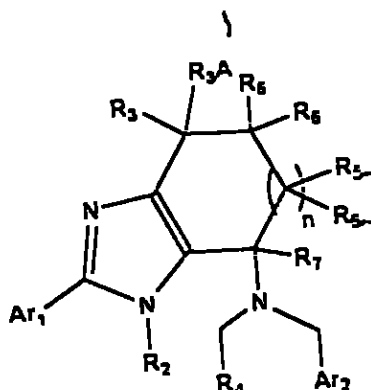
n es un numero entero de 0 a 3,

R₂ es alquilo C₃-C₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₂-C₈, o alquinilo C₂-C₈.

R₅, R₆, R_{5A}, y R_{6A} son iguales o diferentes y representan hidrógeno o metilo, y

R_x representa hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁ C₆, alquenilo C₂ C₈, alquinilo C₂ C₈, alcoxi C₁ C₆, amio, mono- o di(C₁ C₆)alquilamino, y amino(C₁ C₆)alcoxi

42 Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la formula



en la cual

n es un numero entero de 0 a 3, y

R₂ es hidrogeno o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, o haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido

R_4 es hidrogeno o
alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido, o

R_4 es anillo carboxiclico opcionalmente sustituido con anilalquilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido o heteroalicyclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroatomos,

R_3 y R_{3A} son iguales o diferentes y representan hidrogeno o alquilo, o

R_3 y R_{3A} tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos forman un anillo cicloalquilo,

R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxil, alquilo, o alcoxi, o

R_5 y R_6 , tomados conjuntamente con el atomo de carbono al cual estan unidos forman un anillo cicloalquilo,

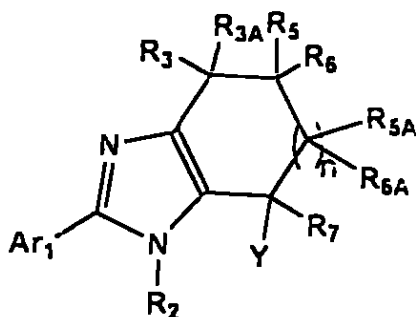
R_{5a} y R_{6a} son iguales o diferentes y estan independientemente seleccionados cada vez que ocurren entre hidrogeno, halogeno, hidroxil, alquilo, y alcoxi,

R_7 representa hidrogeno o alquilo,

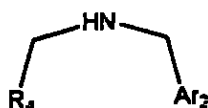
Ar_1 y Ar_2 son independientemente anillo carbociclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalicyclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroatomos

comprendiendo dicho procedimiento,

hacer reaccionar un compuesto que tiene la formula



en la cual Y es halógeno o un éster sulfonato,
 en un solvente apropiado en presencia de una base apropiada,
 con una amina secundaria que tiene la formula

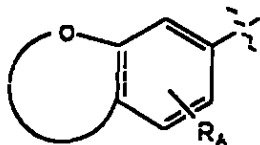


- 43 Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 42, en el cual
 n e Y son tal como se han definido mas arriba para la formula VIII,
 R₃ y R_{3A} son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o
 R₃ y R_{3A} tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos,
 forman un anillo cicloalquilo C₃-C₈,
 R₅ y R₆, son iguales o diferentes y representan hidrogeno, halogeno, hidroxilo,
 alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆, o
 R₅ y R₆, tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están
 unidos, forman un anillo cicloalquilo C₃-C₈,
 R_{5a} y R_{6a} son iguales o diferentes y están independientemente seleccionados
 cada vez que ocurren entre hidrogeno, halogeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, y
 alcoxi C₁-C₆,
 R₂ es hidrogeno o
 alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈,
 (cicloalquilo C₃-C₈)alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₆, cada uno de los cuales
 es no sustituido o está sustituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano,
 trifluorometilo trifluorometoxi haloalquilo C₁-C₃, hidroxilo acetoxi, alcoxi, amino
 y mono- o di(C₁-C₆) alquilamino,
 R₄ es hidrogeno o

alquilo C₁ C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈)alquilo C₁ C₄, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁ C₈, alquenilo C₂ C₈, alquinilo C₂ C₈, alcoxi C₁ C₈, amino y mono- o di(C₁ C₈) alquilamino,

R₄ es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁ C₈, alquenilo C₂ C₈, alquinilo C₂ C₈, alcoxi C₁ C₈, amino, mono- o di(C₁ C₈)alquilamino, amino(C₁ C₈)alcoxi, acido carboxílico, esteres de acidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁ C₈) alquilaminocarbonilo, N-(C₁ C₈)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, -XR_B, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion, o

R₄ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la formula



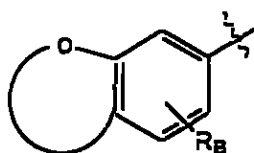
277

en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6) alquilamino,

Ar_1 y Ar_2 están independientemente seleccionados de

- i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotriazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alcoxi, acido carboxílico, ester de acidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C_1-C_6) alquilaminocarbonilo, N-(C_1-C_6) alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, y $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion, y

- ii) grupos bicíclicos que contienen oxígeno que tienen la fórmula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_{1-6} ,

alquenilo $C_2 C_6$, alquinilo $C_2 C_6$, alcoxi $C_1 C_6$, amino, y mono- o di($C_1 C_6$)alquilamino,

X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CHR_c-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-NH-$, $-NR_c$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_c-$, $-S(O)_mNH-$, $-S(O)_mNR_c-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_cC(=O)-$, $-NHS(O)_m-$, $-C(=O)NHS(O)_m-$, y $-NR_cS(O)_m-$ (donde m es 0, 1, o 2),

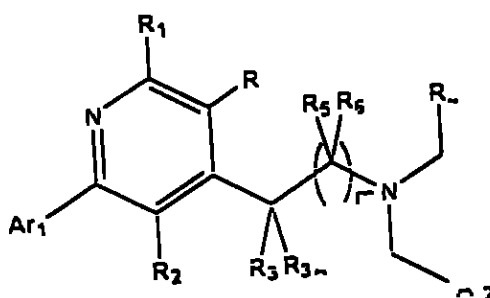
y

R_B y R_C , pueden ser iguales o diferentes y están independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en

hidrogeno, grupos alquilo ciclicos de cadena recta o ramificada que pueden contener uno o mas dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionado de

oxo, hidroxilo, $-O(\text{alquilo } C_1 C_6)$, $-NH(\text{alquilo } C_1 C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1 C_6)$ (alquilo $C_1 C_6$), $-NHC(O)(\text{alquilo } C_1 C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1 C_6)C(O)(\text{alquilo } C_1 C_6)$, $-NHS(O)_x(\text{alquilo } C_1 C_6)$, $-S(O)_x(\text{alquilo } C_1 C_6)$, $-S(O)_xNH(\text{alquilo } C_1 C_6)$, $-S(O)_xN(\text{alquilo } C_1 C_6)(\text{alquilo } C_1 C_6)$, (donde x es 0, 1, o 2)

44 Un compuesto que tiene la formula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

[Handwritten signature]

279

m es 0, 1 o 2,

R es hidrogeno, hidroxí, halógeno, amino, ciano, nitro, haloalquilo, alcoxi, mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, o

R es anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarillo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos,

R₁, R₂, R₃, R_{3A}, R₅, y R₈ están independientemente seleccionados de hidrogeno, hidroxí, halogeno, amino, ciano, nitro, haloalquilo, alcoxi, mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido,

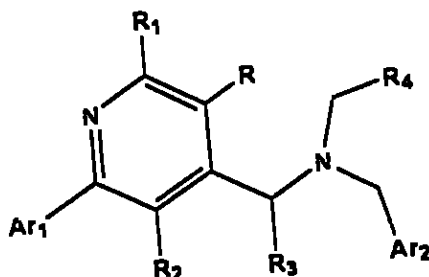
R₄ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o

R₄ es anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarillo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos, y

Ar₁ y Ar₂ son independientemente anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarillo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos

45 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en el cual el compuesto exhibe un EC₅₀ de menos de 500 µM en un ensayo de quimotaxis intermediada por C5a

46 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44 que tiene la fórmula



en la cual Ar₁, Ar₂, R, R₁, R₂, R₃, y R₄ son tal como se han definido en la reivindicación 43

47 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el cual
R esta seleccionado de

- i) hidrogeno, halogeno, hidroxil, amino, alcoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxil, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino, o

R esta seleccionado de

fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi,

haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino, y

R₁, R₂, y R₃ estan independientemente seleccionados de

i) hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y

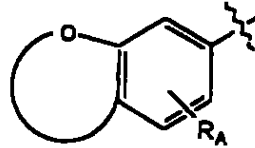
ii) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

R₄ es hidrogeno o

alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino y mono- o dialquilamino,

R₄ es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, aminoalcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo,

N-(C₁ C₈)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, -XR_B, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion, o R_A es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la fórmula

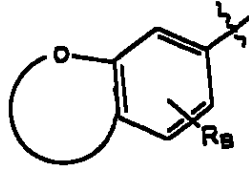


en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

Ar₁ y Ar₂ están independientemente elegidos de

- i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, aminoalcoxi, acido carboxílico, ester de acidos carboxílicos, aminocarbonilo mono o dialquilaminocarbonilo, N-alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, y -XR_B, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion, y

ii) grupos bicíclicos que contienen oxígeno que tienen la fórmula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CHR_c-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-NH-$, $-NR_c-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_c-$, $-S(O)_mNH-$, $-S(O)_mNR_c-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_cC(=O)-$, $-NHS(O)_m-$, $-C(=O)NHS(O)_m-$, y $-NR_cS(O)_m-$ (donde m es 0, 1, o 2),

y

R_B y R_c , pueden ser iguales o diferentes y están independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en

hidrógeno, grupos alquilo cíclicos de cadena recta o ramificada que pueden contener uno o más dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado de

oxo, hidroxilo, $-O(\text{alquilo})$, $-NH(\text{alquilo})$,
 $-N(\text{alquilo})(\text{alquilo})$, $-NHC(O)(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})C(O)(\text{alquilo})$,
 $-NHS(O)_x(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(O)_x(\text{alquilo})$, $-S(O)_xNH(\text{alquilo})$,
 $-S(O)_xN(\text{alquilo})(\text{alquilo})$ (donde x es 0, 1, o 2)

48 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el cual

R_1 , R_2 , y R_3 están independientemente seleccionados de

- i) hidrógeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C_1-C_6 , mono- o di(C_1-C_6) alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y (cicloalquilo C_3-C_6)alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

R está seleccionado de

- i) hidrógeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C_1-C_6 , mono- o di(C_1-C_6) alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y (C_3-C_6)cicloalquilo) alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o

R esta seleccionado de

fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino

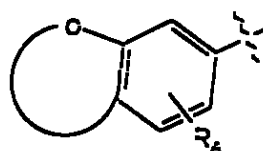
R₄ es hidrogeno o

alquilo C_1-6 alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , cicloalquilo C_3-6 , (cicloalquilo C_3-6), alquilo C_1-4 , haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas substituyentes

seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

R₄ es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, ácido carboxílico, esteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, XR_B, donde X y R_B son tal como se definen a continuación, o

R₄ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



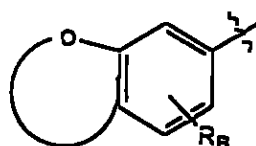
en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo

C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, y

Ar₁ y Ar₂ estan independientemente elegidos de

i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxi, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, acido carboxilico, ester de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo y -XR_B, donde X y R_B son tal como se definen mas adelante, y

ii) grupos biciclicos que contienen oxigeno de formula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxi, acetoxi, alquilo

C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, amino, y mono- o di(C₁-C₈)alquilamino,

X está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en -CH₂-, -CHR_c-, -O-, -S(O)_m-, -NH-, NR_c-, -C(=O)NR_c-, S(O)_mNH-, -S(O)_mNR_c-, -NHC(=O)-, -NR_cC(=O)-, -NHS(O)_m-, -C(O)NHS(O)_m-, y -NR_cS(O)_m- (donde m es 0, 1, o 2),

y

R_b y R_c, que pueden ser iguales o diferentes, están independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo rectos, ramificados o cíclicos, que pueden contener uno o mas dobles o triples enlaces cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

oxo, hidroxí, -O(alquilo C₁-C₈), -NH(alquilo C₁-C₈), -N(alquilo C₁-C₈) (alquilo C₁-C₈), -NHC(O) (alquilo C₁-C₈), -N (alquilo C₁-C₈)C(O) (alquilo C₁-C₈), -NHS(O)_x(alquilo C₁-C₈), -S(O)_x(alquilo C₁-C₈), -S(O)_xNH(alquilo C₁-C₈), -S(O)_xN(alquilo C₁-C₈)(alquilo C₁-C₈), (donde x es 0, 1, o 2)

49 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en la cual

R es hidrogeno, halogeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₁-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₈, o haloalquilo C₁-C₈, o

R es un fenilo que puede estar sustituido con hasta cinco sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, halogeno ciano, ácido carboxílico, hidroxí, acetoxí, nitro amino, mono o di(C₁-C₈)alquilamino, aminocarbonilo,

sulfonamido, mono o di(C₁-C₆)alquilsulfonamido, 3,4-metilendioxi, 3,4-(1,2-etileno)dioxi, trifluometilo o trifluorometoxi,

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o (cicloalquilo C₃-C₆) alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₆,

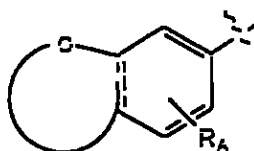
R₂ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₁-C₆ o (cicloalquilo C₃-C₆) alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₆,

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆,

R₄ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o (cicloalquilo C₃-C₆) alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆) alquilamino, o

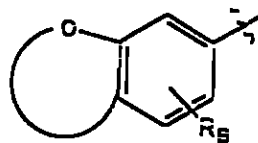
R₄ es fenilo, fenilo (C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, o

R₄ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, y

Ar_1 y Ar_2 estan independientemente seleccionados de fenilo, fenil (C_1-C_4)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, acido carboxilico, ester de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di(C_1-C_6)alquilaminocarbonilo, $N(C_1-C_6)$ alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidino, 1-piperidino, y grupos biciclicos que contienen oxigeno que contienen la formula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino

50 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 46, en el cual

R es hidrogeno, halogeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₁-C₈ (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₈, o haloalquilo C₁-C₈, o

R es un fenilo que puede estar substituido con hasta cinco substituyentes independientemente elegidos de alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, halogeno, ciano, acido carboxilico, hidroxilo, acetoxilo, nitro, amino, mono o di(C₁-C₈)alquilamino, aminocarbonilo, sulfonamido, mono o di(C₁-C₈)alquilsulfonamido, 3,4-metilendioxi, 3,4-(1,2-etileno)dioxi, trifluormetilo o trifluormetoxilo,

R₁ es hidrogeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₈,

R₂ es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₁-C₈ o (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₈,

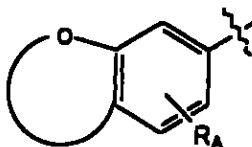
R₃ es hidrogeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, o alquinilo C₂-C₈,

R₄ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, o (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no substituido o puede estar substituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxilo, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, amino, y mono- o di(C₁-C₈) alquilamino, o

R₄ es fenilo, fenilo (C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo indolilo indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxilo,

haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, o

R₄ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula

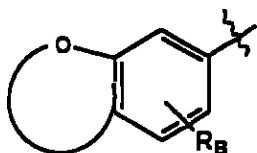


en la cual **R_A** representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, y

Ar₁ es fenilo, tienilo, o piridilo, cada uno de los cuales pueden estar opcionalmente substituidos, o están substituidos con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆) alquilamino, y

Ar₂ es fenilo, fenil (C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆) alquilamino, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆) alquilaminocarbonilo, N(C₁-C₆) alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo,

Ar₂ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



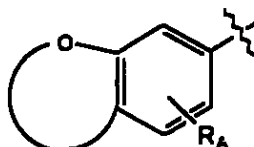
en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

51 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el cual

- R es hidrogeno, halogeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluormetilo, o fenilo,
- R₁ es hidrogeno, metilo o etilo,
- R₂ es alquilo C₃-C₈,
- R₃ es hidrogeno, metilo o etilo,
- R₄ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, o (cicloalquilo C₃-C₈) alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, o
- R₄ es fenilo, fenilo (C₁-C₄) alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi

haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆) alquilamino, o

R₄ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



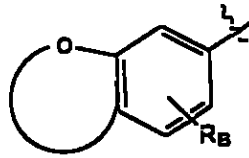
en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆) alquilamino,

Ar₁ es fenilo, tienilo, o piridilo, cada uno de los cuales pueden estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆) alquilamino, y

Ar₂ es fenilo, fenil (C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi,

haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆,
alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆) alquilamino,

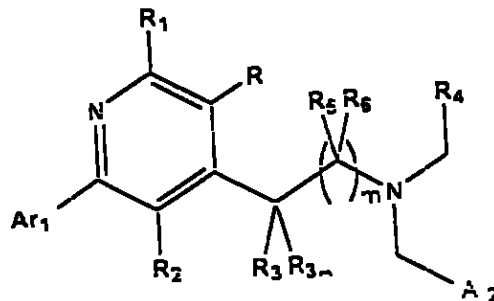
Ar₂ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



¶

en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro,
ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxilo, alquilo C₁-
C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-
C₆) alquilamino

52 Un compuesto que tiene la fórmula



en la cual

m es 0, 1 o 2,

R es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, nitro, haloalquilo, alcoxi, mono- o
dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente
sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
sustituido, (cicloalquilo)alquilo opcionalmente sustituido, o

R es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos,

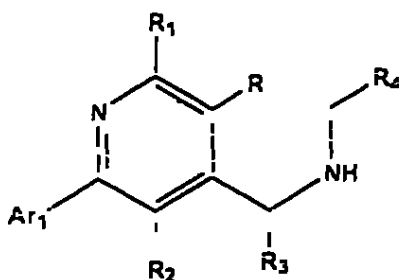
R₁, R₂, R₃, R_{3A}, R₅ y R₆ están independientemente seleccionados de hidrógeno, hidróxido, halógeno, amino, ciano, nitró, haloalquilo, alcoxi, mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y (cicloalquilo)alquilo opcionalmente sustituido,

R₄ es alquilo, alqueno alquino, cicloalquilo, (cicloalquilo)alquilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o

R₄ es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos, y

Ar₁ y Ar₂ son independientemente arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos

53 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 52, que tiene la fórmula



en la cual Ar₁, R, R₁, R₂, R₃, R₄ son tal como se han definido en reivindicación 52

54 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 52, en el cual

R₁, R₂ y R₃ están independientemente seleccionados de

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₆, mono- o di(C₁-C₆)-alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y (cicloalquil C₃-C₆)alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

R está seleccionado de

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₆, mono- o di(C₁-C₆)-alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y (cicloalquil C₃-C₆)alquilo C₁-C₃, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, o

R está seleccionado de

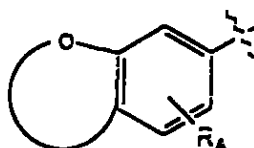
fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o está sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

R₄ es hidrógeno o

alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, (cicloalquil C₃₋₈)-alquilo C₁₋₄, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_{1-C₆}, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C_{1-C₆}, amino, y mono- o di(C_{1-C₆})alquilamino,

R₄ es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_{1-C₆}, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C_{1-C₆}, amino, mono- o di(C_{1-C₆})alquilamino, amino(C_{1-C₆})alcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, amirocarbonilo, mono o di(C_{1-C₆})alquilaminocarbonilo, N-(C_{1-C₆})alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, -XR_B, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion, o

R₄ es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



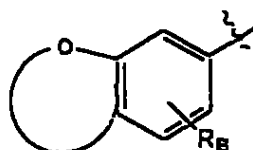
en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi alquilo C₁₋

C_6 , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, y

Ar_1 y Ar_2 estan independientemente seleccionados de

- i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotriazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido o esta substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono- o di(C_1-C_6)-alquilaminocarbonilo, N-(C_1-C_6)alquilsulfenilaminocarbonilo, 1-azetidilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, y $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion, y

- ii) grupos biciclicos que contienen oxigeno que tienen la formula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino,

X esta independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}_c-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_m-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NR}_c-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_c-$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{NH}-$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_c-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$, $-\text{NR}_c\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NHS}(\text{O})_m-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(\text{O})_m-$, y $-\text{NR}_c\text{S}(\text{O})_m-$ (en donde m es 0, 1 o 2), y

R_B y R_c , que pueden ser iguales o diferentes, están independientemente seleccionados cada vez que ocurre del grupo que consiste en hidrogeno, grupos alquilo rectos, ramificados o cíclicos, que pueden contener uno o mas dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de

oxo, hidroxilo, $-\text{O}(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-\text{N}(\text{alquilo } C_1-C_6)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-\text{N}(\text{alquilo } C_1-C_6)\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-\text{NHS}(\text{O})_x(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-\text{S}(\text{O})_x(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-\text{S}(\text{O})_x\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-\text{S}(\text{O})_x\text{N}(\text{alquilo } C_1-C_6)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, (donde x es 0, 1 o 2)

55 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 52, en el cual

R es hidrogeno, halogeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, o fenilo,

R_1 es hidrogeno, metilo o etilo,

R_2 es alquilo C_3-C_6 ,

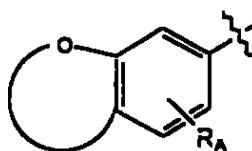
R_3 es hidrogeno, metilo o etilo,

R_4 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , o (cicloalquilo C_3-C_6)alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, o

R_4 es fenilo, fenil(C_1-C_4)alquilo, tienilo piridilo, pirimidilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]-

isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido o está substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, o

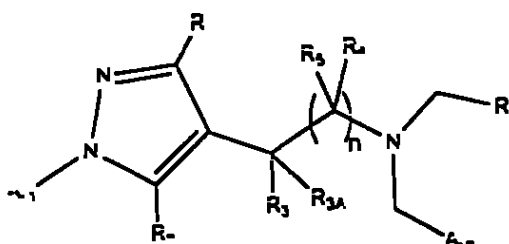
R₄ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, y

Ar₁ es fenilo, tienilo, o piridilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido o está substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

56 Un compuesto que tiene la formula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual

n es 0, 1 o 2,

R está seleccionado entre hidrógeno, hidróxido, halógeno, amino, ciano, nitró, haloalquilo, alcoxi, mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido,

anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos,

R₂, R₃, R_{3A}, R₅ y R₆ están independientemente seleccionados de hidrógeno, hidróxido, halógeno, amino, ciano, nitró, haloalquilo, alcoxi, mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido,

R y R₃ pueden estar unidos para formar un anillo carbocíclico saturado opcionalmente sustituido de 5 a 8 miembros o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 8 miembros,

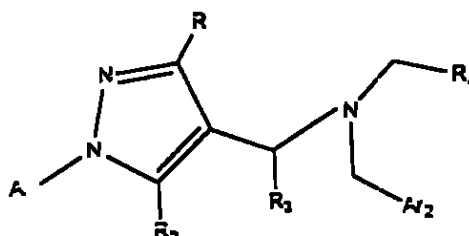
R₄ es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o

• R₄ es anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos, y

Ar₁ y Ar₂ son independientemente arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos

57 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en el cual el compuesto exhibe un EC₅₀ de 1 µM o menos en un ensayo de quimiotaxis mediado por C5a

58 Un compuesto de acuerdo con la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual

R está elegido de hidrógeno, hidróxido, halógeno, amino, ciano, nitró, haloalquilo, alcoxi, mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido, arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos,

R₂ y R₃ están independientemente seleccionados de hidrógeno, hidróxido, halógeno, amino, ciano, nitró, haloalquilo, alcoxi, mono- o dialquilamino, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido,

R y R₃ pueden estar unidos para formar un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 8 miembros o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 8 miembros,

R₄ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o

R₄ es anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos, y

Ar₁ y Ar₂ son independientemente anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos

59 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 58, en el cual R y R₃ no están unidos

60 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 58, en el cual R está seleccionado de

- i) hidrógeno, halógeno, hidróxido, amino, alcoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitró, haloalquilo, y
- ii) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidróxido, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,
- iii) fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitró, ciano,

trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

R_2 y R_3 estan independientemente seleccionados de

i) hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y

ii) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

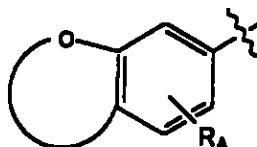
R_4 es hidrogeno o

alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

R_4 es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotriazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, aminoalcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, N-alquilsulfonil-

aminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidino, 1-piperidino, $-XR_B$, donde X y R_B son tal como se definen a continuación, o

R_4 es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula

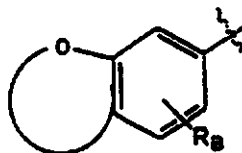


en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

Ar_1 y Ar_2 están independientemente elegidos de

- i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotriazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzo-dioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, aminoalcoxi, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, N-alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidino, 1-piperidino, y $-XR_B$, en donde X y R_B son tal como se definen a continuación, y

- ii) grupos bicíclicos que contienen oxígeno que tienen la fórmula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo, alqueniilo, alquiniilo, alcoxi, amino, y mono- o dialquilamino,

X está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CHR_c-$, $-O-$, $-S(O)_m-$, $-NH-$, $-NR_c-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)NR_c-$, $-S(O)_mNH-$, $-S(O)_mNR_c-$, $-NHC(=O)-$, $-NR_cC(=O)-$, $-NHS(O)_m-$, $-C(=O)NHS(O)_m-$, y $-NR_cS(O)_m-$ (donde m es 0 1 o 2), y

R_B y R_c , los cuales pueden ser iguales o diferentes, están independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en

hidrógeno grupos alquilo rectos, ramificados o cíclicos que pueden contener uno o más dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de

oxo, hidroxilo $-O(\text{alquilo})$, $-NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})(\text{alquilo})$, $-NHC(O)(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})C(O)(\text{alquilo})$, $-NHS(O)_x(\text{alquilo})$, $-S(O)_x(\text{alquilo})$, $-S(O)_xNH-$ (alquilo), $-S(O)_xN(\text{alquilo})(\text{alquilo})$, (donde x es 0 1 o 2)

61 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 58 en el cual

R está seleccionado de

- i) hidrógeno halógeno, hidroxilo amino, alcoxi C_1-C_6 mono- o di(C_1-C_6)-alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo y
- ii) alquilo C_1-C_6 , alqueniilo C_2-C_6 , alquiniilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y (cicloalquil C_3-C_6)alquilo C_1-C_3 , cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halógeno, nitro,

ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

iii) fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o pueden estar sustituidos con hasta cuatro grupos independientemente seleccionado de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

R₂ y R₃ están independientemente seleccionados de

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₈, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y
- ii) alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, y (cicloalquil C₃-C₈)alquilo C₁-C₈, cada uno de los cuales puede estar o sustituido o puede estar sustituido con uno o más de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi C₁-C₈, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

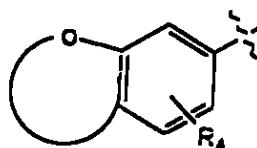
R₄ es hidrógeno o

alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁₋₈, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, alcoxi C₁-C₈, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

R₄ es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo,

isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, ácido carboxílico, esteres de acidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, -XR_B, donde X y R_B son tal como se definen a continuacion, o

R₄ es un grupo bicíclico que contiene oxigeno que tiene la formula



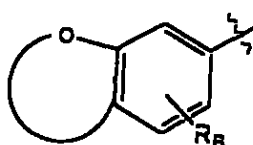
en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

Ar₁ y Ar₂ estan independientemente elegidos de

- i) fenilo, fenilalquilo, cromanilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, bencimidazolilo, naftilo, indolilo, indanilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo,

quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, o quinoxalinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, ácido carboxílico, ester de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono- o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, y -XR_B, donde X y R_B son tal como se definen a continuación, y

ii) grupos bicíclicos que contienen oxígeno que tienen la fórmula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

X está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en -CH₂-, -CHR_c-, -O-, -S(O)_m-, -NH-, -NR_c-, -C(=O)NH-, -C(=O)NR_c-, -S(O)_mNH-, -S(O)_mNR_c-, -NHC(=O)-, -NR_cC(=O)-, -NHS(O)_m-, -C(=O)NHS(O)_m-, y -NR_cS(O)_m- (en donde m es 0, 1 o 2) y

R_B y R_c, que pueden ser iguales o diferentes, están independientemente seleccionados cada vez que ocurren del grupo que consiste en

hidrogeno, grupos alquilo rectos, ramificados o ciclicos, que pueden contener uno o más dobles o triples enlaces, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o mas substituyentes seleccionados de

oxo, hidroxil, -O(alquilo C₁-C₆), -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHS(O)_x(alquilo C₁-C₆), -S(O)_x(alquilo C₁-C₆), -S(O)_xNH(alquilo C₁-C₆), -S(O)_xN(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), (donde x es 0, 1 o 2)

62 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 58, en el cual

R es hidrogeno, halogeno, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y (cicloalquilo C₃-C₆)alquilo C₁-C₃, o

R es fenilo sustituido con hasta cinco grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxil, haloalquilo, hidroxil, acetoxil, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, aminocarbonilo, sulfonamido, mono- o di(C₁-C₆)alquilsulfonamido, 3,4-metilendioxi, y 3,4-(1,2-etilen)dioxi,

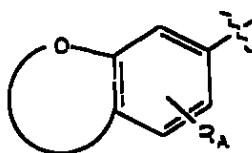
R₂ esta seleccionado de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, (cicloalquilo C₃-C₆)alquilo C₁-C₃, y haloalquilo,

R₃ es hidrogeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,

R₄ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, (cicloalquil C₃-C₆)alquilo C₁-C₄, haloalquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxil, haloalquilo, hidroxil, acetoxil, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

R_4 es fenilo, fenil(C_1 - C_4)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar substituido con hasta cinco grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_1 - C_6 , amino, mono- o di(C_1 - C_6)alquilamino, amino(C_1 - C_6)alcoxi, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C_1 - C_6)alquilaminocarbonilo, N-(C_1 - C_6)alquilsulfonylaminocarbonilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo,

R_4 es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



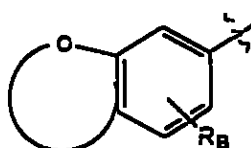
en la cual R_A representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_1 - C_6 , amino y mono- o di(C_1 - C_6)alquilamino,

Ar_1 y Ar_2 están independientemente seleccionados de

- i) fenilo, fenil(C_1 - C_4)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, y benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar

substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino (C₁-C₆)alcoxi, acido carboxílico, ester de acidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono- o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidino, 1-piperidilo, o

ii) grupos bicíclicos que contienen oxígeno que tienen la fórmula



en la cual R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

63 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 62, en el cual

R, R₂, R₃, R₄, y Ar₂ son tal como se han definido en la reivindicación 62,

Ar₁ es fenilo con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, y amino(C₁-C₆)alcoxi

64 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 62, en el cual

R, R₂, y R₃ son tal como se han definido en la reivindicación 62,

Ar₁ es fenilo con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo,

acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₈, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, y amino(C₁-C₆)alcoxi,

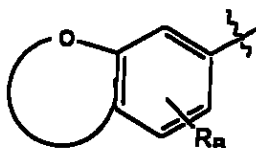
R₄ es alquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquil C₃₋₈)alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₈, cada uno de los cuales puede estar insustituido o puede estar substituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₈, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

R₄ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂₋₈, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, acido carboxilico, ester de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo,

Ar₂ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, o benz[d]isoxazolilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₈, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, acido carboxilico,

esteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidínico, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, o

Ar₂ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



donde R_B representa grupos de 0 a 3 seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquénico C₂-C₆, alquínico C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

65 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 62, en el cual

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquénico C₂-C₆, alquínico C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, o cicloalquilo (C₃-C₈)alquilo C₁-C₃, o

R es fenilo sustituido con hasta cinco grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₈, alquénico C₂-C₈, alquínico C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, aminocarbonilo, sulfonamido, mono o di(C₁-C₆)alquilsulfonamida, 3,4-metilendioxi, y 3,4-(1,2-etileno)dioxi,

R₂ es alquilo C₃-C₈,

R₃ es hidrógeno, metilo, o etilo

R₄ es alquilo C₃-C₈, alquénico C₂-C₈, alquínico C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃-C₈)alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₈, cada uno de los cuales puede estar insustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

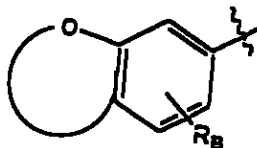
R₄ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, acido carboxilico, ester de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo,

Ar₁ es fenilo con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, y amino(C₁-C₆)alcoxi,

Ar₂ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, o benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, acido carboxilico, ester de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono/ o di(C₁-C₆)alquil-

aminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, o

Ar₂ es un grupo bicíclico que contiene oxígeno que tiene la fórmula



donde R₈ representa 0 a 3 grupos seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

66 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 62, en el cual

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃-C₈, o cicloalquilo (C₃-C₈)alquilo C₁-C₃, o fenilo,

R₂ es alquilo C₃-C₈,

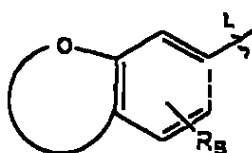
R₃ es hidrógeno, metilo, o etilo,

R₄ es alquilo C₃-C₈, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquilo C₃₋₈)alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cada uno de los cuales puede estar insustituido, o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino,

Ar₁ es fenilo con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, y amino(C₁-C₆)alcoxi, y

Ar₂ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, o benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, o

Ar₂ es un grupo biciclico que contiene oxigeno que tiene la formula



en la cual R₈ representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

67 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 62, en el cual

R es hidrogeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o (cicloalquilo C₃-C₆)alquilo C₁-C₃, o fenilo,

R₂ es alquilo C₃-C₆,

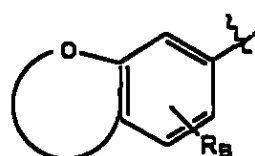
R₃ es hidrogeno, metilo, o etilo,

R₄ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆) alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, acido carboxilico, ester de acidos carboxilicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo,

Ar₁ es fenilo con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, y amino(C₁-C₆)alcoxi,

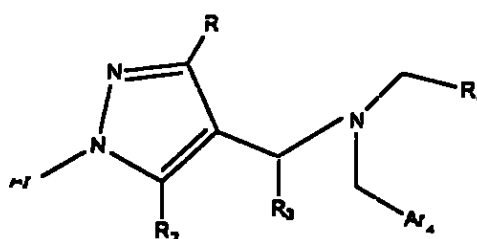
Ar₂ es fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, cromanilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo, indolilo, indanilo, benzo[b]tiofenilo, benzodioxanilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, o benz[d]isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, acido carboxilico, ester de acidos carboxilicos, aminocarbonilo mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, 1-azetidino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, o

Ar₂ es oxigeno biciclico que contiene grupos de la formula



donde R_B representa 0 a 3 grupos seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, y mono- o di(C_1-C_6)alquilamino

68 Un compuesto que tiene la formula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que

n es 1, 2 o 3,



representa una cadena de carbono que puede estar substituida con hidrogeno, halogeno, ciano, nitro, amino, mono o dialquil amino, alquenilo, alquinilo, alcoxi, trifluormetilo, trifluormetoxi, alquilo de cadena recta o ramificada, o cicloalquilo, y n es 1, 2 o 3,

Ar_1 , Ar_2 y Ar_3 son independientemente anillo carbociclico opcionalmente substituido, arilalquilo opcionalmente substituido, heteroanillo opcionalmente substituido o un grupo heteroalicyclico que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroatomos, y

R_1 representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi, acetoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitro haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

alquilo(cicloalquilo), hidroxil carbonil(COOH), aminocarbonilo (CONH₂), mono o dialquilaminocarbonilo, sulfonamido, y mono o dialquilsulfonamido

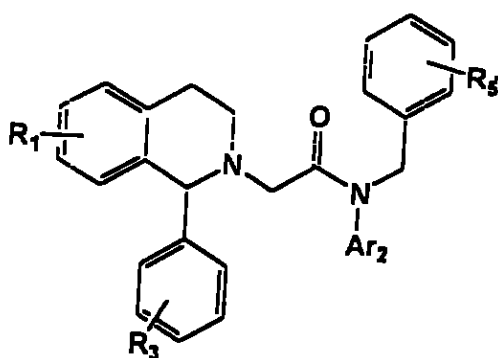
69 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 68, en el cual el compuesto exhibe un EC₅₀ de 1 μM o menos en un ensayo de quimotaxis mediado por C5a

70 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 68, en el cual n, m, y R₁ son tal como se han definido en la reivindicación 68,

Ar₁ y Ar₃ son independientemente seleccionados de fenilo, piridilo, y pirimidinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido o sustituido con hasta 4 grupos independientemente elegidos de hidrógeno, halógeno, hidroxil, amino, alcoxi C₁-C₆, acetoxil, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ciano, nitró, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (C₃-C₈cicloalquil)alquilo C₁-C₃, hidroxil carbonilo (COOH) aminocarbonilo (CONH₂), mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, sulfonamido, 3,4-metilendioxi, etilendioxi, y mono o di(C₁-C₆)alquilsulfonamido, y

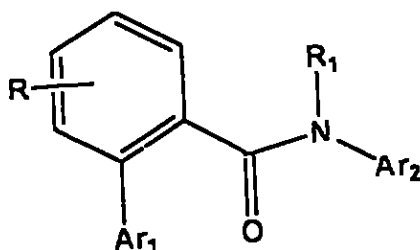
Ar₂ representa suberánilo, indánilo, tetrahidronaftilo, o indolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, hidroxil, amino, alcoxi C₁-C₆, acetoxil, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ciano, nitró, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (C₃-C₈cicloalquilo)alquilo C₁-C₃, hidroxil carbonilo (COOH), aminocarbonilo (CONH₂), mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, sulfonamido, 3,4 metilendioxi, etilendioxi, y mono o di(C₁-C₆)alquilsulfonamido

71 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 68, de la fórmula



R_1 , R_3 , y R_5 cada uno representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C_1-C_6 , acetoxi, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , (cicloalquilo C_3-C_6)alquilo C_1-C_3 , hidroxilo carbonilo ($COOH$), aminocarbonilo ($CONH_2$), mono o di(C_1-C_6)alquilaminocarbonilo, sulfonamido, y mono o di(C_1-C_6)alquilsulfonamido, y representa suberanilo, indanilo, tetrahidronaftilo, o indolilo, cada uno de los cuales esta opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C_1-C_6 , acetoxi, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , (cicloalquilo C_3-C_6)alquilo C_1-C_3 , hidroxilo carbonilo ($COOH$), aminocarbonilo ($CONH_2$), mono o di(C_1-C_6)alquilaminocarbonilo, sulfonamido, 3,4-metilendioxi, etilendioxi, y mono o di(C_1-C_6)alquilsulfonamido

72 Un compuesto que tiene la formula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

R representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halógeno, hidroxil, amino, alcoxi, acetoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxil carbonilo (COOH), aminocarbonilo (CONH₂), mono- o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, sulfonamido, 3,4-metilendioxi, etilendioxi, y mono o dialquilsulfonamido,

R₁ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o

R₁ es arilo carbociclico opcionalmente substituido, arilalquilo opcionalmente substituido, heteroarilo opcionalmente substituido, heteroarilalquilo opcionalmente substituido, heteroarilalquilo opcionalmente substituido, o un grupo heteroalicyclico o heteroalicyclicoalquilo opcionalmente substituido que tienen de 1 a 3 anillos, de 3 a 8 miembros en cada anillo, y de 1 a 3 heteroatomos, y

Ar₁ y Ar₂ son independientemente arilo carbociclico opcionalmente substituido, arilalquilo opcionalmente substituido, heteroarilo opcionalmente substituido, heteroarilalquilo opcionalmente substituido, o un heteroalicyclico opcionalmente substituido o un grupo heteroalicyclico alquilo que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroatomos

73 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 72, en el cual el compuesto exhibe un EC₅₀ de 1 μM o menos en un ensayo de quimotaxis mediado por C5a

74 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 72, en el cual

R representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₆, acetoxi, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, (cicloalquilo C₃-C₆)alquilo C₁-C₃, hidroxilo, carbonilo (COOH), aminocarbonilo (CONH₂), mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, sulfonamido, 3,4-metilendioxi, etilendioxi, y mono o di(C₁-C₆)alquilsulfonamido,

R₁ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, (C₃-C₆)alquilo C₁'-C₄, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas substituyentes seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, o R₁ es fenilo, fenilalquilo, cromanilo, cromanalquilo, imidazolilo, imidazolilalquilo, piridilo, piridilalquilo, pirimidilo, pirimidilalquilo, pirazinilo, pirazinilalquilo, indolilo, indolilalquilo, indanilo, indanilalquilo, benzodioxoalquilo, o benzodioxolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, acido carboxilico, esteres de acidos carboxilicos aminocarbonilo mono o di (C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo 1-azetidilo, 1-pirrolidinilo y 1-piperidilo,

Ar₁ esta seleccionado de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiofenilo, y piridilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido o sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo,

acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alcoxi, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, y N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo, y

Ar₂ se elige entre fenilo, fenilalquilo, cromanilo, cromanilalquilo, pirrolilo, pirrolilalquilo, furanilo, furanilalquilo, tienilo, tienilalquilo, pindilo, pindilalquilo, pirimidilo, pirimidilalquilo, pirazinilo, pirazinilalquilo, bencimidazolilo, bencimidazolilalquilo, imidazopindinilo, imidazopindinilalquilo, naftilo, naftilalquilo, indolilo, indolilalquilo, indanilo, indanilalquilo, benzofuranilo, benzofuranilalquilo, benzodioxinilo, benzodioxinilalquilo, benzodioxolilo, benzodioxolilalquilo, quinolinilo, quinolinilalquilo, isoquinolinilo, isoquinolinilalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido o puede estar substituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de

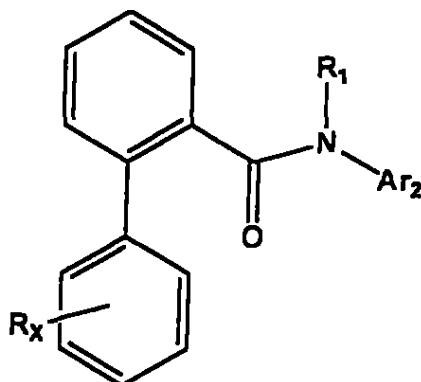
halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, mono o di(C₁-C₆)alquilamino (C₁-C₆)alquilo, amino (C₁-C₆)alcoxi, alcoxilo (C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆, alcoxi (C₁-C₆)alcoxi C₁-C₆, ácido carboxílico, ésteres de ácidos carboxílicos, aminocarbonilo, mono o di (C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, N-(C₁-C₆)alquilsulfonilaminocarbonilo,

bencilo (que puede estar no substituido o que puede estar substituido con uno o mas substituyentes independientemente seleccionados de halogeno, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆),

-alquilo C₁-C₆NR₂R₃ o -alcoxi C₁-C₆NR₁R₃ donde el punto de adhesión a Ar₂ está en el alquilo C₁-C₆, o en el alcoxi C₁-C₆, y R₂ y R₃ son hidrogeno, o alquilo de cadena recta o ramificada y están opcionalmente substituidos con

halogeno, hidroxilo, o alcoxi C₁-C₆, y R₂ y R₃ puede tomarse conjuntamente con el nitrógeno al cual está unido para formar un grupo heterocicloalquilo

75 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 74, de la fórmula



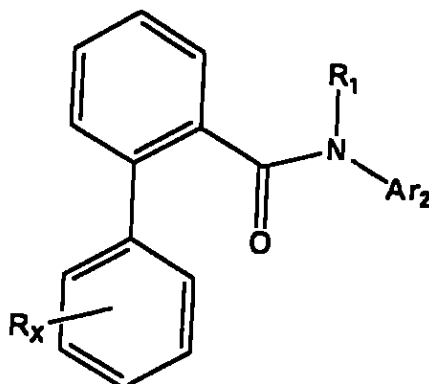
donde

Ar₂ es tal como se ha definido en la reivindicación 74,

R_x representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₆, acetoxi, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ciano, nitró, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆, y

R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, (cicloalquilo C₃-C₆) alquilo C₁-C₄, fenilo, fenilalquilo C₁-C₆, cromanilo, cromanilalquilo C₁-C₆, imidazolilo, imidazolilalquilo C₁-C₆, piridilo, piridilalquilo C₁-C₆, pirimidilo, pirimidilalquilo C₁-C₆, pirazinilo, pirazinilalquilo C₁-C₆, indolilo, indolilalquilo C₁-C₆, indanilo, indanilalquilo C₁-C₆, benzodioxolilo o benzodioxolilalquilo C₁-C₆, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, nitró, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

76 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 74, de la fórmula



en la cual

R_x representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C_1-C_6 sustituido con 0-2 R_2 , acetoxi, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 ,

R_1 es fenilo, fenilalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 (alquilo C_1-C_4), naftilo, naftilalquilo C_1-C_6 , indanilo, indanilalquilo C_1-C_6 , benzodioxolanilo, o benzodioxolanilalquilo C_1-C_6 , cada uno de los cuales puede estar sustituido con hasta cuatro grupos seleccionados de halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C_1-C_6 , acetoxi, mono o di-(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , y

Ar_2 representa fenilo, bencilo, indanilo, indanil- CH_2 -, benzodioxolanilo, o benzodioxolanilo- CH_2 cada uno de los cuales esta sustituido con hasta cuatro grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C_1-C_6 , acetoxi, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , y alquinilo C_2-6

77 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 74 que tiene la fórmula Ar_2 es tal como se ha definido en la reivindicación 74,

R representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, amino, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , trifluorometilo y trifluorometoxi, R_1 es fenilo, bencilo, cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 cicloalquilo (alquilo C_1-C_4), naftilo, naftilo- CH_2 , indanilo, indanilo- CH_2 , benzodioxolanilo- CH_2 , o benzodioxolanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con hasta 4 grupos seleccionados de halógeno, hidróxido, amino, alcoxi C_1-C_6 , acetoxi, mono- o di(C_1-C_5)alquilamino, ciano, nitró, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , y

Ar_1 está elegido entre pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiofenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , y amino

78 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 74, en el cual

R representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, amino, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , trifluorometilo y trifluorometoxi,

R_1 es bencilo que está no sustituido o que está sustituido con hasta 4 grupos elegidos de halógeno, hidróxido, amino, alcoxi C_1-C_6 , acetoxi, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, ciano, nitró, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 ,

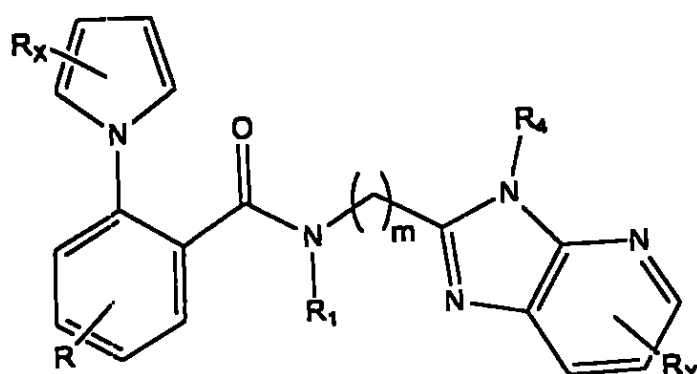
Ar_1 está elegido entre pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiofenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o puede estar sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 y amino, y

Ar_2 se elige entre fenilo, bencilo, indolilo, indolil- CH_2 , indanilo, indanil- CH_2 , cromanilo, cromanil- CH_2 , benzofuranilo, benzofuranil- CH_2 , benzodioxinilo, benzodioxinilo- CH_2 , benzodioxolilo, benzodioxolilo- CH_2 , y benzodioxolilo,

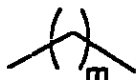
cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido, o puede estar substituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de

halogeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆) alquilamino

79 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 74, de la fórmula



en la cual

m es 0, 1, 2 o 3, y  representa una cadena de carbono que esta opcionalmente substituida con metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, halogeno o amino,

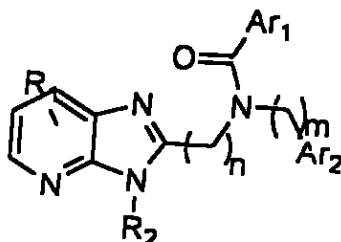
R representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₁₋₆, alcoxi C₁-C₆, acetoxi mono- o di(C₁-C₆) alquilamino,

R_x y R_y representan cada uno hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₆, acetoxi, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆, y

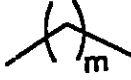
R₁ y R₄ estan independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃₋₆ (cicloalquilo C₃₋₆)alquilo C₁₋₄, fenilo fenilalquilo C₁-C₆, piridilo y

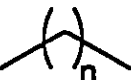
piridilalquilo C₁-C₆, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino y mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

80 Un compuesto que tiene la formula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos donde

m es 0, 1, 2, o 3, y  representa una cadena de carbono que esta opcionalmente substituida con metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, halogeno o amino,

n es 0, 1, 2, o 3, y  representa una cadena de carbono que esta opcionalmente substituida con metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, halogeno o amino,

R representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi, acetoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y (cicloalquil)-alquilo,

R₂ es

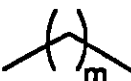
i) hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi, mono- o dialquilamino, ciano, nitro, haloalquilo, y

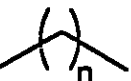
ii) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o mas de halógeno, nitro, ciano, trifluormetilo, trifluormetoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alcoxi, amino, mono- o dialquilamino, y

Ar₁ y Ar₂ son independientemente arilo carbociclico, opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o un heteroalicyclico opcionalmente sustituido o un grupo heteroalicyclico alquilo que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroatomos

81 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 80, en el cual el compuesto exhibe un EC₅₀ de 1 μM o menos en un ensayo de quimotaxis mediado por C5a

82 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 80, en el cual

m es 1 y  representa una cadena de carbono que esta no sustituida,

n es 1 y  representa una cadena de carbono que esta no sustituida,

R representa hasta 4 grupos independientemente seleccionados de hidrogeno, halogeno, hidroxilo, amino, alcoxi, C₁-C₆, acetoxi, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, ciano, nitro, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₂-C₆ y (cicloalquil C₃-C₈)alquilo C₁-C₄,
R₂ es alquilo C₃-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈,

Ar₁ y Ar₂ estan independientemente seleccionados de fenilo, fenil(C₁-C₄)alquilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, pindilo, pirimidilo, y pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o puede estar opcionalmente sustituido o sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de halogeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, haloalquilo, hidroxilo, acetoxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino

83 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las figuras 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

84 Un compuesto que es

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

85 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 84, en el cual el compuesto exhibe un EC₅₀ de aproximadamente 10 μ M o menos en un ensayo de quemolaxis in vitro intermediado por C5a

86 Una composicion farmaceutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 83 y un portador farmacéuticamente aceptable para el mismo

87 Un metodo para tratar un paciente que sufre o que es susceptible de sufrir una enfermedad o un desorden que involucra activacion patologica de los receptores C5a, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto o de una composicion de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 86

88 Un metodo para tratar un paciente que sufre o que es susceptible de sufrir una enfermedad o desorden autoinmune que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto o composicion de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 86

89 Un metodo para tratar un paciente que sufre o que es susceptible de sufrir artritis reumatoide, lupus eritematoso sistemica, glomerulonefritis asociada,

psonasis, enfermedad de Crohn, vasculitis, síndrome de intestino irritable, dermatomiositis, esclerosis múltiple, asma bronquial, pénfigo, penfigoide, escleroderma, miastenia grave, estados autoinmunes hemolíticos y trombocitopenicos, síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis, hemorragia pulmonar, o inmunovascultis, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto o composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 86

90 Un método para tratar un paciente que sufre o que es susceptible de sufrir estados inflamatorios que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto o composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 86

91 Un método para tratar un paciente que sufre o que es susceptible de sufrir neutropenia, sepsis, shock séptico, enfermedad de Alzheimer, apoplejia, inflamación asociada con quemaduras, lesiones pulmonares, infarto de miocardio, trombosis coronaria, oclusión vascular, reoclusión vascular post-quirúrgica, arterosclerosis, lesiones traumáticas del sistema nervioso central, enfermedades cardíacas isquémicas y lesiones de isquemia-reperfusión, síndrome de ahogo respiratorio agudo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, síndrome de disfunción de órganos múltiples, rechazo al injerto de tejidos, o rechazo hiperagudo de órganos transplantados, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto o composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 86

92 Un método para tratar un paciente que sufre o que es susceptible de sufrir secuelas patológicas asociadas con diabetes mellitus dependiente de insulina, nefropatía de lupus, nefritis de Heyman, nefritis membranosa glomerulonefritis, respuestas de sensibilidad por contacto, o inflamación resultantes del contacto de sangre con superficies artificiales, que comprende

administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto o composicion de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 86

93 Un metodo de cualquiera de las reivindicaciones 87 a 92 en el cual el paciente es un mamifero

94 Un método de cualquiera de las reivindicaciones 87 a 92 en el cual el paciente es un ser humano

95 Un metodo para inhibir quemotaxis celular promovida por C5a, que comprende administrar celulas blancas de la sangre de un mamifero con una cantidad efectiva inhibidora de quemotaxis de un compuesto o composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 86

96 El metodo de la reivindicación 95, en el cual las células blancas de sangre son de seres humanos

97 Un metodo para localizar los receptores C5a en muestras de secciones de tejido, que comprende

poner en contacto una muestra de tejido con un compuesto o composicion detectablemente rotulada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 86 bajo condiciones que permiten la adhesion del compuesto a la muestra de tejido, y detectar el compuesto adherido

p p de NEUROGEN CORPORATION

RESUMEN

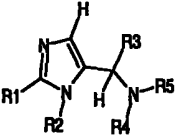
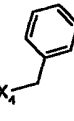
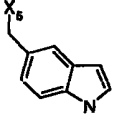
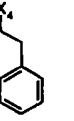
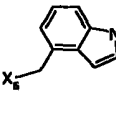
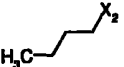
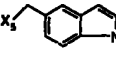
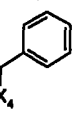
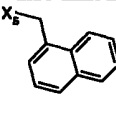
Una molécula que contiene carbono

i) que tiene una masa molecular de 700 amu,

ii) que es no peptídica, y

iii) que exhibe actividad antagonista C5a o actividad agonista inversa C5a con un EC_{50} de menos de 500 nM en un ensayo de quimotaxis de leucocitos intermediada por C5a

X

								
CMP #	R1	R2	TABLE 1 R3	R4	R5	Rt n Time	Crnd Mass	Rt n Ion Obs
200						1.95	448.2627	449.3036
201						1.96	462.2784	463.3201
202						1.91	462.2784	463.3241
203						2.09	459.2675	480.3053

CONFIDENTIAL

Figure 1.A

375

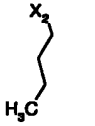
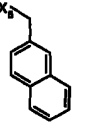
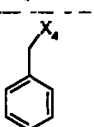
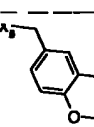
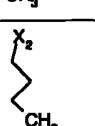
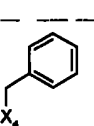
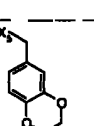
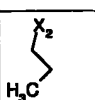
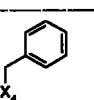
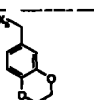
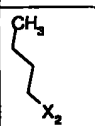
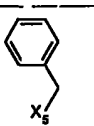
204						2 1	459 2675	460 2983
205						2 04	467 2573	468 2888
206						2 05	481 2729	482 3052
207						2	467 2573	468 2885
208						1 98	453 2416	454 2695
209						1 9	375 2675	376 2897

Figure 1B

376

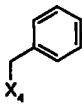
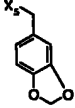
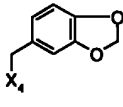
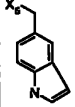
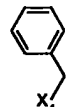
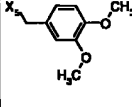
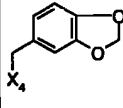
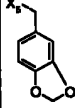
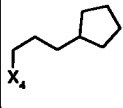
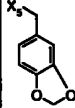
210						2	453 2416	454 2688
211						19	434 247	435 2789
212						182	492 2525	493 2912
213						194	469 2729	470 2986
214						187	497 2314	498 2636
215						206	473 3042	474 3346

Figure 1 C

598

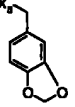
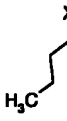
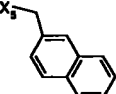
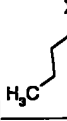
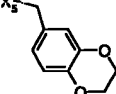
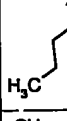
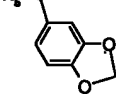
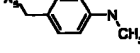
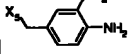
216						2 03	445 2729	446 302
217						2 1	477 258	478 2953
218						2 01	485 2479	486 2815
219						2 01	471 2322	472 286
220						1 8	438.2784	439 3118
221						1 78	438 2784	439 313

Figure 1 D

8/6

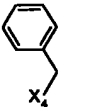
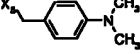
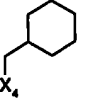
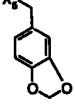
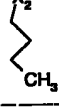
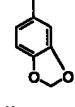
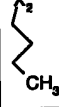
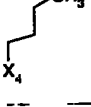
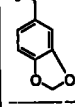
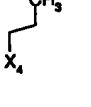
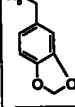
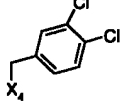
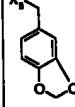
222						1 86	452 294	453 3308
223						2 08	459 2886	460 3148
224						1 99	459 1981	460 226
225						1 86	419 2573	420 2867
226						1 79	405 2416	406 2684
227						2 08	521 1637	522 2009

Figure 1 E

575

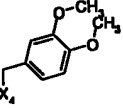
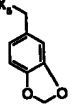
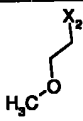
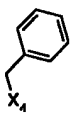
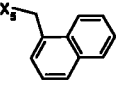
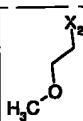
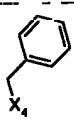
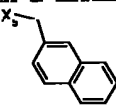
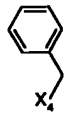
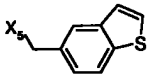
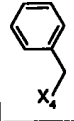
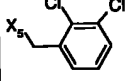
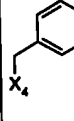
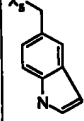
228						1 91	513 2628	514 2951
229						2 02	461 2467	462 2794
230						2	461 2467	462 2892
231						2 05	465 2239	466 267
232						2 1	477 1739	478 2021
233						1 98	462 2784	463 3135

Figure 1 F

6-

38

234								
235						2 07	535 1793	536 2415
236						2 11	495 2886	496 3355
237								
238						2	483 2522	484 3027
239						1 87	482 3046	483 3743

Figure 1 G

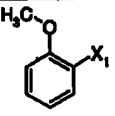
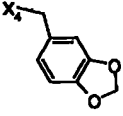
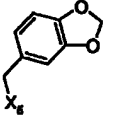
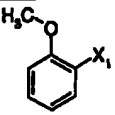
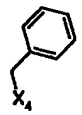
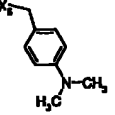
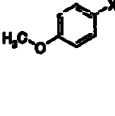
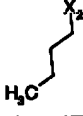
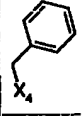
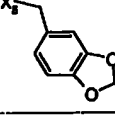
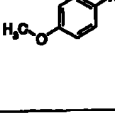
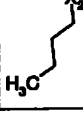
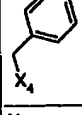
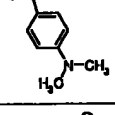
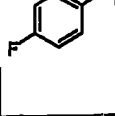
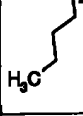
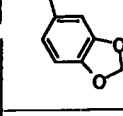
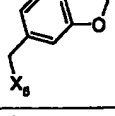
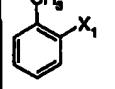
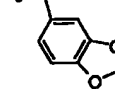
240						1.98	527.242	528.297
241						1.85	482.3046	493.3691
242						2.01	483.2522	494.3157
243						1.87	482.3046	483.3743
244						1.98	516.222	516.2815
245						2.01	467.2673	468.3038

Figure 1. H

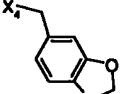
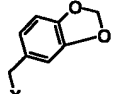
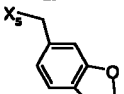
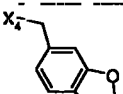
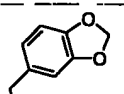
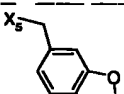
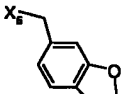
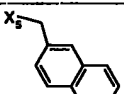
246						2	511 2471	512 3024
247						1 99	471 2322	472 2836
248						1 98	515 222	516 2795
249						2 01	483 2522	484 3008
250						2 08	503 2573	504 3187
251						2 08	477 258	478 3242

Figure 1 I

38

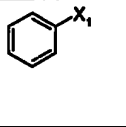
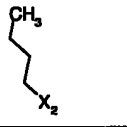
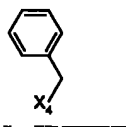
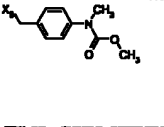
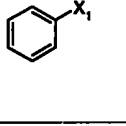
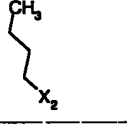
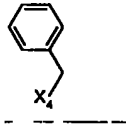
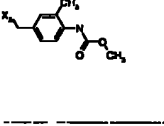
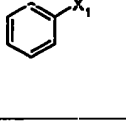
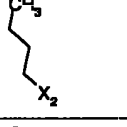
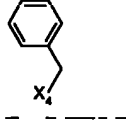
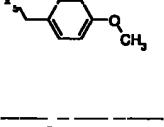
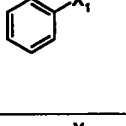
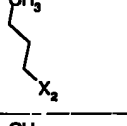
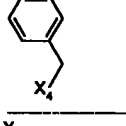
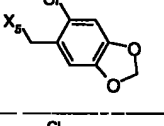
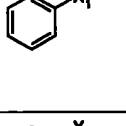
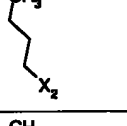
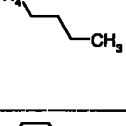
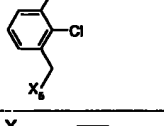
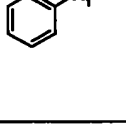
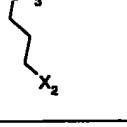
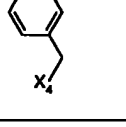
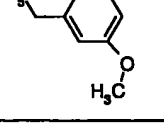
252						1 05	496 2838	497 3316
253						1 93	496 2838	497 3374
254						1 99	439 2624	440 3063
255						2 05	487 2027	488 258
256						2 1	443 1895	444 2521
257						2	439 2624	440 3058

Figure 1 J

344

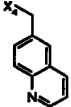
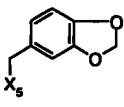
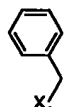
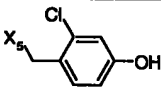
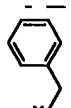
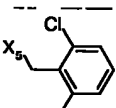
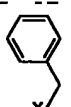
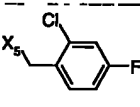
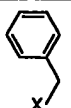
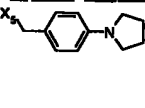
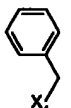
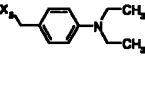
258						1 78	504 2525	505 3216
259						1 97	458 2077	460 287
260						2 08	477 1739	478 2339
261						2 08	461 2034	462 2581
262								
263						1 78	480 3253	481 4043

Figure 1 K

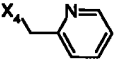
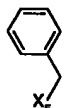
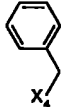
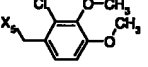
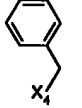
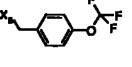
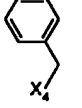
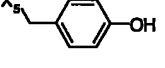
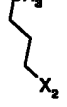
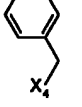
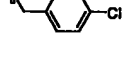
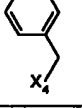
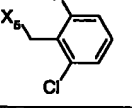
264						1 75	410 247	411 2861
265						2 01	503 2339	504 2863
266						2 07	493 2341	494 2973
267						1 88	425 2467	426 2948
268						2 05	443 2128	444 2872
269						2 04	461 2034	462 255

Fig 11.

9XE

270						2 1	477 1739	478 2429
271						2 08	521 1637	522 2083
272						2 02	479 2573	480 2964
273						2 03	433 2729	434 3284
274						1 9	433 2729	434 3161
275						1 74	424 2627	425 298

Fig 1M

446

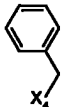
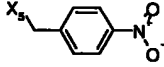
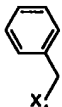
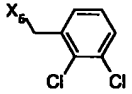
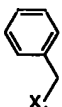
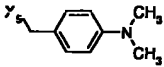
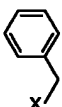
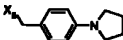
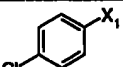
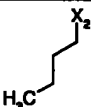
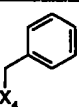
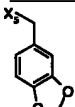
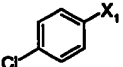
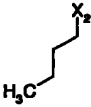
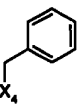
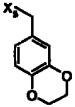
276						1 98	454 2369	455 2756
277						2 09	495 1644	496 227
278						1 86	470 2846	471 3502
279						2 07	498 3002	497 375
280						2 02	487 2027	488 2712
281						2 02	501 2183	502 2874

Fig 1N

245

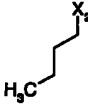
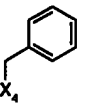
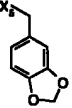
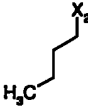
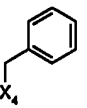
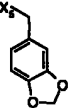
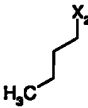
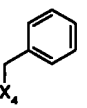
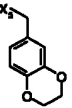
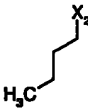
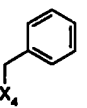
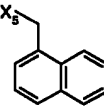
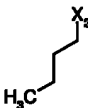
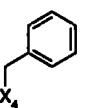
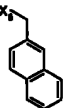
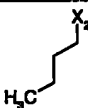
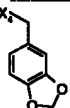
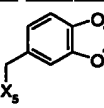
282			$\begin{matrix} X_3 \\ \\ CH_3 \end{matrix}$					
283						2 01	459 2886	460 3366
284						2	473 3042	474 3561
285						2 1	465 3144	466 3706
286								
287						1 99	503 2784	504 3394

Fig 10

289

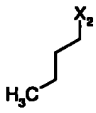
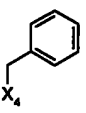
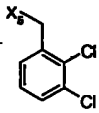
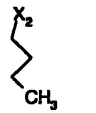
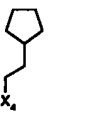
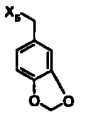
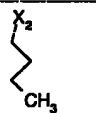
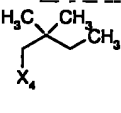
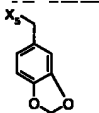
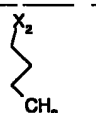
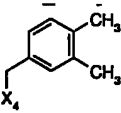
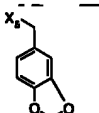
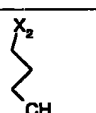
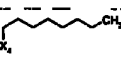
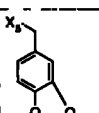
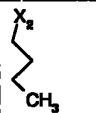
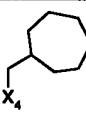
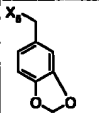
288								
289						1.99	459 2886	460 3446
290						2.07	447 2886	448 3387
291						2.08	481 2729	482 3294
292						2.08	475 3199	476 3839
293						2.11	473 3042	174 361

Fig 1P

2

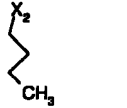
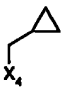
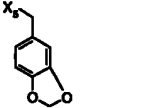
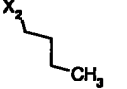
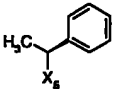
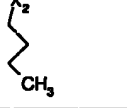
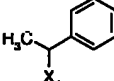
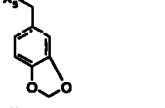
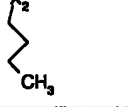
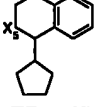
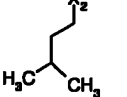
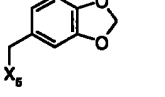
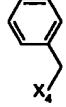
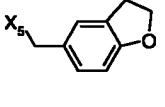
294						1 78	417 2418	418 2879
295						2 05	423 2875	424 2875
296						2 05	467 2573	468 2819
297						2 01	413 2831	414 3154
298						2 05	487 2573	488 2849
299						2 02	451 2624	452 2898

Fig 1 Q

351

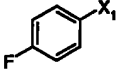
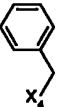
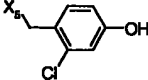
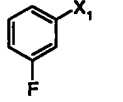
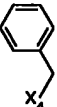
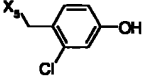
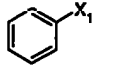
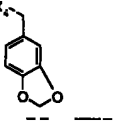
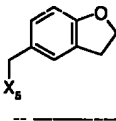
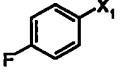
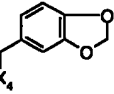
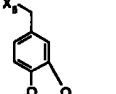
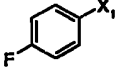
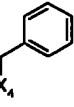
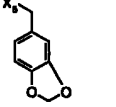
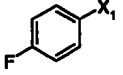
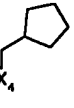
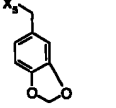
300						2 02	477 1983	478 2289
301						2 01	477 1983	478 2308
302						1 95	495 2522	496 3082
303						1 99	529 2377	530 2984
304						2 01	485 2479	486 3004
305						2 05	477 2791	478 3398

Fig 1 R

252

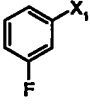
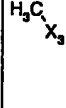
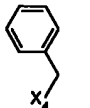
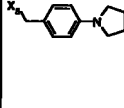
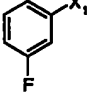
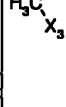
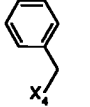
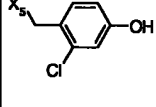
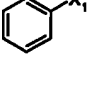
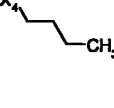
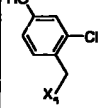
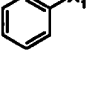
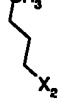
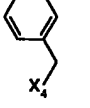
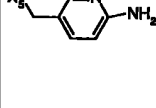
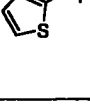
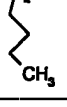
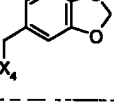
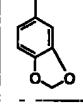
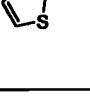
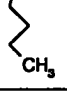
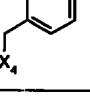
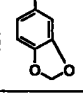
306								
307						1 99	491 214	492 2748
308						1 91	425 2234	426 2757
309						1 99	425 2579	426 3054
310						1 96	503 1879	501 2 185
311						1 98	458 1981	460 2525

Fig 15

54

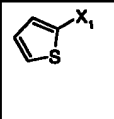
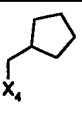
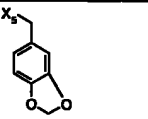
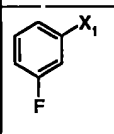
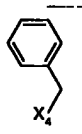
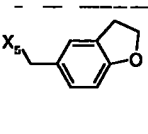
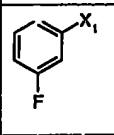
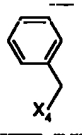
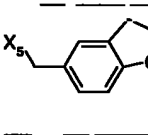
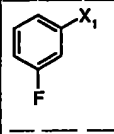
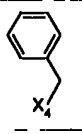
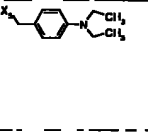
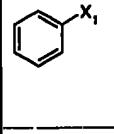
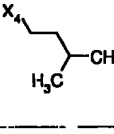
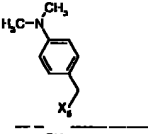
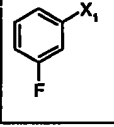
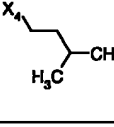
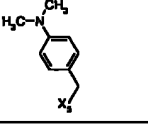
312						1 99	451 2283	452 2899
313						1 99	469 2529	470 3111
314			H3C-X3			2 01	483 2686	484 3253
315			H3C-X3			1 78	512 3315	513 4124
316						1 81	432 3253	433 3902
317						1 83	450 3159	451 3883

Fig 1T

156

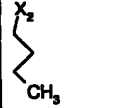
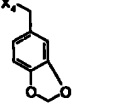
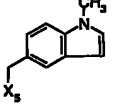
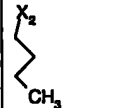
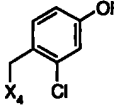
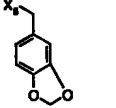
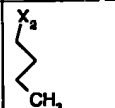
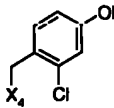
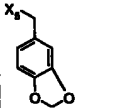
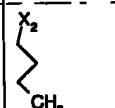
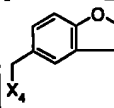
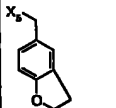
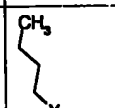
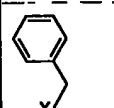
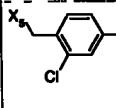
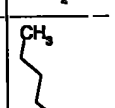
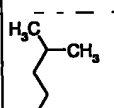
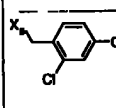
318						1 97	508 2682	507 3284
319						1 95	503 1976	504 2582
320						1 97	535 2038	536 2633
321						1 93	493 2729	484 3287
322						2 08	491 214	492 2753
323						2 02	471 2453	472 317

Fig 1 v

324						1 92	443 214	444 2721
325						1 98	457 2296	458 2892
326						1 97	457 2296	458 2843
327						1 87	449 2842	450 3473
328						2 1	475 1957	476 2832
329						2 02	423 2875	424 3092

Fig 1 v

330								
331						1 98	491 214	492 2755
332						1 99	491 214	492 2755
333						2 02	547 2635	548 3262
334						2 08	577 1729	578 25

Fig 1 W

286

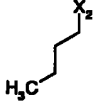
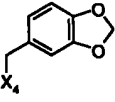
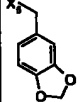
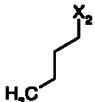
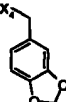
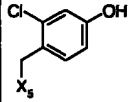
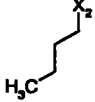
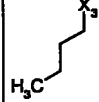
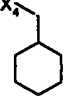
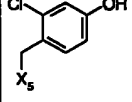
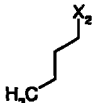
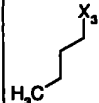
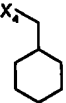
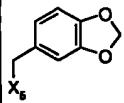
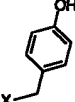
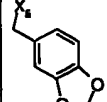
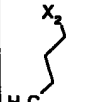
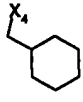
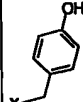
335						1 96	511 2471	512 298
336						1 95	517 2132	518 2731
337						2 15	521 3173	522 3696
338						2 15	515 3512	516 4249
339						1 88	483 2522	484 3056
340						2 05	487 3563	488 4303

Fig. 1 x

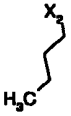
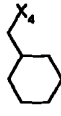
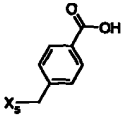
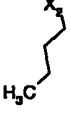
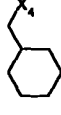
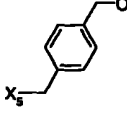
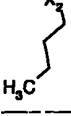
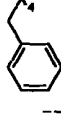
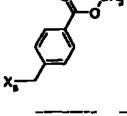
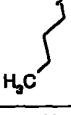
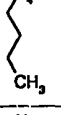
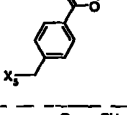
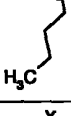
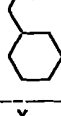
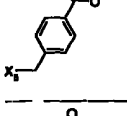
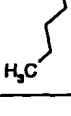
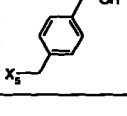
341						2.08	515 3512	518 4047
342						2.05	501 3719	502 4088
343						1.97	487 2573	488 2854
344						1.94	433 2728	434 297
345						2.07	473 3042	474 3316
346						2.01	459 2886	460 3174

Fig 14

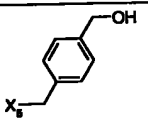
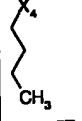
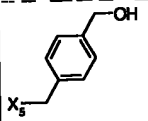
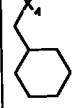
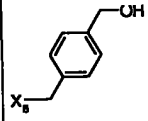
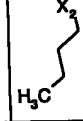
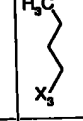
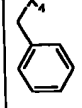
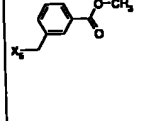
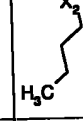
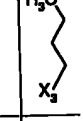
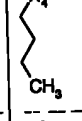
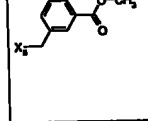
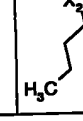
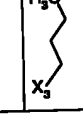
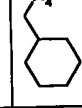
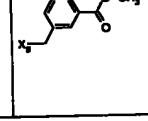
347						1 88	439 2624	440 2939
348						1 7	405 278	406 3116
349						1 96	445 3093	446 3367
350						2 07	523 3198	524 3484
351						2 04	489 3355	490 3575
352						2 15	529 3668	530 3951

Fig. 1-z

298

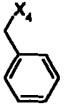
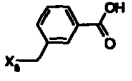
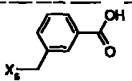
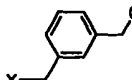
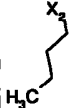
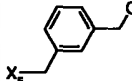
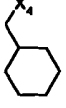
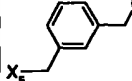
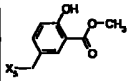
353						2 01	508 3042	510 337
354						2 08	515 3512	516 3834
355								
356								
357						2 07	501 3719	502 3938
358						2 08	539 3148	540 3187

Fig 1AA

361

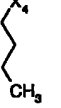
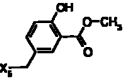
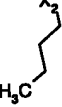
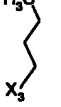
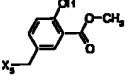
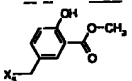
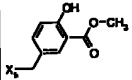
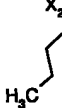
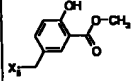
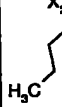
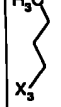
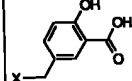
359						2 04	505 3304	506 3531
360						2 16	545 3618	546 3911
361						2	483 2522	484 2723
362						1 83	449 2679	450 2899
363						2 08	489 2991	490 3192
364						2 06	525 2991	526 36

Fig 1 BB

296

365						2 12	531 3461	532 3955
366						1 95	469 2365	470 2861
367						1 8	435 2522	436 2869
368						2 03	475 2835	476 3151
369						1 94	511 3199	512 3583
370						1 72	477 3355	478 3816

Fig 1c.c

363

371						1 98	517 3688	518 4061
372						2 02	553 3304	554 3617
373						1 96	519 3461	520 382
374						2 09	559 3774	560 4091
375						1 82	497 2679	498 3003
376						2	503 3148	504 343

Fig 1 DD

264

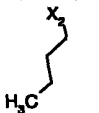
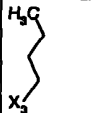
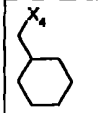
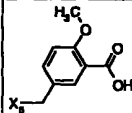
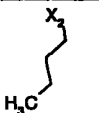
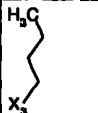
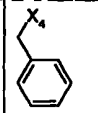
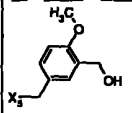
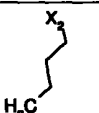
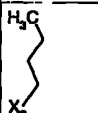
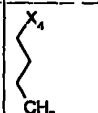
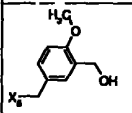
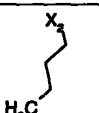
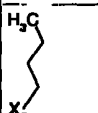
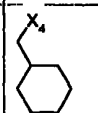
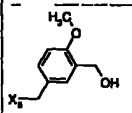
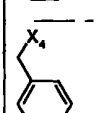
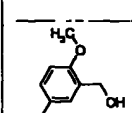
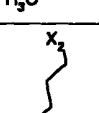
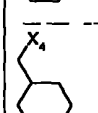
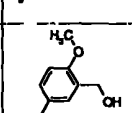
377								
378						2	525 3355	526 3682
379						1 81	491.3512	492 3873
380						2 05	531 3825	532 415
381								
382						1 94	475 3189	476 3517

Fig 1EE

365

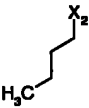
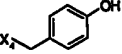
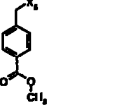
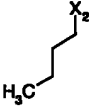
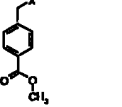
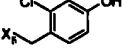
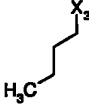
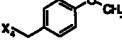
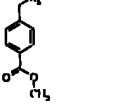
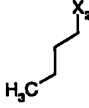
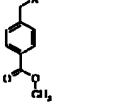
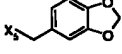
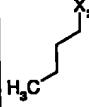
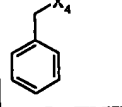
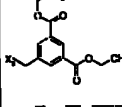
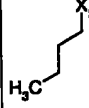
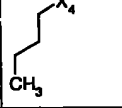
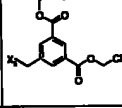
383						1 86	483 2522	484 2405
384						1 94	517 2132	518 2035
385						1 97	497 2679	498 2453
386						1 95	511 2471	512 2275
387						2 08	553 2941	554 2728
388						2 05	519 3097	520 2906

Fig 1 Ff

366

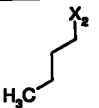
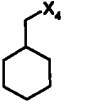
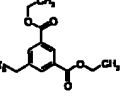
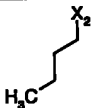
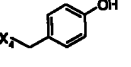
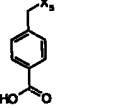
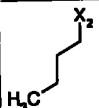
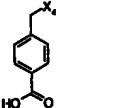
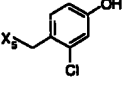
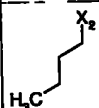
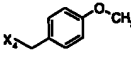
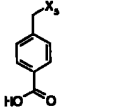
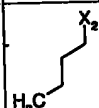
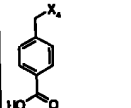
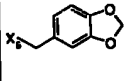
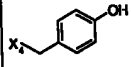
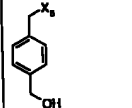
389						2 13	559 341	560 3246
390						1 78	469 2365	470 2381
391						1 88	503 1976	504 1985
392						1 89	483 2522	484 2435
393						1 89	497 2314	498 227
394						1 71	455 2573	456 2579

Fig 166

198

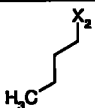
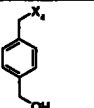
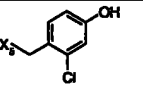
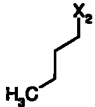
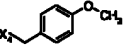
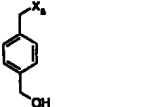
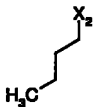
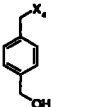
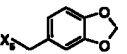
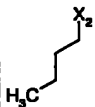
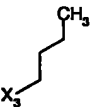
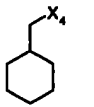
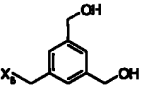
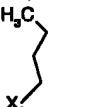
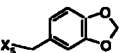
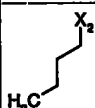
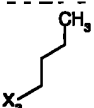
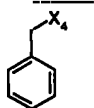
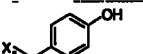
395						1 84	489 2183	490 22
396						1 85	469 2729	470 2847
397						1 85	483 2522	484 24
398						1 97	531 3825	532 3688
399						2 07	509 3042	510 2887
400						1 99	481 3083	482 3088

Fig 1HH

368

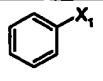
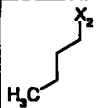
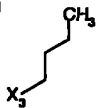
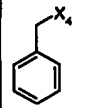
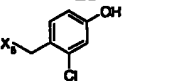
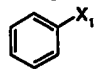
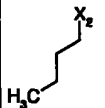
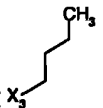
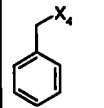
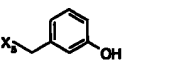
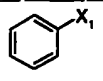
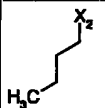
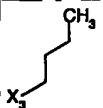
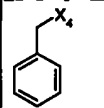
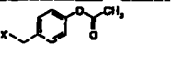
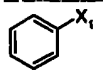
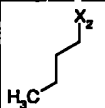
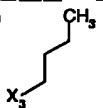
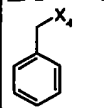
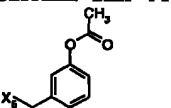
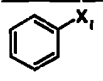
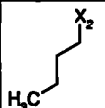
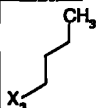
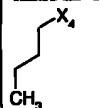
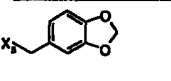
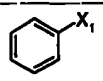
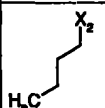
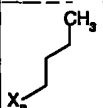
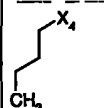
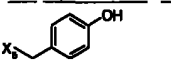
401						2 05	515 2703	518 2676
402						2 01	481 3093	482 3063
403						2 03	523 3199	524 3068
404						2 04	523 3199	524 3074
405						1 98	475 3199	476 3177
406						1 79	447 325	448 3324

Fig 1 II

696

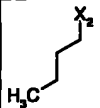
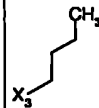
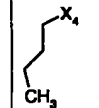
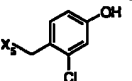
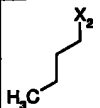
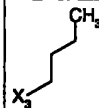
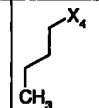
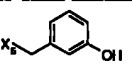
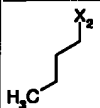
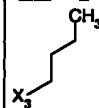
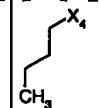
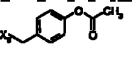
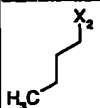
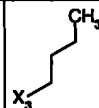
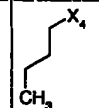
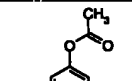
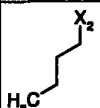
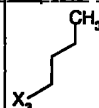
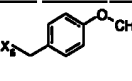
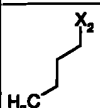
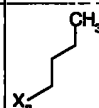
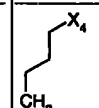
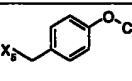
407						2 02	481 286	482 2877
408						1 88	447 325	448 328
409						1 87	489 3355	490 3298
410						2 01	489 3355	490 3298
411						2 08	495 325	496 3224
412						1 92	461 3408	462 3352

Fig 1JJ

240

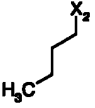
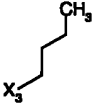
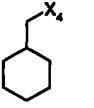
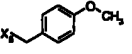
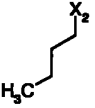
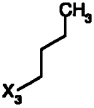
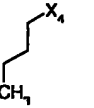
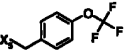
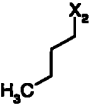
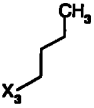
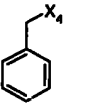
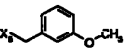
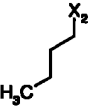
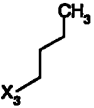
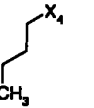
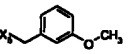
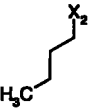
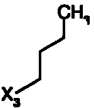
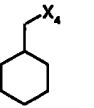
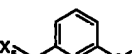
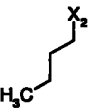
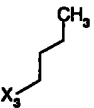
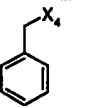
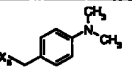
413						2 15	501 3719	502 3614
414						2 1	515 3124	516 3123
415						2 08	495 325	496 3181
416						2 01	461 3406	462 3389
417						2 16	501 3719	502 3829
418								

Fig1KK

37

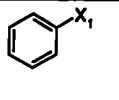
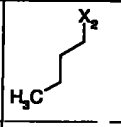
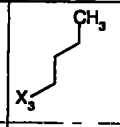
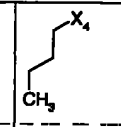
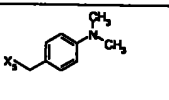
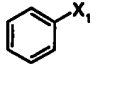
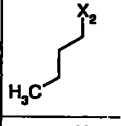
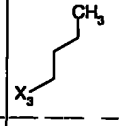
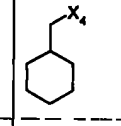
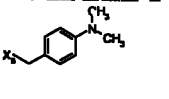
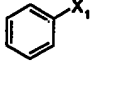
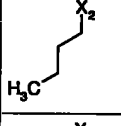
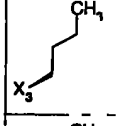
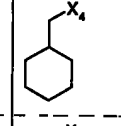
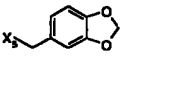
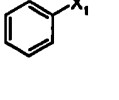
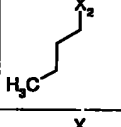
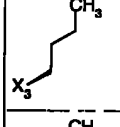
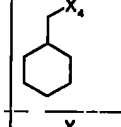
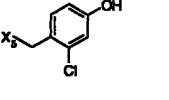
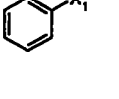
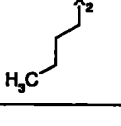
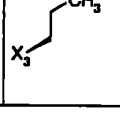
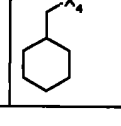
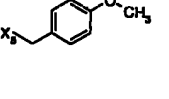
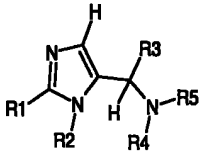
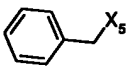
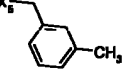
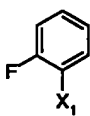
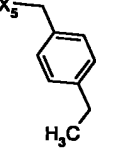
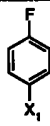
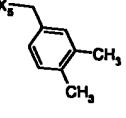
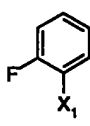
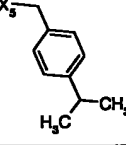
419								
420						2 08	514 4036	515 423
421						2 14	515 3512	516 3379
422						2 14	521 3173	522 3286
423								

Fig 1 LL

240

								
CMP #	R1	R2	TABLE 1A R3	R3 is H unless otherwise specified R4	R5	Rin Time	Cmd Mass	11+ Ion Obs
424						2.02	427 2424	428 2541
425						2.06	441 258	442 2744
426						2.1	455 2737	456 2899
427						2.08	455 2737	456 2953
428						2.13	469 2893	470 3137

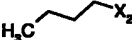
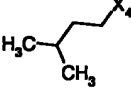
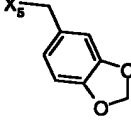
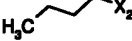
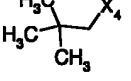
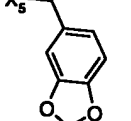
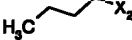
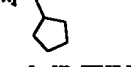
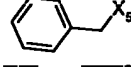
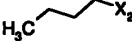
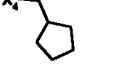
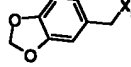
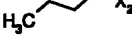
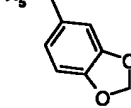
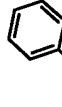
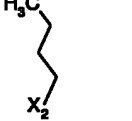
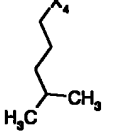
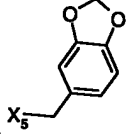
CONFIDENTIAL

Fig 1MM

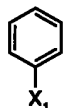
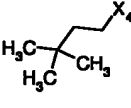
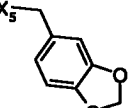
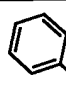
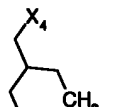
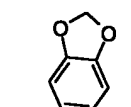
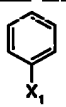
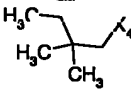
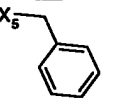
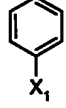
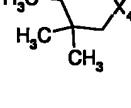
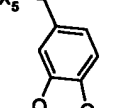
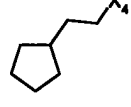
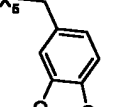
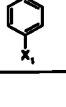
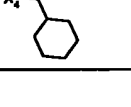
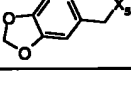
275

429						2 02	485 2479	486 2833
430						2 15	481 3093	482 332
431								
432						1 98	419 2573	420 2856
433						1 91	431 2573	432 2898
434						1 92	433 2729	434 3079

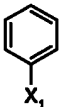
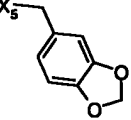
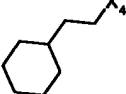
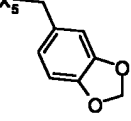
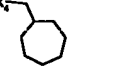
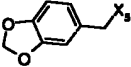
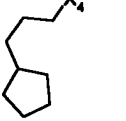
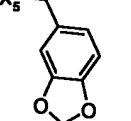
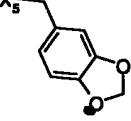
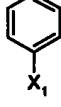
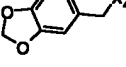
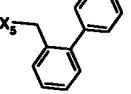
374

435						1 91	433 2729	434 3078
436						2 04	433 2729	434 3079
437						2 04	401 2831	402 3126
438						2 01	445 2729	446 3118
439						1 99	447 2886	448 329
440						1 98	447 2886	448 3293

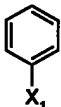
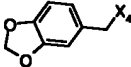
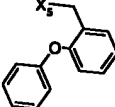
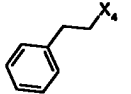
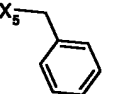
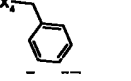
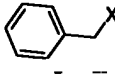
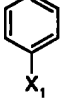
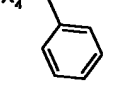
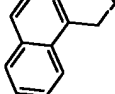
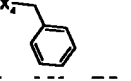
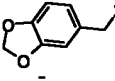
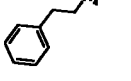
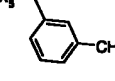
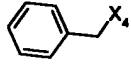
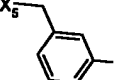
375

441		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 95	447 2886	448 3331
442		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	447 2886	448 3315
443		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 08	403 2987	404 3406
444		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	447 2886	448 3385
445		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 99	459 2886	460 3416
446		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	459 2886	460 3427

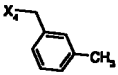
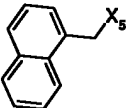
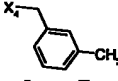
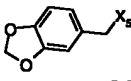
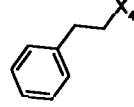
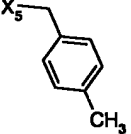
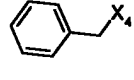
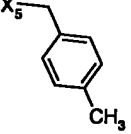
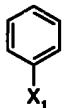
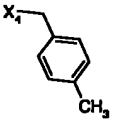
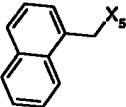
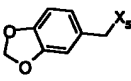
376

447		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	461 3042	462 362
448		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	473 3042	474 3634
449		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 12	473 3042	474 3605
450		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 05	473 3042	474 3627
451		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 09	475 3189	476 3831
452		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 09	529 2729	530 334

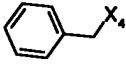
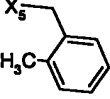
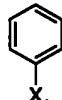
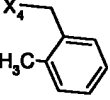
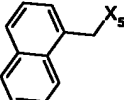
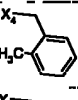
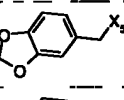
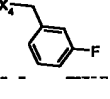
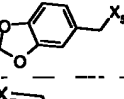
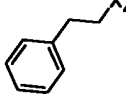
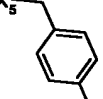
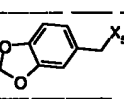
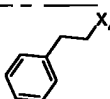
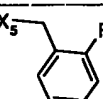
48

453		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 09	545 2678	546 3349
454		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 02	423 2675	424 3183
455		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 01	409 2518	410 3021
456		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	459 2675	460 326
457		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2	453 2416	454 3023
458		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	437 2831	438 3168
459		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 05	423 2675	424 318

378

460		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 11	473 2831	474 3436
461		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	467 2573	468 3188
462		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	437 2831	438 3386
463		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$						
464		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 11	473 2831	474 3485
465		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 03	467 2573	468 3192

379

466		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	423 2675	424 3211
467		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 1	473 2831	474 3467
468		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 02	467 2573	468 3227
469		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 99	471 2322	472 3021
470		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 02	441 258	442 3175
471		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 98	471 2322	472 3026
472		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 03	441 258	442 3185

380

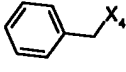
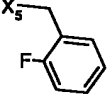
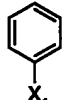
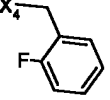
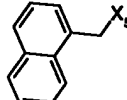
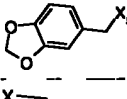
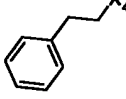
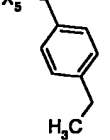
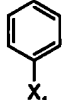
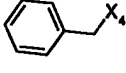
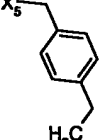
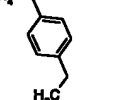
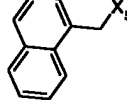
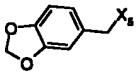
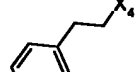
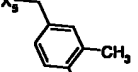
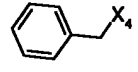
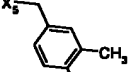
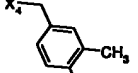
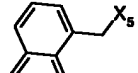
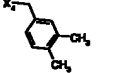
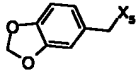
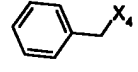
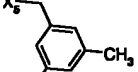
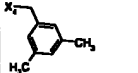
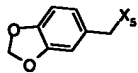
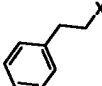
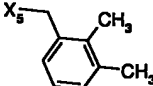
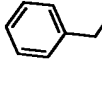
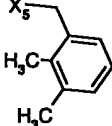
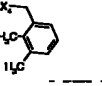
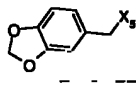
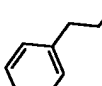
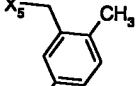
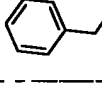
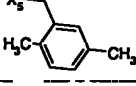
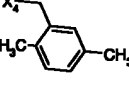
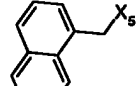
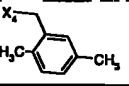
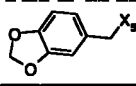
473		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 01	427 2424	428 3031
474		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	477 258	478 3228
475		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 99	471 2322	472 3008
476		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 1	451 2987	452 3606
477		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 08	437 2831	138 351
478		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 14	487 2987	468 3652

Fig 1 uu

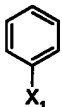
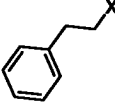
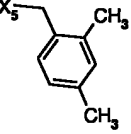
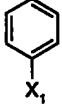
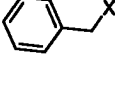
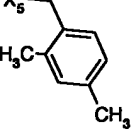
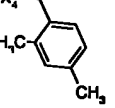
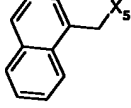
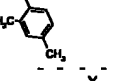
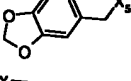
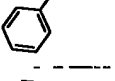
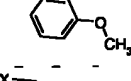
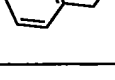
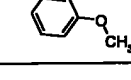
18

479		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	481 2729	482 3446
480		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 08	451 2987	452 3621
481		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 08	437 2831	438 346
482		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 14	487 2987	488 3646
483		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	481 2729	482 3413
484		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 09	437 2831	438 3447
485		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	481 2729	482 3401

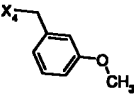
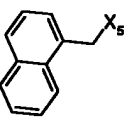
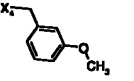
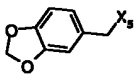
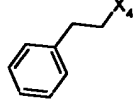
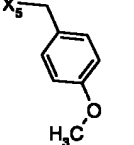
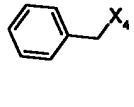
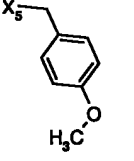
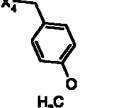
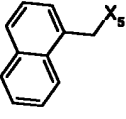
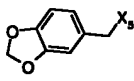
282

486		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 09	451 2987	452 3614
487		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 08	437 2831	438 3399
488		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	481 2729	482 3407
489		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 11	451 2987	452 3647
490		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 09	437 2831	438 3419
491		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 14	487 2987	488 3654
492		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	481 2729	482 3416

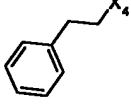
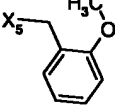
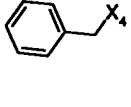
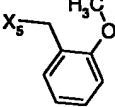
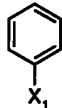
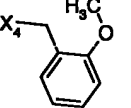
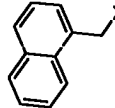
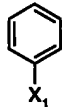
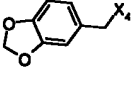
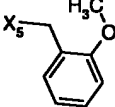
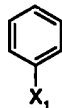
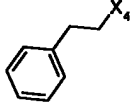
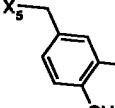
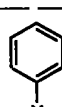
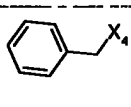
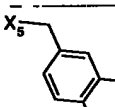
283

493		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 1	451 2987	452 3654
494		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 09	437 2831	438 3447
495		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 14	487 2987	488 3656
496		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	481 2729	482 3421
497		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 02	453 278	454 3456
498		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 01	439 2624	440 3276

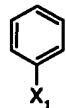
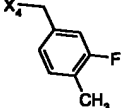
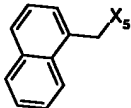
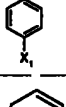
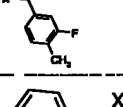
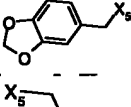
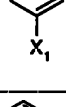
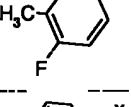
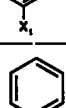
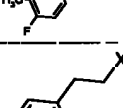
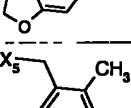
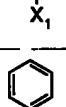
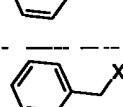
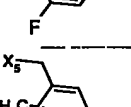
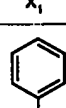
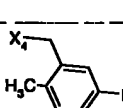
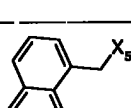
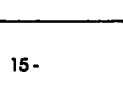
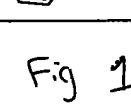
hse

499		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	489 278	490 3461
500		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 99	483 2522	484 3252
		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$						
501						2	453 278	454 3479
502		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 99	439 2624	440 332
503		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	489 278	490 3477
504		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 97	483 2522	484 3253

285

505		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 96	453 278	454 3445
506		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 99	439 2624	440 3253
507		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	489 278	490 3457
508		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 97	483 2522	484 3227
509		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	455 2737	456 3386
510		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	441 258	442 3267

286

511		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 11	491 2737	492 3441
512		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	485 2479	486 3185
513		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	441 258	442 3253
514		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 03	485 2479	486 3174
515		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 05	455 2737	456 3376
516		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	441 258	412 325
517		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 1	491 2737	492 3412

387

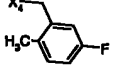
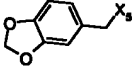
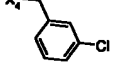
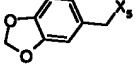
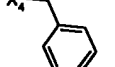
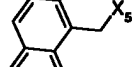
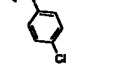
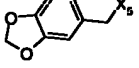
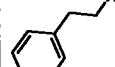
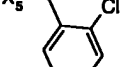
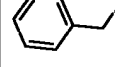
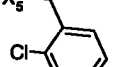
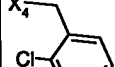
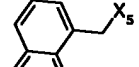
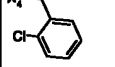
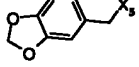
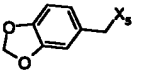
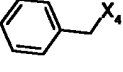
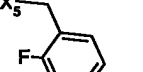
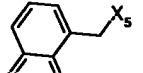
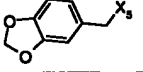
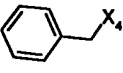
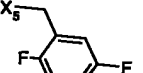
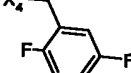
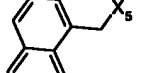
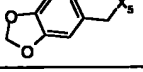
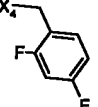
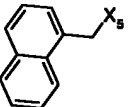
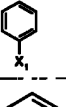
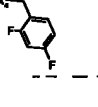
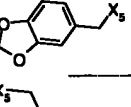
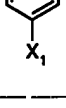
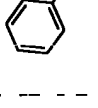
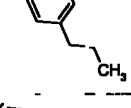
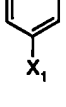
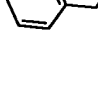
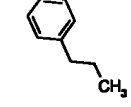
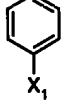
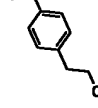
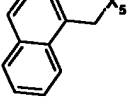
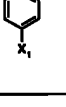
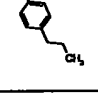
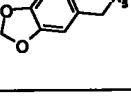
518		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 02	485 2479	486 3193
519		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	487 2027	488 2782
520		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 12	493 2285	494 3027
521		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	487 2027	488 2797
522		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	457 2285	458 2941
523		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	443 2128	444 2792
524		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 09	493 2285	494 3003
525		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 03	487 2027	488 278

Fig 1 BBB

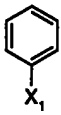
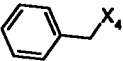
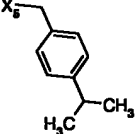
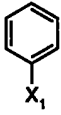
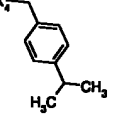
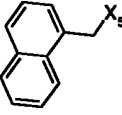
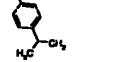
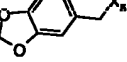
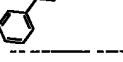
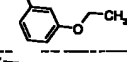
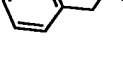
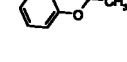
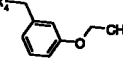
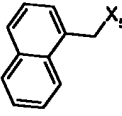
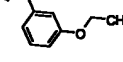
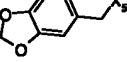
328

526		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2	489 2228	490 2792
527		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 02	445 2329	446 2807
528		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	495 2486	496 2982
529		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2	489 2228	490 2744
530		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 01	445 2329	446 282
531		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	495 2486	496 2984
532		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 99	489 2228	490 2794

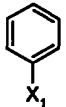
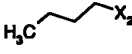
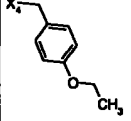
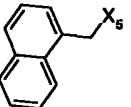
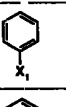
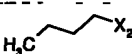
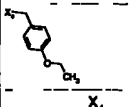
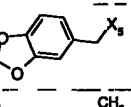
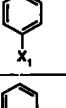
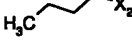
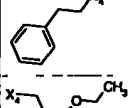
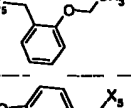
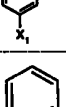
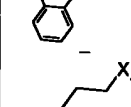
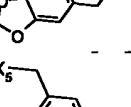
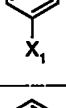
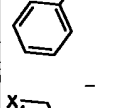
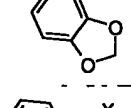
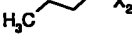
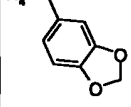
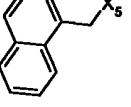
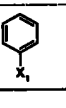
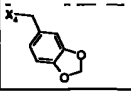
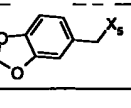
389

533		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 08	495 2486	496 3038
534		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2	489 2228	490 2825
535		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 14	465 3144	466 3682
536		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 13	451 2987	452 3522
537		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 19	501 3144	502 3722
538		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 11	495 2886	496 3486

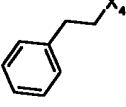
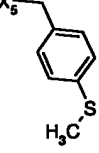
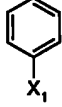
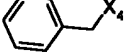
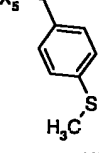
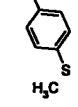
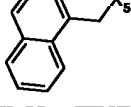
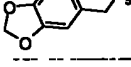
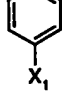
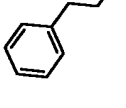
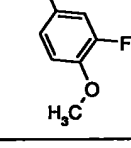
Handwritten signature or mark.

539		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 12	451 2987	452 3553
540		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 16	501 3144	502 3736
541		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 1	495 2886	496 3533
542		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 05	467 2937	468 352
543		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	453 278	454 334
544		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 1	503 2937	504 355
545		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 02	497 2679	498 3338

39/

546						2 1	503 2937	504 3604
547						2 01	497 2679	498 336
548						2 02	467 2937	468 3528
549						2 01	497 2679	498 3345
550						1 99	467 2573	468 3251
551						2 05	503 2573	504 3299
552						1 97	497 2314	498 303

245

553		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 05	469 2552	470 3185
554		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 05	455 2395	456 3164
555		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 1	505 2552	506 3273
556		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 03	499 2293	500 3005
557		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 99	471 2686	472 3348

393

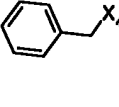
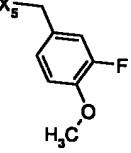
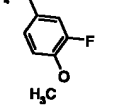
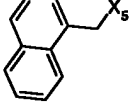
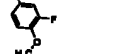
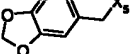
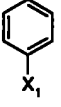
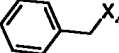
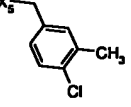
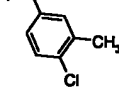
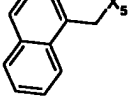
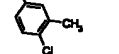
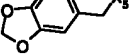
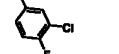
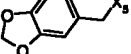
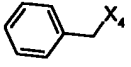
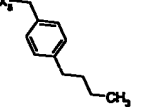
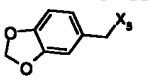
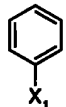
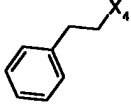
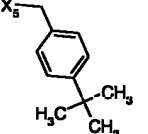
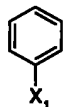
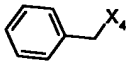
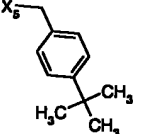
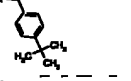
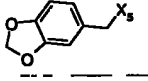
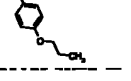
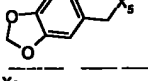
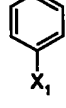
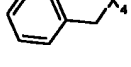
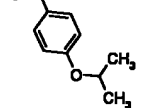
558		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 98	457 2529	458 3177
559		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 05	507 2686	508 3424
560		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 96	501 2428	502 3192
561		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 1	457 2285	458 2933
562		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 14	507 2441	508 3201
563		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 08	501 2183	502 2952
564		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	505 1932	506 2737

Fig 1 HHH

h66

565		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 17	465 3144	466 3809
566		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 15	509 3042	510 3789
567		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 15	479 33	480 3981
568		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 14	465 3144	466 3795
569		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 13	509 3042	510 383
570		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	511 2835	512 3632
571		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	467 2937	468 3609

f.g 1 IIII

295

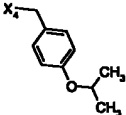
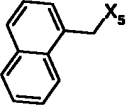
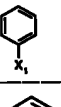
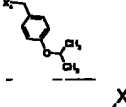
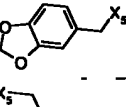
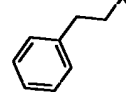
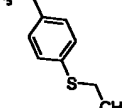
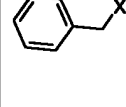
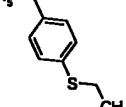
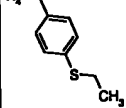
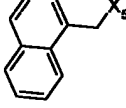
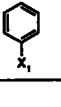
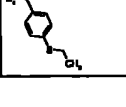
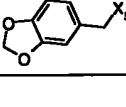
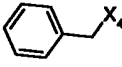
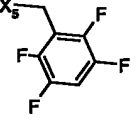
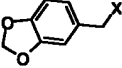
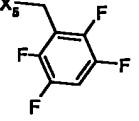
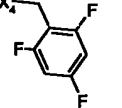
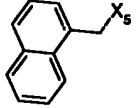
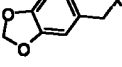
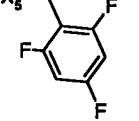
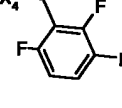
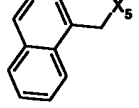
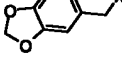
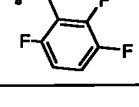
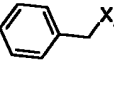
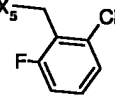
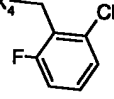
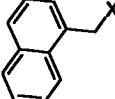
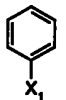
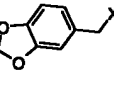
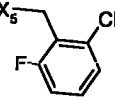
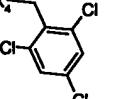
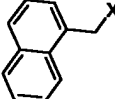
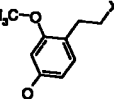
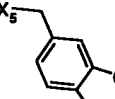
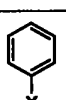
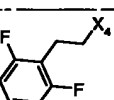
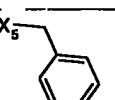
572		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 12	517 3093	518 3871
573		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	511 2835	512 3613
574		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 1	483 2708	484 3423
575		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 08	469 2552	470 3222
576		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 13	519 2708	520 3477
577		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	513 245	514 3214

Fig. 1 JJJ

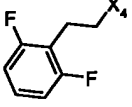
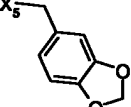
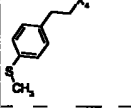
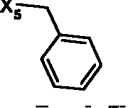
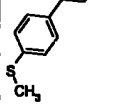
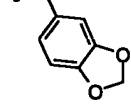
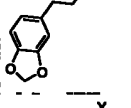
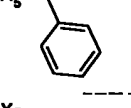
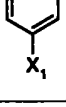
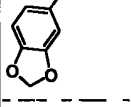
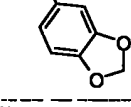
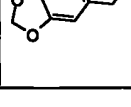
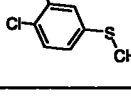
396

578		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 02	481 2141	482 2768
579		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2	525 2039	526 2794
580		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 08	513 2392	514 3017
581		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2	507 2133	508 2841
582		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	513 2392	514 3171
583		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 98	507 2133	508 2843

24/5

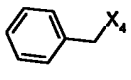
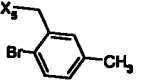
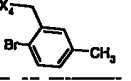
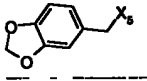
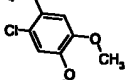
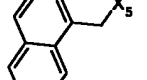
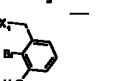
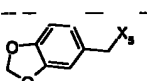
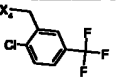
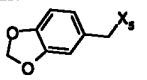
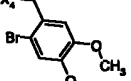
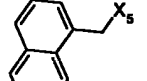
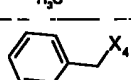
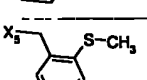
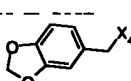
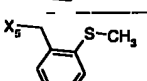
584		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 03	461 2034	462 2718
585		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 08	511 2191	512 2938
586		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 01	505 1932	506 2769
587		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 17	561 1505	562 2524
588		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 99	527 2784	528 3599
589		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 02	459 2486	460 326

398

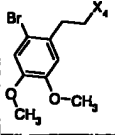
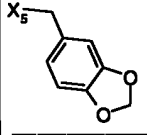
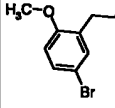
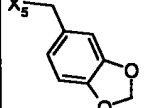
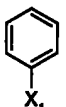
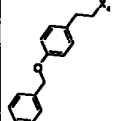
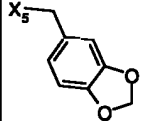
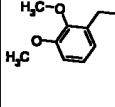
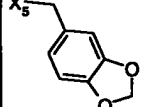
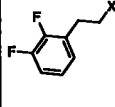
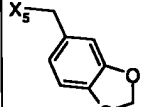
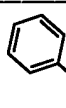
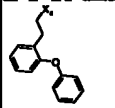
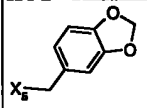
590		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 01	503 2384	504 3166
591		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	469 2552	470 3206
592		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 03	513 245	514 321
593		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2	467 2573	468 3217
594		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 97	511 2471	512 3246
595		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	533 1904	534 271

- 27 - F.g 1 MMM

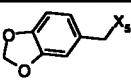
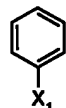
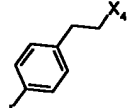
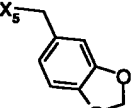
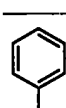
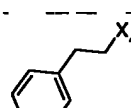
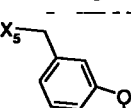
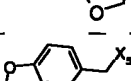
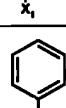
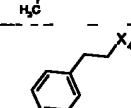
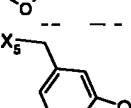
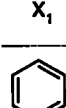
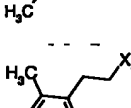
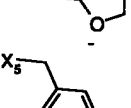
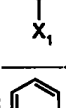
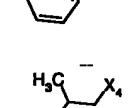
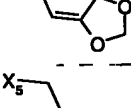
345

596		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 09	501 1779	502 2556
597		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 08	545 1678	546 2542
598		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	553 2496	554 1792
599		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	545 1678	546 1213
600		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 05	555 1901	556 1432
601		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 05	597 1991	598 16
602		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	455 2395	456 2075
603		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 01	499 2293	500 2002

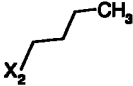
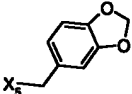
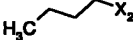
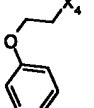
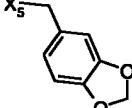
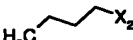
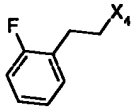
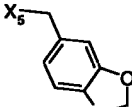
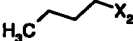
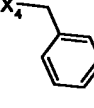
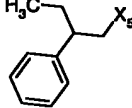
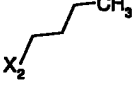
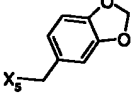
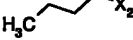
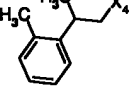
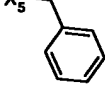
3460

604		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 99	605 1889	806 17
605		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	575 1783	576 16
606		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 09	573 2991	574 2837
607		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 97	527 2784	528 259
608		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2	503 2384	504 2233
609		$\text{X}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$				2 1	559 2835	560 2635

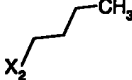
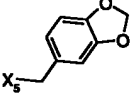
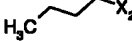
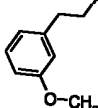
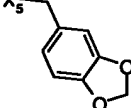
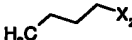
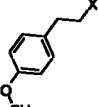
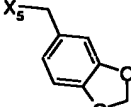
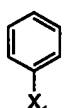
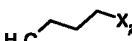
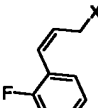
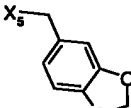
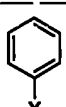
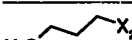
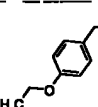
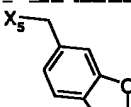
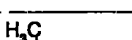
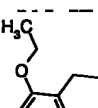
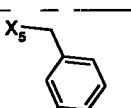
40

610		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 1	593 1539	594 1388
611		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	593 1539	594 146
612		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 99	467 2573	468 2505
613		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 02	473 2137	474 2052
614		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 03	481 2729	482 2651
615		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 03	481 2729	482 2703
616		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 05	437 2831	438 2783

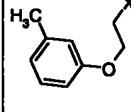
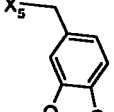
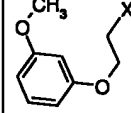
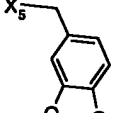
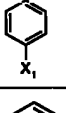
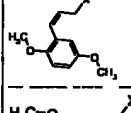
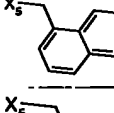
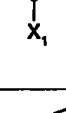
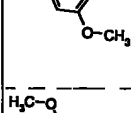
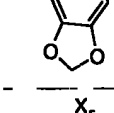
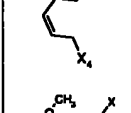
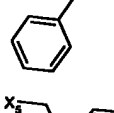
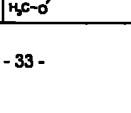
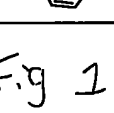
462

617						2 03	481 2729	482 2692
618						1 98	483 2522	484 2532
619						2	485 2479	486 2474
620						2 08	451 2987	452 2939
621						2 07	495 2886	496 2867
622						2 08	451 2987	452 2861

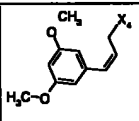
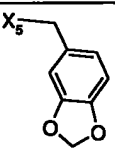
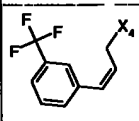
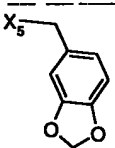
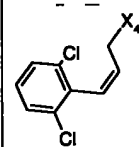
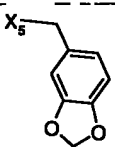
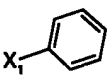
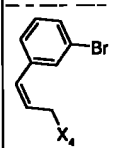
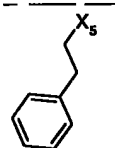
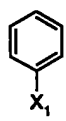
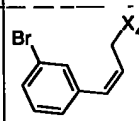
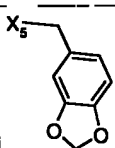
403

623								
624								
625						1 99	497 2679	498 2035
626						2 02	497 2479	498 1985
627						2 02	511 2835	512 236
628						2 04	511 2835	512 2421

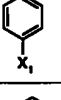
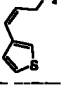
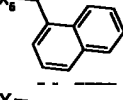
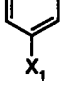
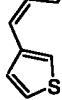
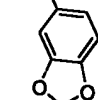
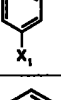
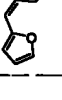
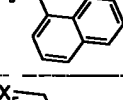
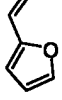
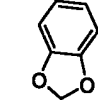
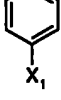
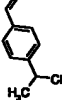
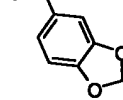
not

629		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 03	497 2679	498 2339
630		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 98	513 2628	514 2338
631		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 11	545 3042	546 2813
632		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 99	539 2784	540 2627
633		$\text{X}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{H}_3\text{C}$				2 01	509 3042	510 2987
634		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 11	545 3042	546 2994

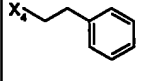
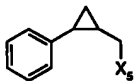
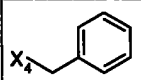
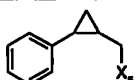
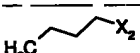
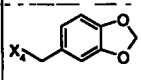
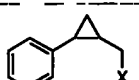
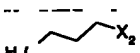
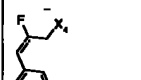
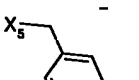
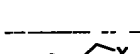
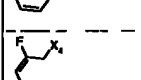
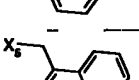
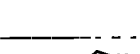
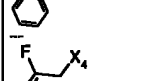
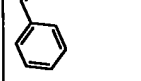
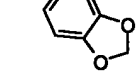
405

635						2 01	539 2784	540 2756
636						2 08	547 2447	548 2516
637								
638						2 09	527 1936	528 22
639								

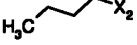
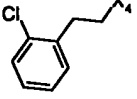
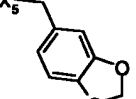
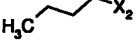
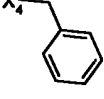
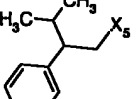
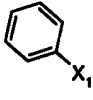
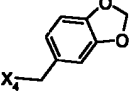
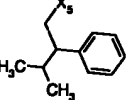
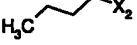
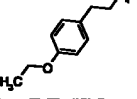
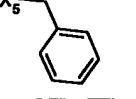
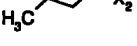
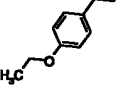
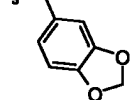
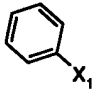
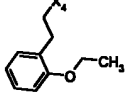
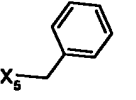
466

640		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 99	441 2239	442 2316
641		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 09	491 2395	492 2484
642		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 97	485 2137	486 2251
643		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	475 2624	476 2701
644		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 95	469 2365	470 2487
645		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 11	521 3042	522 3236

407

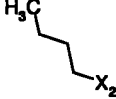
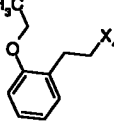
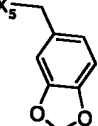
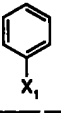
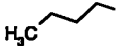
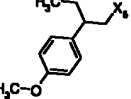
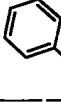
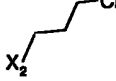
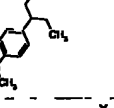
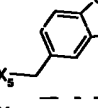
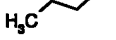
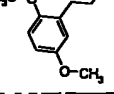
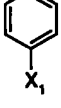
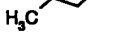
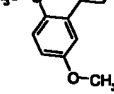
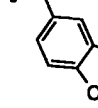
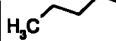
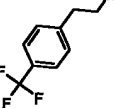
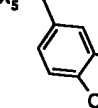
646						2 01	463 2987	484 304
647						2 02	449 2831	450 2887
648						1 99	493 2729	494 2809
649						2 06	453 258	454 2635
650						2 11	503 2737	504 279
651						2 05	497 2479	498 2578
652						2 05	457 2285	458 2423

8/8

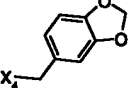
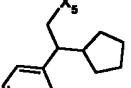
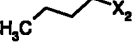
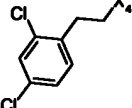
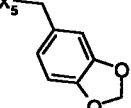
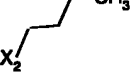
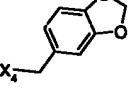
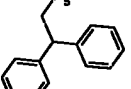
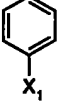
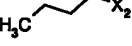
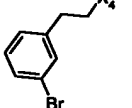
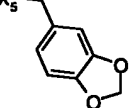
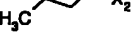
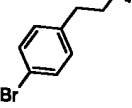
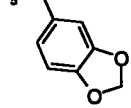
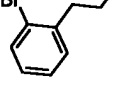
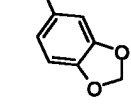
653						2 03	501 2183	502 2353
654						2 13	465 3144	466 33
655						2 1	509 3042	510 315
656						2 04	467 2937	468 3029
657						2 02	511 2835	512 2963
658						2 06	467 2937	468 3049

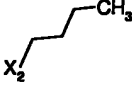
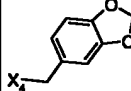
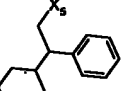
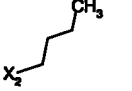
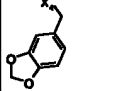
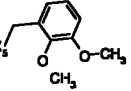
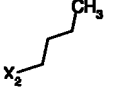
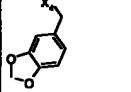
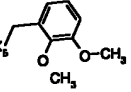
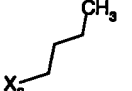
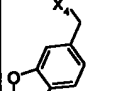
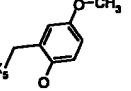
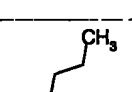
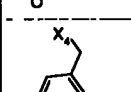
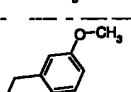
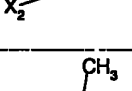
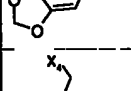
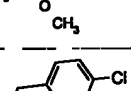
- 37 - Fig 1 WWW

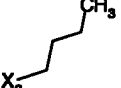
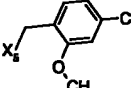
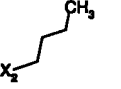
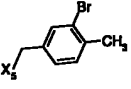
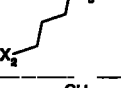
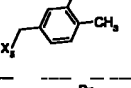
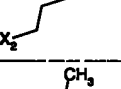
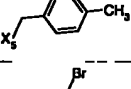
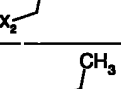
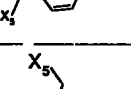
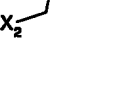
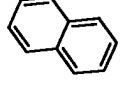
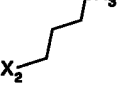
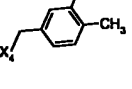
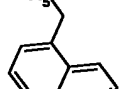
409

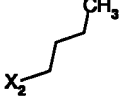
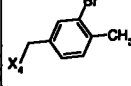
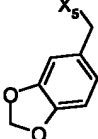
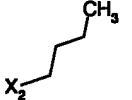
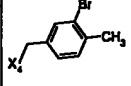
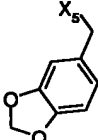
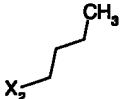
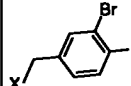
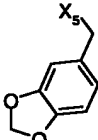
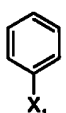
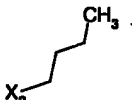
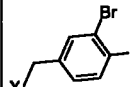
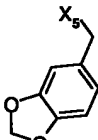
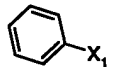
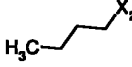
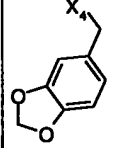
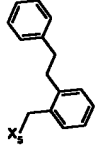
659						2 04	511 2835	512 2861
660						2 07	481 3093	482 3199
661						2 05	525 2991	526 3086
662						2 01	483 2886	484 3015
663						1 98	527 2784	528 3032
664						2 03	535 2447	536 2823

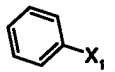
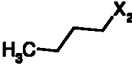
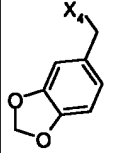
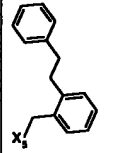
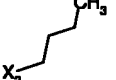
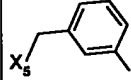
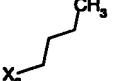
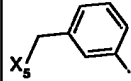
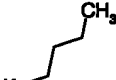
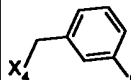
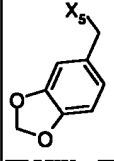
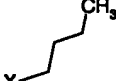
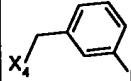
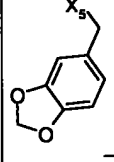
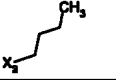
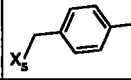
410

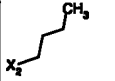
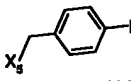
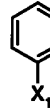
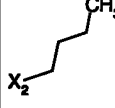
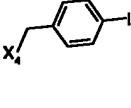
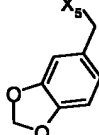
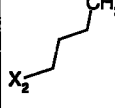
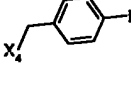
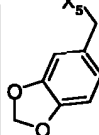
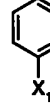
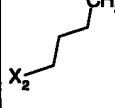
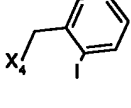
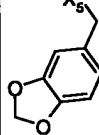
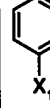
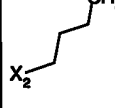
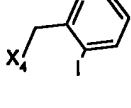
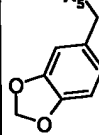
665						2 16	535 3199	536 342
666								
667						2 07	543 2886	544 3081
668								
669								
670								

671						2 19	549 3355	550 3612
672						1 95	513 2628	514 2707
673								
674						1 96	513 2628	514 2808
675								
676						2 03	517 2132	518 2341

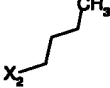
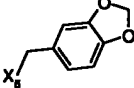
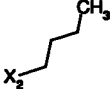
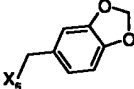
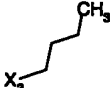
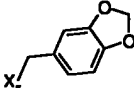
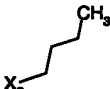
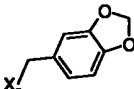
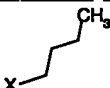
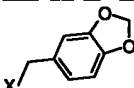
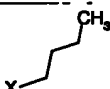
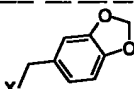
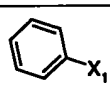
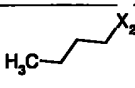
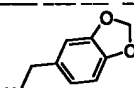
677								
678						2 09	501 1779	502 2102
679								
680						2 11	515 1936	516 229
681								
682						2 15	551 1936	552 23
683								

684						2 08	545 1878	546 202
685								
686								
687								
688						2 13	557 3042	558 3334

								
689								
690						2 07	535 1484	536 1722
691								
692						2 06	579 1383	580 1661
693								
694						2 07	535 1484	536 1789

695								
696						2 05	579 1383	580 1685
697								
698						2 04	579 1383	580 1639
699								

475

700								
701								
702								
703								
704						2 08	531 2089	532 2461
705								
706						2 07	531 2089	532 2447

2/6

707								
708						2 12	601 194	602 24
709								
710						1 84	437 2479	438 2715
711						1 97	437 2479	438 2693
712						1 9	448 2479	450 2746
713						1 91	451 2635	452 2936

Fig 1 FFFF

678

714						1 91	451 2635	452 2922
715						2 02	451 2635	452 2937
716						2	463 2635	464 2918
717						1 98	465 2791	466 3056
718						1 97	465 2791	466 3057
719						1 94	465 2791	466 3067

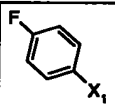
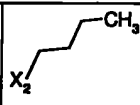
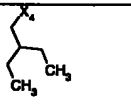
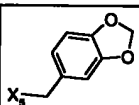
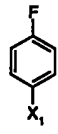
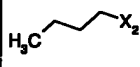
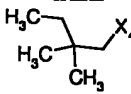
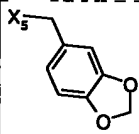
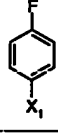
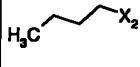
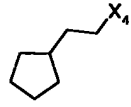
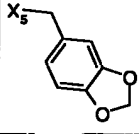
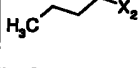
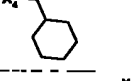
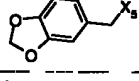
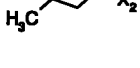
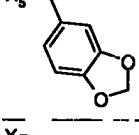
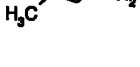
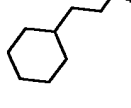
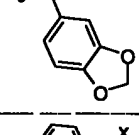
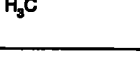
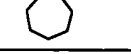
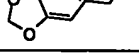
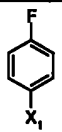
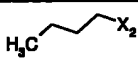
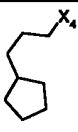
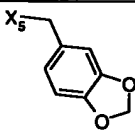
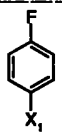
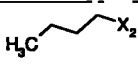
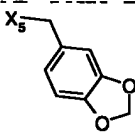
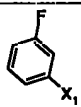
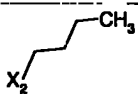
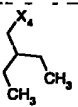
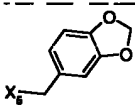
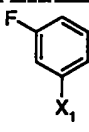
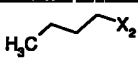
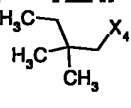
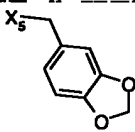
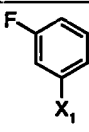
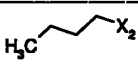
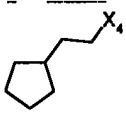
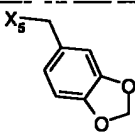
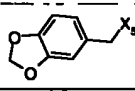
720						2 05	465 2791	466 31
721						2 06	465 2791	466 309
722						1 99	477 2791	478 3101
723						2 06	477 2791	478 3092
724						2 03	479 2948	480 3289
725						2 03	481 2948	492 327
726						2 1	491 2948	492 3293

Fig 1 HHHH

420

727						2 04	491 2948	492 3288
728						2 08	493 3105	494 3472
729						2 06	465 2791	466 3023
730						2 08	465 2791	466 3028
731						1 99	477 2791	478 3062
732						2 07	477 2791	478 3031

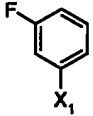
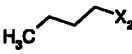
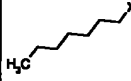
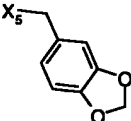
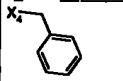
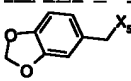
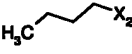
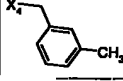
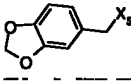
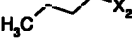
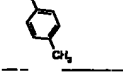
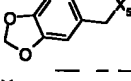
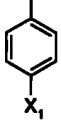
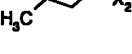
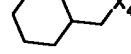
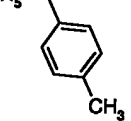
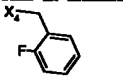
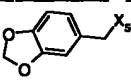
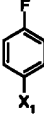
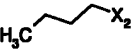
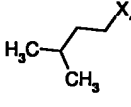
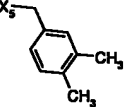
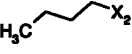
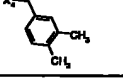
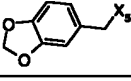
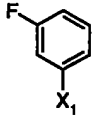
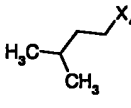
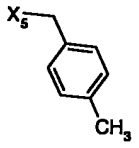
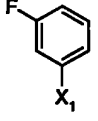
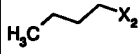
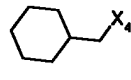
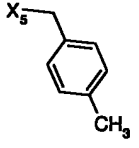
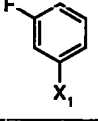
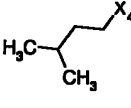
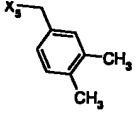
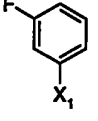
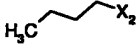
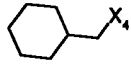
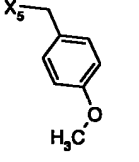
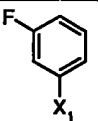
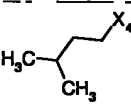
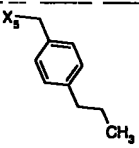
733						2 04	479 2948	480 323
734						1 99	471 2322	472 2518
735						2 03	485 2479	486 2677
736						2 05	485 2479	486 2654
737						2 12	447 305	448 3199
738						1 99	489 2228	490 2399
739								
740						2 05	499 2635	500 2832

Fig 1 JJJJ

422

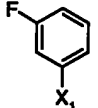
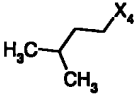
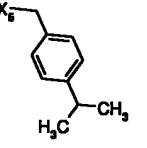
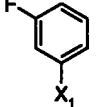
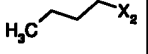
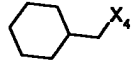
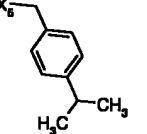
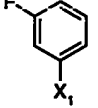
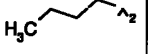
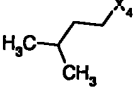
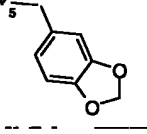
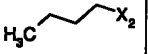
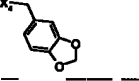
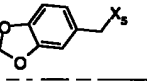
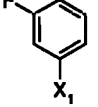
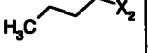
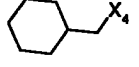
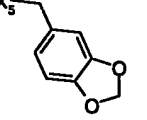
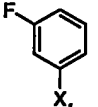
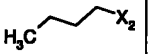
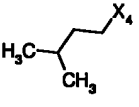
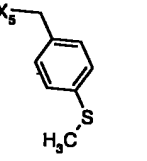
741		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 14	461 3206	462 3372
742		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	499 2635	500 2898
743		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 9	451 2635	452 2902
744		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 96	515 222	516 245
745		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	477 2791	478 3002
746		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 03	517 2199	518 246
747		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 08	433 2893	434 3055

423

748						1 96	421 2893	422 306
749						2 11	447 305	448 3214
750						1 99	435 305	436 3283
751						2 05	463 2999	464 3266
752						2 05	449 3206	450 3442

- 52 - Fig 1 LLLL

424

753						2 04	449 3208	450 3435
754						2 18	475 3383	476 3594
755						1 91	451 2635	452 2869
756						1 97	515 222	516 2496
757						2 06	477 2791	178 3031
758						1 99	453 2614	454 2874



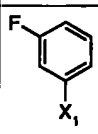
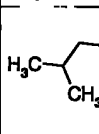
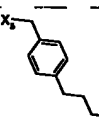
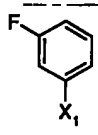
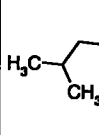
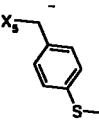
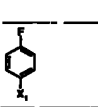
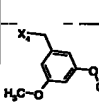
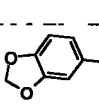
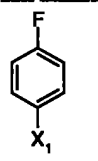
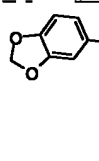
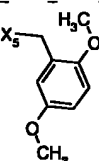
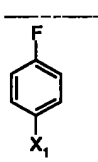
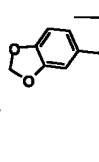
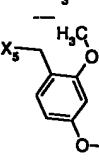
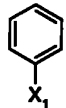
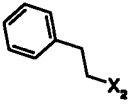
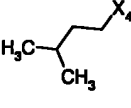
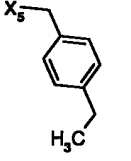
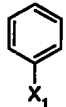
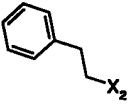
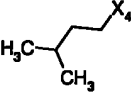
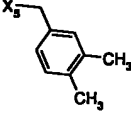
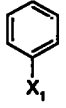
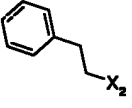
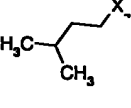
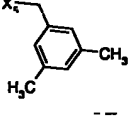
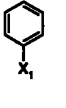
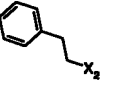
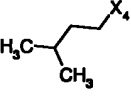
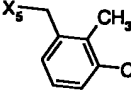
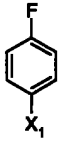
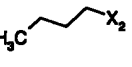
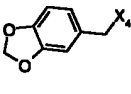
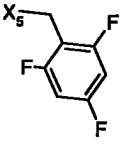
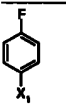
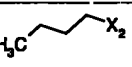
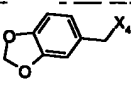
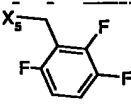
759		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 02	517 2199	518 2543
760		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 1	463 3363	464 3699
		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$						
761						2 03	467 277	468 306
762		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 98	531 2534	532 2854
763		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 97	531 2534	532 2903
764		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 93	531 2534	532 285

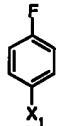
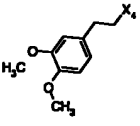
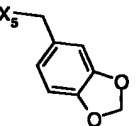
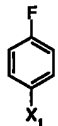
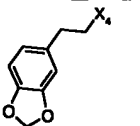
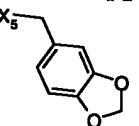
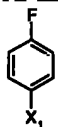
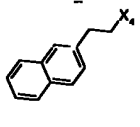
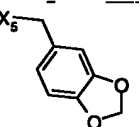
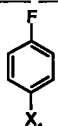
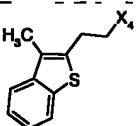
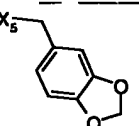
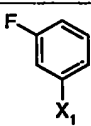
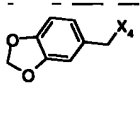
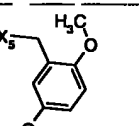
Fig 1 NNNN

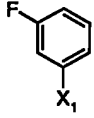
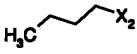
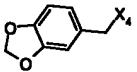
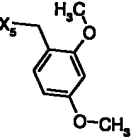
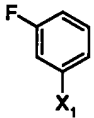
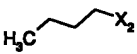
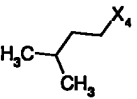
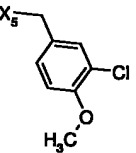
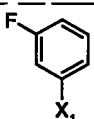
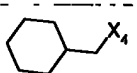
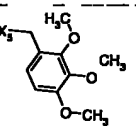
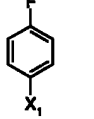
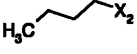
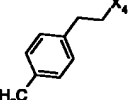
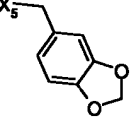
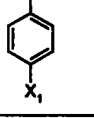
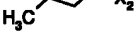
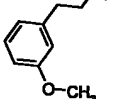
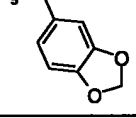
9/25

765						2 08	539 1542	540 1926
766						2 04	549 1427	550 1876
767						2 04	549 1427	550 1861
768						2 03	549 1427	550 1867
769						2 13	575 2948	576 329
770								
771								

772								
773						2 02	465 3144	466 3379
774						2 01	465 3144	466 3359
775						2 06	465 3144	466 3358
776						1 99	525 2039	526 2423
777						1 99	525 2039	526 2429

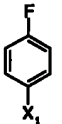
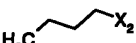
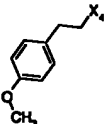
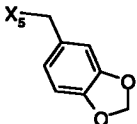
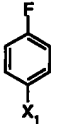
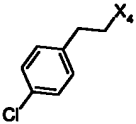
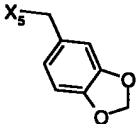
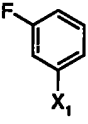
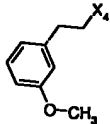
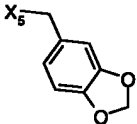
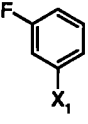
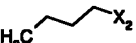
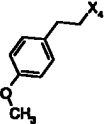
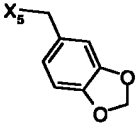
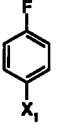
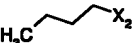
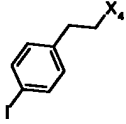
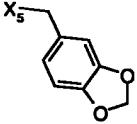
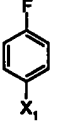
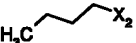
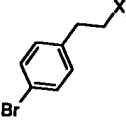
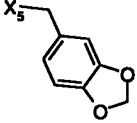
PPPP

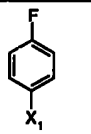
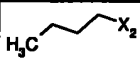
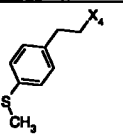
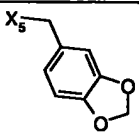
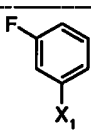
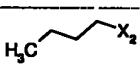
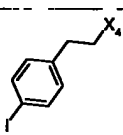
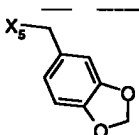
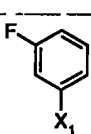
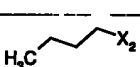
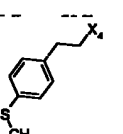
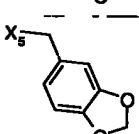
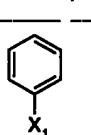
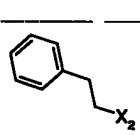
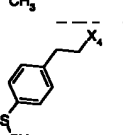
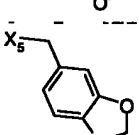
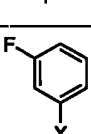
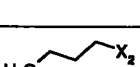
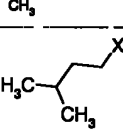
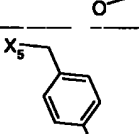
778		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 93	545 269	546 3107
779		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$						536 3018
780		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	535 2635	536 3018
781		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 09	555 2356	556 2706
782		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 97	531 2534	532 2892

783						1 94	531 2534	532 2867
784						2	471 2453	472 2802
785						2	523 321	524 354
786						2 03	499 2635	500 2993
787						1 98	515 2584	516 2964

- 58 - Fig 1 RRRR

478

788						1 98	515 2584	516 2967
789						2 03	519 2089	520 2536
790						1 99	515 2584	516 2904
791						1 98	515 2584	516 3315
792						2 06	611 1445	612 2336
793						2 05	563 1584	564 26

794						2 03	531 2356	532 3217
795						2 06	611 1445	612 2438
796						2 02	531 2356	532 3212
797						2 03	561 245	562 3386
798						1 74	436 3002	437 386

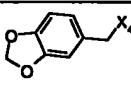
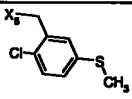
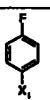
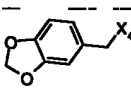
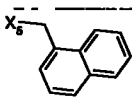
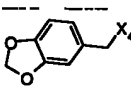
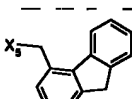
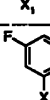
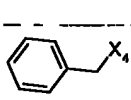
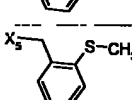
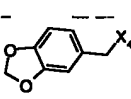
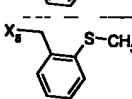
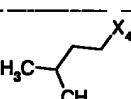
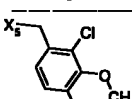
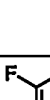
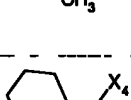
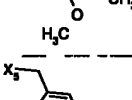
- 60 - Fig 1 TTTT

432

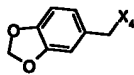
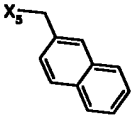
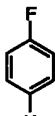
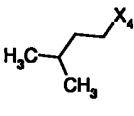
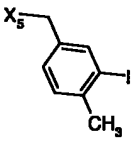
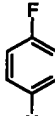
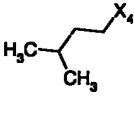
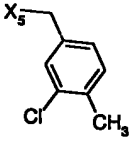
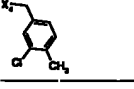
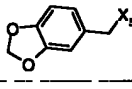
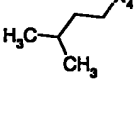
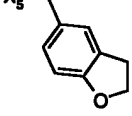
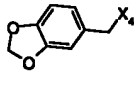
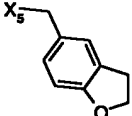
799						1 88	462 3159	463 4108
800						1 87	462 3159	463 4136
801						1 97	507 2133	508 3045
802						2 01	517 2199	518 3113
803						2 02	555 2145	556 3143
804						2 02	667 2281	668 3466
805						2 06	563 1584	564 27

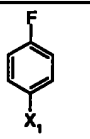
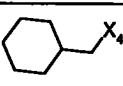
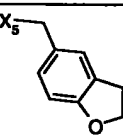
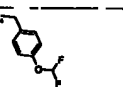
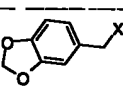
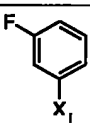
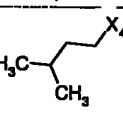
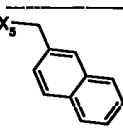
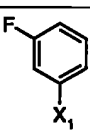
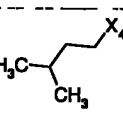
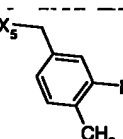
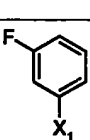
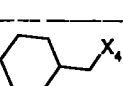
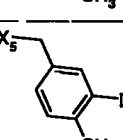
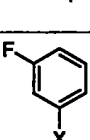
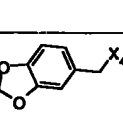
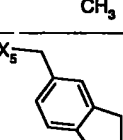
- 61 - Fig 1 WWWW

493

806		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 06	551 181	552 2875
807		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 03	521 2479	522 3456
808		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 09	559 2635	560 3663
809		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 03	473 2301	474 313
810		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 02	517 2199	518 3132
811		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 01	501 2558	502 358
812		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 09	527 2715	528 3815

434

813		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 05	521 2479	522 3471
814		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$						
		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$						
815						2 09	455 2504	456 3523
816		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 07	519 2089	520 3145
817		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 85	449 2842	450 3776
818		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 95	513 2428	514 3442

819		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	475 2999	476 4023
820		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 98	537 2239	538 3297
821		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	457 2893	458 3844
822		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$						
823		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$						
824		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 96	513 2428	514 345

- 64 - fig 1 zzzzz

2/8

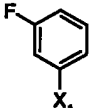
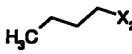
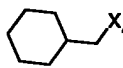
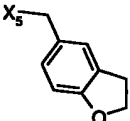
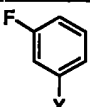
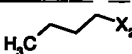
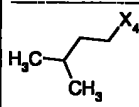
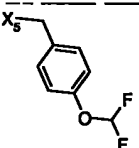
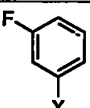
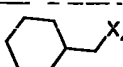
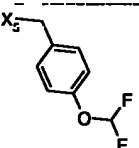
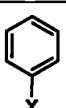
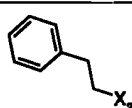
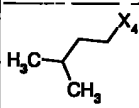
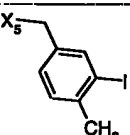
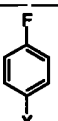
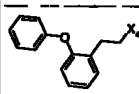
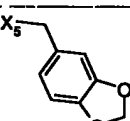
825						2 04	475 2999	476 3996
826						1 97	473 2654	474 3578
827						2 08	499 281	500 3929
828								
829						2 08	577 274	578 3961

Fig 1 AAAAA

tdn

830		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2	503 2384	504 3399
831		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 99	515 2584	516 3593
832		$\text{X}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$				2 03	529 274	530 3805
833		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 03	563 1584	564 2842
834		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 98	545 269	546 3808
835		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 97	545 269	546 374

438

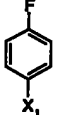
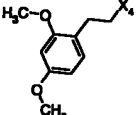
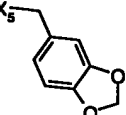
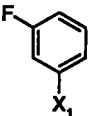
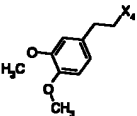
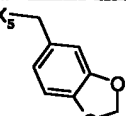
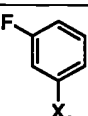
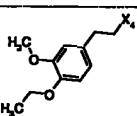
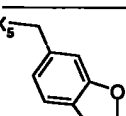
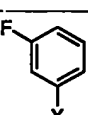
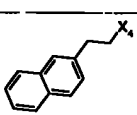
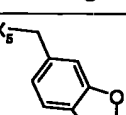
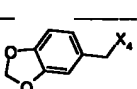
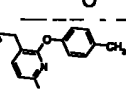
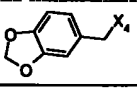
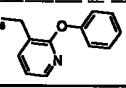
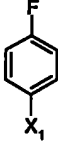
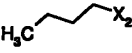
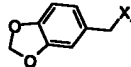
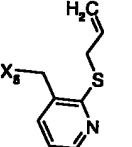
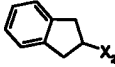
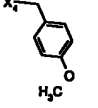
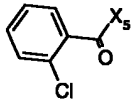
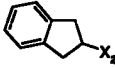
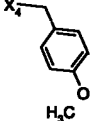
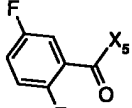
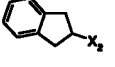
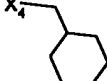
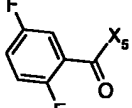
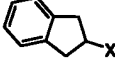
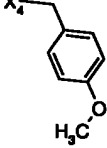
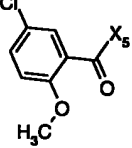
836		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 98	545 269	546 3859
837		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 92	545 269	546 3798
838		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				1 96	559 2846	560 3883
839		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 05	535 2635	536 3757
840		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$				2 04	592 285	593 4103
841		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_2$						

Fig 1 cccc

439

842						2 01	544 2308	545 3511
843						1 88	547 2028	548 3105
844						1 9	549 2228	550 3254
845						1 97	525 2592	526 3528
846						1 94	577 2132	578 3243

27

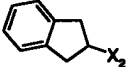
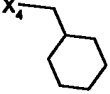
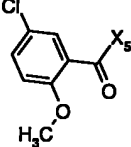
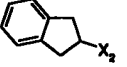
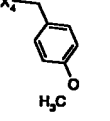
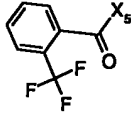
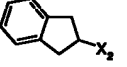
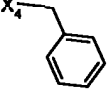
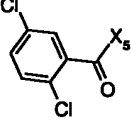
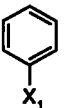
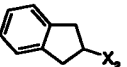
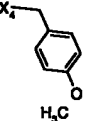
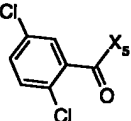
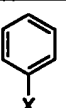
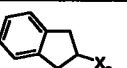
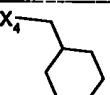
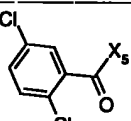
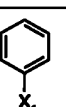
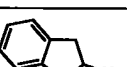
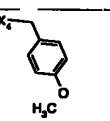
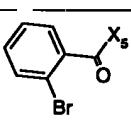
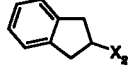
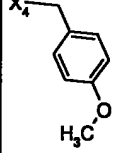
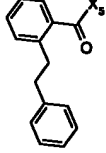
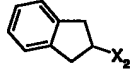
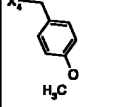
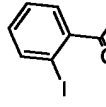
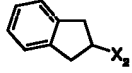
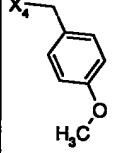
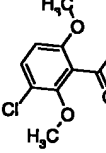
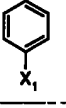
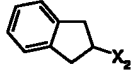
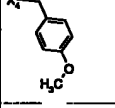
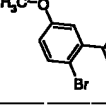
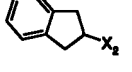
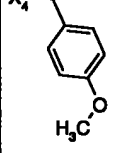
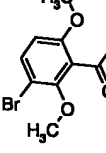
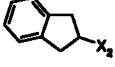
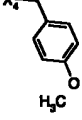
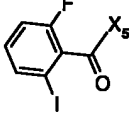
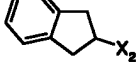
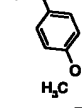
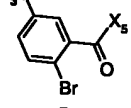
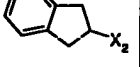
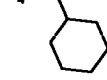
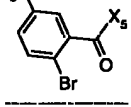
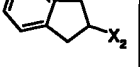
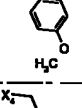
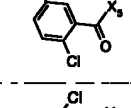
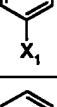
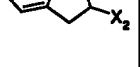
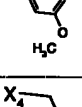
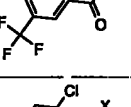
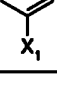
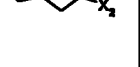
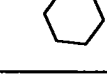
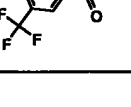
847						2 01	553 2496	554 3531
848						1 92	581 229	582 3329
849						1 95	551 1531	552 2697
850						1 95	581 1637	582 2848
851						2 03	557 2001	558 311
852						1 9	591 1522	592 27

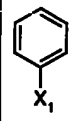
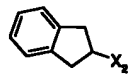
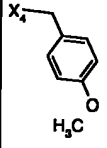
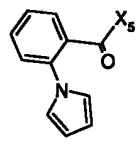
Fig 1 EEEEE

44

853						2 02	617 3042	618 4236
854						1 92	639 1383	640 2621
855						1 95	607 2238	608 3556
856						1 92	621 1627	622 29
857						1 96	651 1733	652 31

442

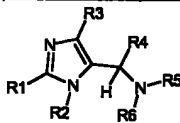
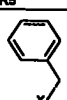
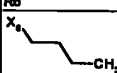
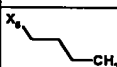
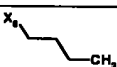
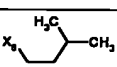
858						1 93	657 1288	658 2678
859						1 95	605 1678	606 29
860						2 02	581 2042	582 32
861						1 96	593 1904	594 3127
862						1 97	615 1901	616 3185
863						2 04	591 2264	592 3466

864						1 93	578 2682	579 3848
-----	---	---	--	---	---	------	----------	----------

1

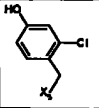
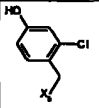
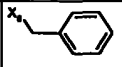
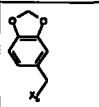
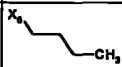
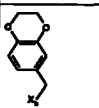
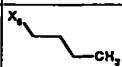
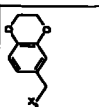
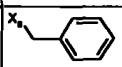
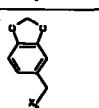
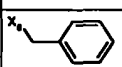
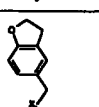
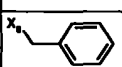
Fig 1 HHHHH

444

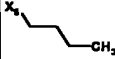
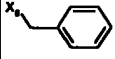
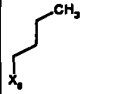
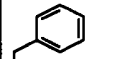
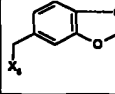
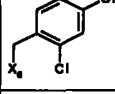
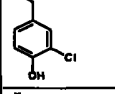
			TABLE 2						
CMP #	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Rtn Time	Calcd Mass	H + Ion Obs
900							1.89	453.1778	458.2343
901									
902							1.96	408.2285	410.2904
903							1.96	451.2987	452.3584
904							1.91	388.2831	390.327
905							2.06	515.2703	516.3388

1 Fig 2A

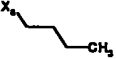
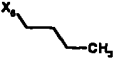
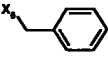
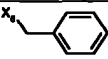
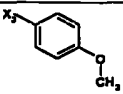
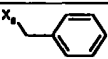
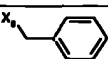
Dr

906							2.02	501.2547	502.3203
907							2.05	535.239	536.3062
908							1.95	495.2888	496.336
909							1.95	506.3042	510.348
910							2.06	543.2886	544.3537
911							2.06	529.2729	530.3288
912							2.06	527.2936	528.3539

94

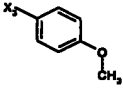
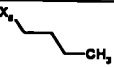
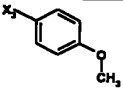
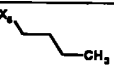
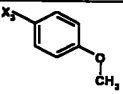
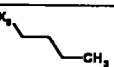
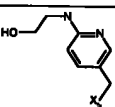
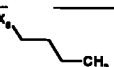
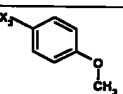
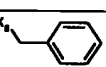
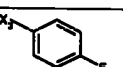
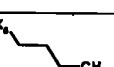
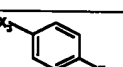
913							1 91	493 3083	494.3082
914							1 98	501 278	502 3282
915							2.04	481 286	482 3375
916							2 06	509 3042	510 3504
917							2.04	553 2941	554 3586
918							2.01	559 2802	560 3214
919							1 98	559 2802	560 3226
920							2.07	515.2938	518 3581

447

921							1.8	487.2937	488.3449
922							1.97	486.255	487.3133
923							1.98	520.2394	521.3087
924							1.77	521.3519	522.4189
925							1.79	555.3362	556.421
926							2.08	565.2498	568.3239
927							1.76	545.3155	548.3849

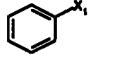
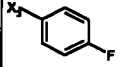
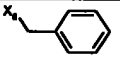
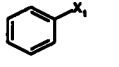
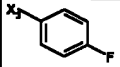
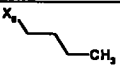
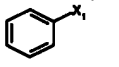
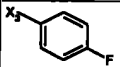
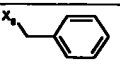
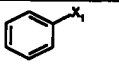
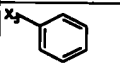
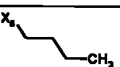
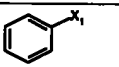
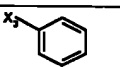
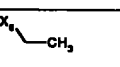
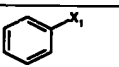
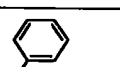
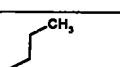
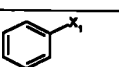
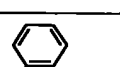
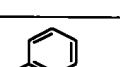
4 Fig 2D

~~8th~~

928							2 02	531 2853	532.3318
929							1 79	497 3042	498.3825
930							1 95	525 2981	526 3886
931							1 74	511 3311	512 3882
932							2	531 2886	532 3475
933							2	469 2893	470 3573
934							2 03	519 2452	520 3178

5 Fig 2 E

44

935							2.05	553.2296	554.3043
936							1.97	513.2792	514.3508
937							2.08	547.2635	548.3326
938							1.71	483.2886	484.3488
939							1.86	423.2875	424.3207
940							1.94	458.2504	459.2956
941							1.93	492.2348	493.2848

6 Fig 2 F

24

942							1 74	467 3049	468 3628
943							1 92	437 2831	438 2847
944							1 77	495 3382	496 4057
945							1 74	461 3206	462 3854
946							1 76	525.3467	526 4145
947							1 98	461 2728	462.3188
948							2 01	501 278	502.3374

Fig 2 c

4

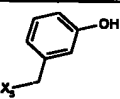
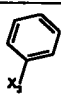
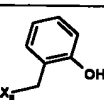
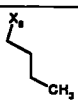
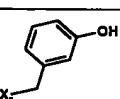
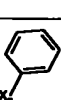
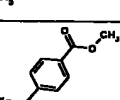
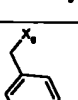
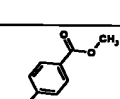
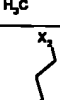
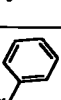
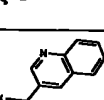
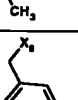
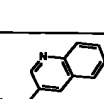
949							1.89	501 278	502 3323
950							1.88	487 2937	488 3544
951							1.88	467 2937	468 352
952							2.04	543.2888	544.36 8
953							2.03	509 3042	510 384
954							1.93	536 294	537 3635
955							1.94	502 3097	503 3694

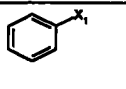
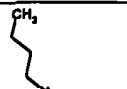
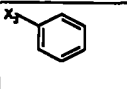
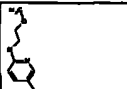
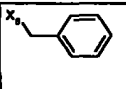
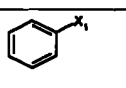
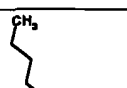
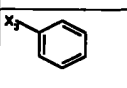
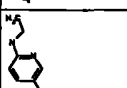
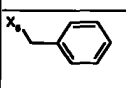
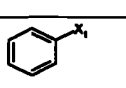
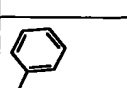
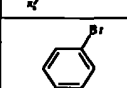
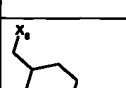
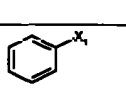
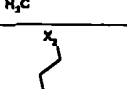
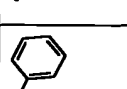
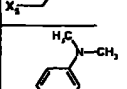
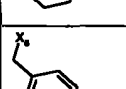
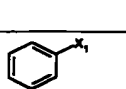
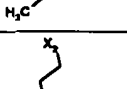
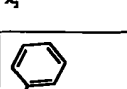
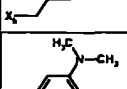
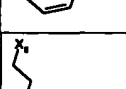
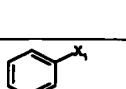
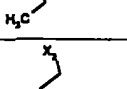
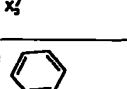
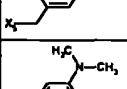
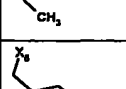
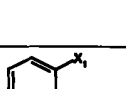
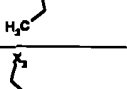
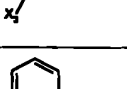
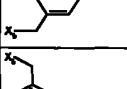
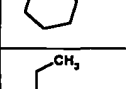
Fig. 2 H

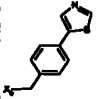
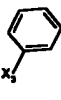
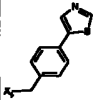
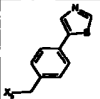
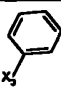
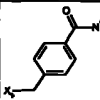
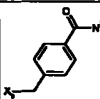
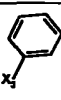
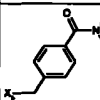
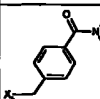
Handwritten mark

956							2.05	542.3409	543.4108
957							1.92	481.3093	482.3874
958							1.99	529.2129	530.3309
959							1.97	495.2888	496.3324
960							2.06	535.3199	536.3683
961							1.93	502.3097	503.3532
962							2.06	542.3409	543.387

Fig 2 I

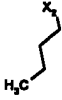
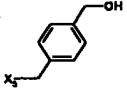
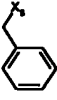
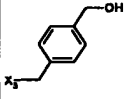
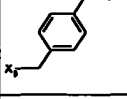
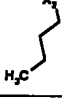
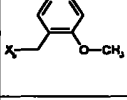
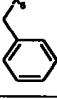
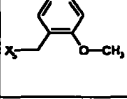
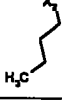
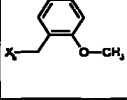
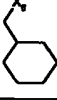
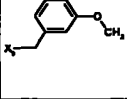
SM

983							1 77	559 3311	580 4
984							1 77	529 3206	530 373
985									
986							1 84	528 3253	529 3721
987							1 88	494 3409	495 3821
988							2 05	534 3723	535 431
989							1 77	491 3049	492 3542

970							2.03	568 2661	569 3215
971							1.88	534 2817	535 3365
972							2.14	574 313	575 38
973							1.94	542 3048	543 3302
974							1.88	508 3202	509 3457
975							1.91	522 3359	523 3574
976							2.03	562 3672	563 3868

11 Fig 2K

28

977							1.96	515 2936	516 3203
978							1.86	481 3093	482 3423
979							2.05	521 3406	522 3715
980							2.06	515 2936	516 3033
981							1.89	481 3093	482 3204
982							2.12	521 3406	522 3559
983							2.06	515 2936	516 3141

12 Fig 2L

98

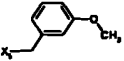
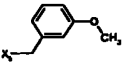
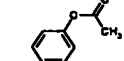
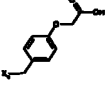
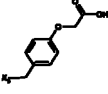
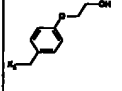
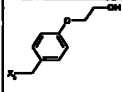
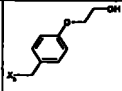
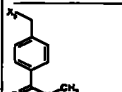
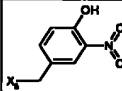
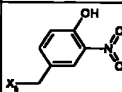
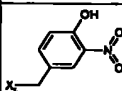
984							1 99	461 3083	462 3264
985							2 15	521 3408	522 3587
986							2 93	469 3355	460 3545
987							1 93	461 3408	462 3651
988							2 1	549 3355	550 3558
989							1 99	559 2835	560 3188
990							2 06	565 3304	566 3608

Fig 2M

7/8

991							1.98	545.3042	546.332
992							1.82	511.3199	512.3482
993							2.05	551.3512	552.3808
994							1.91	488.3515	489.3748
995							2.02	546.2631	547.2886
996							2	512.2787	513.3031
997							2.11	552.3101	553.335

14 Fig 2 N

458

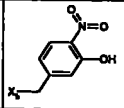
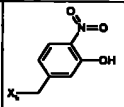
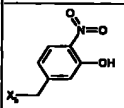
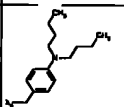
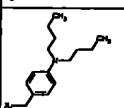
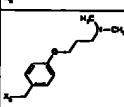
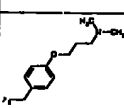
998							2 02	546 2831	547 2888
999							2 03	512 2787	513 3018
1000							2.11	552 3101	553 3454
1001							2.08	578 4349	579 501
1002							2.14	618.4861	619 54
1003							1 71	552.3828	553 43
1004							1 92	582.4141	583 17

Fig 20

459

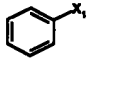
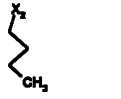
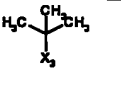
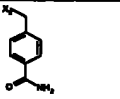
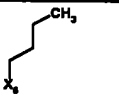
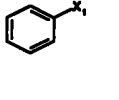
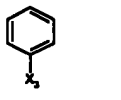
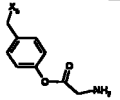
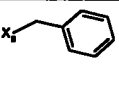
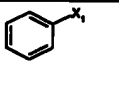
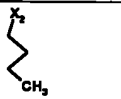
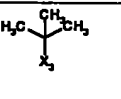
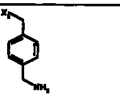
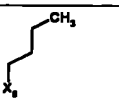
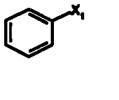
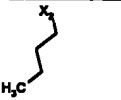
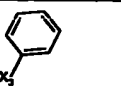
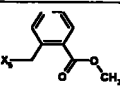
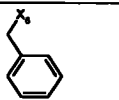
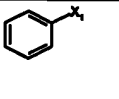
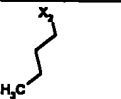
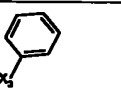
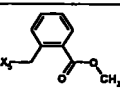
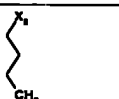
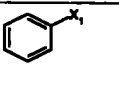
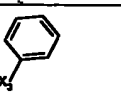
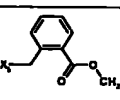
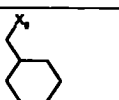
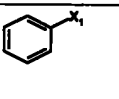
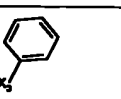
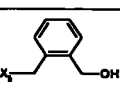
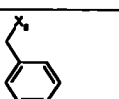
1005							18	474.3359	475.3617
1006							181	559.2995	559.3615
1007							178	460.3568	461.4005
1008							203	543.2886	544.3141
1009							195	509.3042	510.3276
1010							208	548.3355	550.3666
1011							196	515.2936	516.3164

Fig 2 p

460

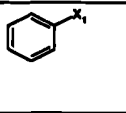
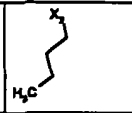
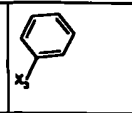
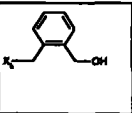
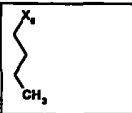
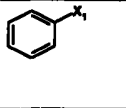
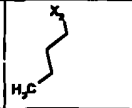
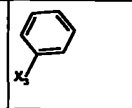
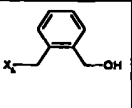
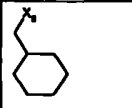
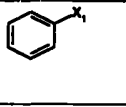
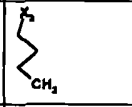
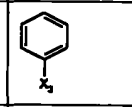
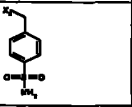
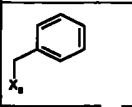
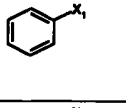
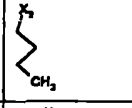
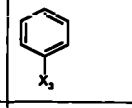
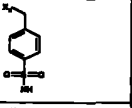
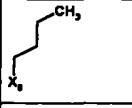
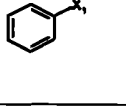
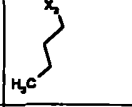
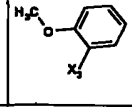
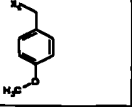
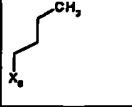
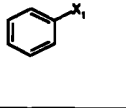
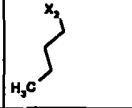
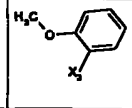
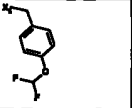
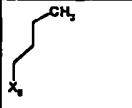
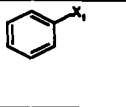
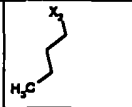
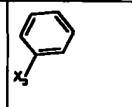
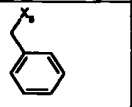
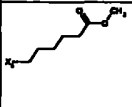
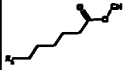
1012							1.84	481 3083	482 3308
1013							1.98	521 3408	522 3785
1014							1.88	564 2558	565 3013
1015							1.87	530 2715	531 3078
1016							1.88	511 3188	512 3484
1017							1.98	547 301	548 3231
1018							1.98	523 3198	524 3481

Fig 2Q

101

1019							1 82	489 3355	490 3575
1020							1 9	509 3042	510 3383
1021							1 88	495 325	496 3488
1022							1 77	461 3408	462 3634
1023							2 03	573 2628	574 2927
1024							2 03	587 2784	588 3088
1025							1 96	573 2628	574 3035
1026									

27

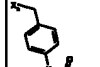
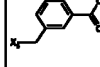
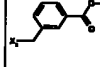
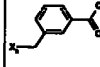
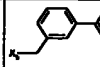
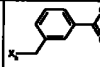
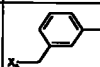
1027							1 85	544 2872	545 3313
1028							2 03	543 2888	544 3122
1029							2 03	509 3042	510 3173
1030							2 12	549 3355	550 3542
1031							1 88	529 2729	530 2989
1032							2 08	535 3199	536 3453
1033							1 97	515 2936	516 3203

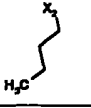
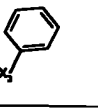
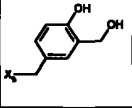
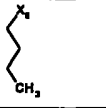
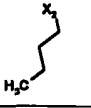
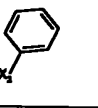
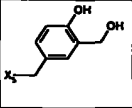
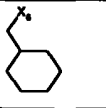
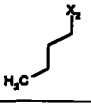
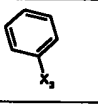
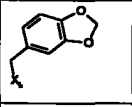
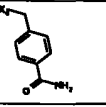
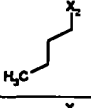
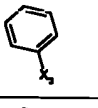
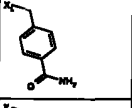
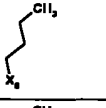
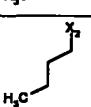
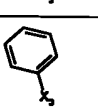
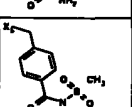
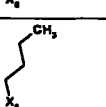
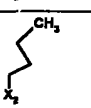
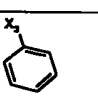
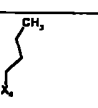
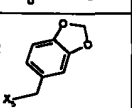
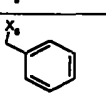
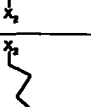
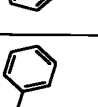
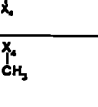
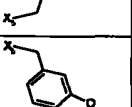
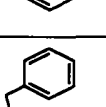
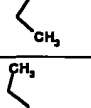
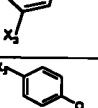
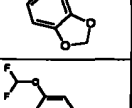
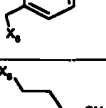
Fig 25

463

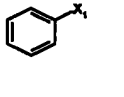
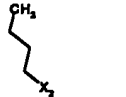
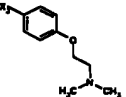
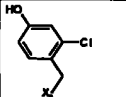
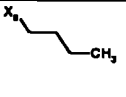
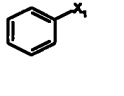
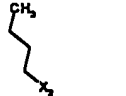
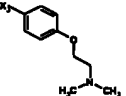
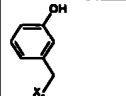
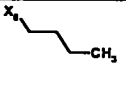
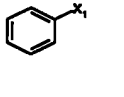
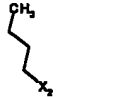
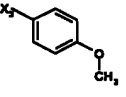
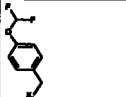
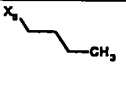
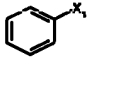
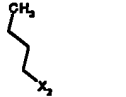
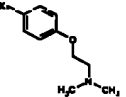
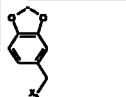
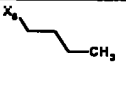
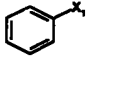
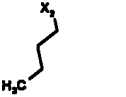
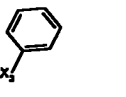
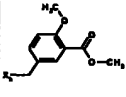
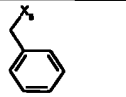
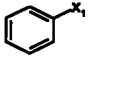
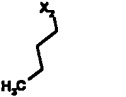
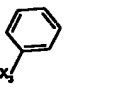
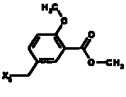
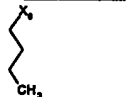
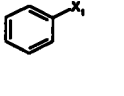
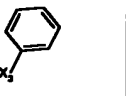
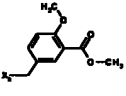
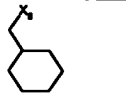
1034							1 87	481 3083	482 3224
1035							2 08	558 2835	580 311
1036							2 03	525 2981	526 3195
1037							2 17	565 3304	568 35
1038									
1039							2 12	551 3148	552 3455
1040							1 93	531 2886	532 3281

Fig. 2 T

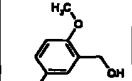
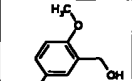
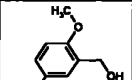
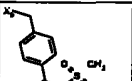
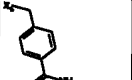
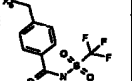
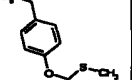
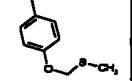
for

1041							1.74	497.3042	498.3471
1042							1.89	537.3355	538.3748
1043							1.91	572.2787	573.3108
1044							1.88	494.3048	495.3434
1045							1.91	572.2821	573.3249
1046									
1047									
1048							2.04	585.2777	586.3219

Handwritten mark

1049							1 85	588 3231	589.3849
1050							1 72	554 3621	555.4208
1051							2	547 301	548.3278
1052							1 76	582 357	583.4136
1053							1 89	573 2991	574.3322
1054							1 95	539 3148	540.3422
1055							2 1	579 3481	580.3743

466

1056							1 97	545.3042	546 3319
1057							1 81	511 3199	512.3505
1058							2 04	551 3512	552 3825
1059							1 93	606.2665	607 3164
1060							1 91	526 2889	529 3276
1061									
1062							1 98	527 2971	528 3281
1063							2 09	561 2814	562 3166

1084							1 87	808.2457	809 2976
1085									
1086							1 9	572 2821	573 3206
1087							1 79	580 2508	581 3011
1088							1 9	650 2563	651 3043
1089							1 92	608 2885	607 2383
1070							1 9	650 2563	651 2313

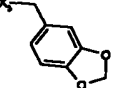
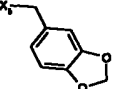
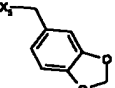
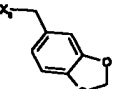
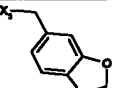
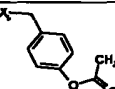
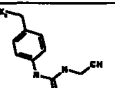
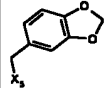
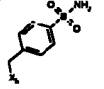
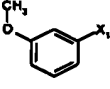
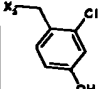
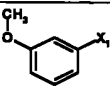
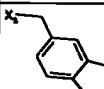
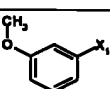
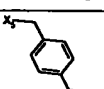
1071							1 96	520 2838	521 3221
1072							1 88	602 2827	603 3342
1073							1 93	631 3192	632 3643
1074							1 78	552 3464	553 3679
1075							1 9	562 3206	563 3616
1076							1 95	534 2995	535 3354
1077							1 99	571 3311	572 3079

Fig 24

Lot

1078							1 75	574 2978	575 2848
1079							1 87	614 329	615.3132
1080							1 87	587 2784	588 2736
1081							1 78	606 2457	608 2491
1082							2 93	531 2853	532 2452
1083							1 87	525 2981	526.2742
1084							1 86	525 2981	526 2836
1085							1 82	588 3134	589 3152

qth

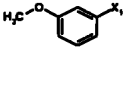
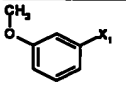
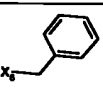
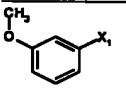
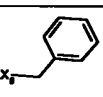
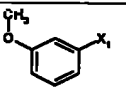
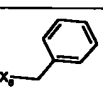
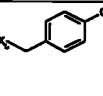
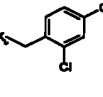
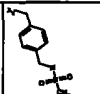
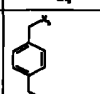
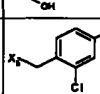
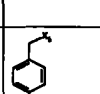
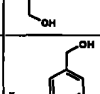
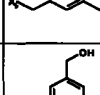
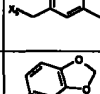
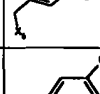
1086							1.93	511.3199	512.2905
1087							2.06	565.2496	566.2386
1088							2.07	559.2835	560.2629
1089							1.99	559.2835	560.2698
1090							2.02	628.3447	629.3398
1091							2	593.2348	594.2117
1092							1.95	559.2835	560.2843
1093							2.02	593.2445	594.2274

fig 2AA

[Handwritten mark]

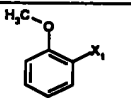
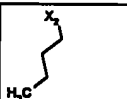
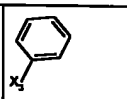
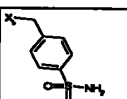
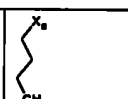
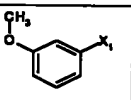
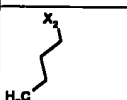
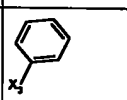
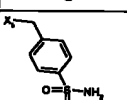
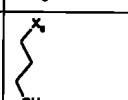
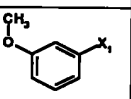
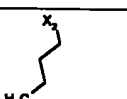
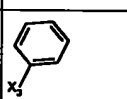
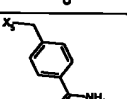
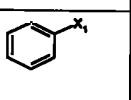
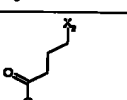
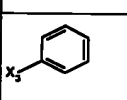
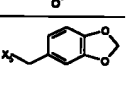
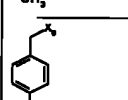
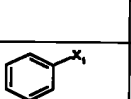
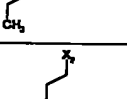
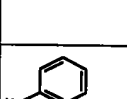
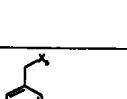
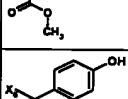
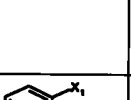
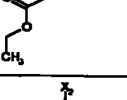
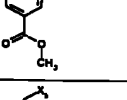
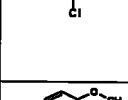
1084							2 03	573 2991	574 271
1085							1 71	607 2617	608 2644
1086							2 11	629 3254	630 3112
1087							2 11	565 341	566 3187
1088							1 89	545 2678	546 2605
1089							1 96	579 2289	580 2228
1100							1 97	559 2635	560 2682
1101							1 84	573 2626	574 2623

472

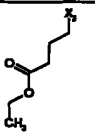
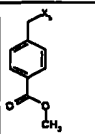
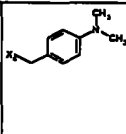
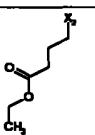
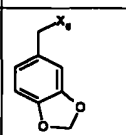
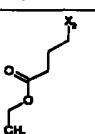
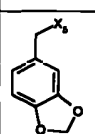
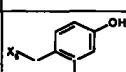
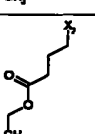
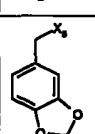
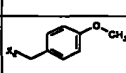
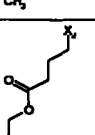
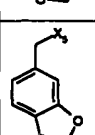
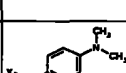
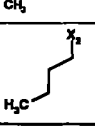
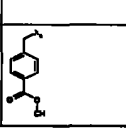
1102							1.83	558.3029	558.2851
1103							1.87	531.2888	532.2817
1104							1.93	565.2498	568.248
1105							1.95	545.3042	548.2853
1106							1.89	545.3042	548.2855
1107							1.98	551.3512	552.3348
1108							1.83	594.2301	595.2273
1109							2.01	531.2653	532.2531

1110							18	497 3042	498 2937
1111							196	525 2991	526 2787
1112							204	565 2498	566 2412
1113							206	559 2835	560 2828
1114							188	594 2865	595 256
1115							197	525.2991	526 292
1116							187	580 2821	581 2739

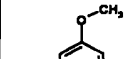
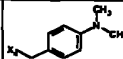
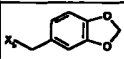
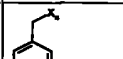
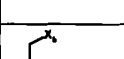
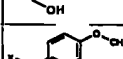
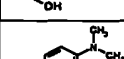
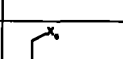
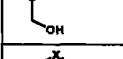
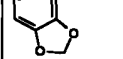
Handwritten signature or mark.

1117							1.86	560 2821	561 2766
1118							1.88	560 2821	561 2753
1119							1.89	524 3151	525 3075
1120							2	645 2839	646 274
1121							1.99	651 25	652 2567
1122							2.01	631 3046	632 2967

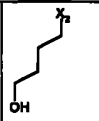
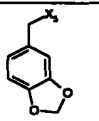
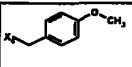
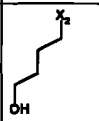
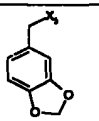
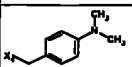
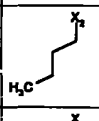
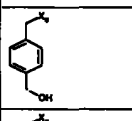
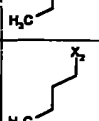
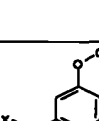
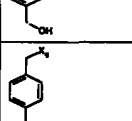
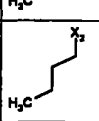
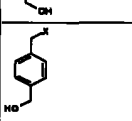
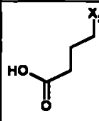
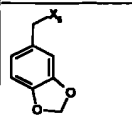
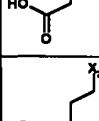
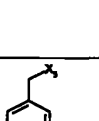
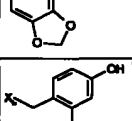
Handwritten mark

1123							1 89	644 3382	645 35
1124							2 01	631 2682	632 2625
1125							2	637 2344	638 2382
1126							2 01	617 289	618 2725
1127							1 9	630 3206	631 3359
1128							2 07	627 2709	628 2573

9/13

1129							2 02	573 2991	574 2791
1130							1 92	586 3307	587 3427
1131									
1132							1 87	581 2991	582 3008
1133									
1134									
1135									

427

1136									
1137									
1138									
1139									
1140							1 81	558.3358	558 3448
1141							1 96	603 2389	604 2373
1142							1 95	608 2031	610 2124

34 Fig 2 HH

43

1143							2 02	813.2552	814.2456
1144							1 98	558.2835	560.2794
1145							1.88	572.3151	573.3283
1146							1 98	603.2733	604.278
1147							2.05	575.3148	578.3073
1148							2 04	538.3148	540.3035
1149							2 01	631.3046	632.2966
1150							1 91	508.3202	508.323

Fig 2 II

47

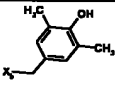
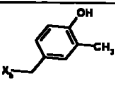
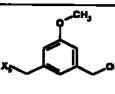
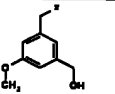
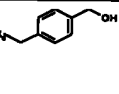
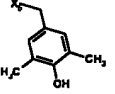
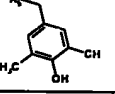
1151							2.1	535 3583	536 3535
1152							2.07	521 3406	522 3412
1153							1.88	511 3189	512 3171
1154							1.85	575 3148	576 3088
1155							1.91	508 3406	510 3491
1156							1.86	485 325	486 3272

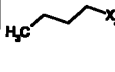
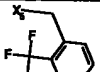
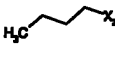
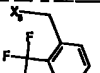
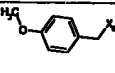
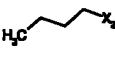
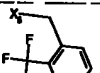
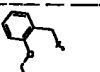
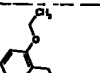
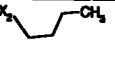
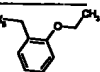
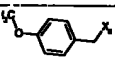
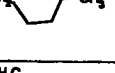
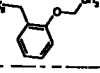
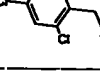
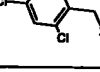
Fig 2 JJ

487

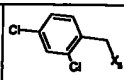
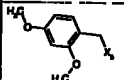
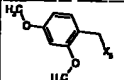
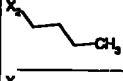
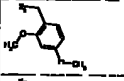
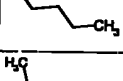
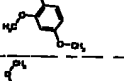
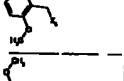
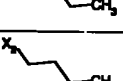
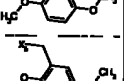
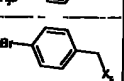
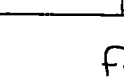
1164									
1165							2 03	469 2853	472 875
1166							2 06	503 2727	504 3713
1167							2 05	533 2872	534 3713
1168							2 15	509 3208	512 3258
1169							2 10	428 2578	428 3618
1170							2 09	519 2441	520 388
1171							2 10	549 35 1	550 3763
1172							2 18	525 2411	526 4113

Fig. 2 LL

1173							2.06	465.3144	466.4140
1174							2.10	499.2987	500.7012
1175							2.10	529.3093	530.4219
1176									
1177							1.06	461.3083	462.4177
1178							2.07	515.2038	516.4023
1179							2.05	545.3042	546.4252
1180							2.12	521.3408	522.4584
1181							2.11	519.2601	520.4012

1182							2 09	553 2705	554 3881
1183							2 1	583 2811	584 4048
1184							2 17	558.3174	580 4424
1185							1 95	485 325	486 4399
1186							2 11	529 3093	530 4105
1187							2 09	559 3199	580 4452
1188									
1189							2 15	519 2208	520 3397
1190							2 15	553 2051	554 3284

Handwritten mark

1191							2 28	558 2521	580 3808
1192							1 85	511 3199	512 4327
1193							2 05	545 3042	546 4218
1194							2 04	575 3148	576 4352
1195							2 09	551 3512	552 4758
1196							1 81	511 3199	512 4281
1197							2 05	545 3042	546 4178
1198							2 05	575 3148	576 4352
1199							2 12	551 3512	552 4684
1200							2 09	528 2093	530 33

Handwritten mark

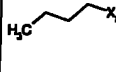
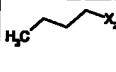
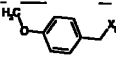
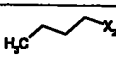
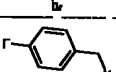
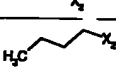
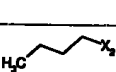
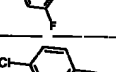
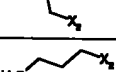
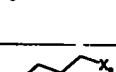
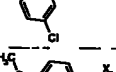
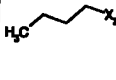
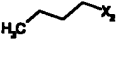
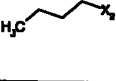
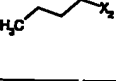
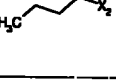
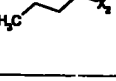
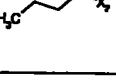
1201							2 11	563 1936	564 32
1202							2 11	563 2042	594 34
1203									
1204							2	468 2893	470 3277
1205							2 05	503 2737	504 3181
1206							2 14	509 3206	510 3687
1207							2 06	485 2588	488 3074
1208							2 1	519 2441	520 2955
1209							2 08	549 2547	550 3127

Fig 2 PP

984

1210							2 19	525 2911	526 3676
1211							1 99	485 3144	486 3585
1212							2 1	489 2987	500 3643
1213									
1214							2 19	505 3457	506 4082
1215							2 04	479 33	480 3875
1216							2 13	513 3144	514 3647
1217							2 13	543 325	544 3829
1218							2 22	519 3613	520 4385

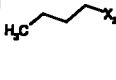
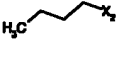
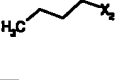
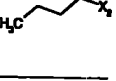
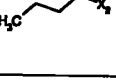
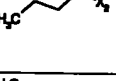
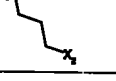
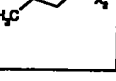
-7- Fy 2 QQ

7/

1219							1 91	481 3083	482 3835
1220							2 08	515 2836	516 3668
1221							2 05	545 3042	546 3686
1222							2 13	521 3406	522 4055
1223							1 97	485 325	486 3878
1224							2 09	528 3083	530 3718
1225							2 08	558 3199	560 3802
1226							2 17	535 3563	536 4433
1227							2 08	523 3583	524 4395

8 Fig 2 RR

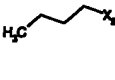
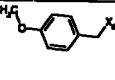
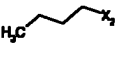
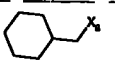
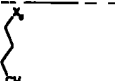
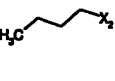
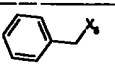
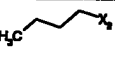
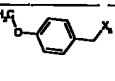
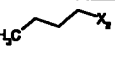
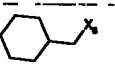
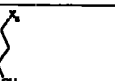
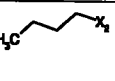
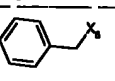
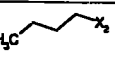
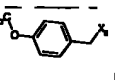
8/8

1228							2 17	557 3408	558 4227
1229							2 18	587 3512	588 4426
1230							2 28	583 3878	584 4908
1231							2 08	519 2881	520 3691
1232							2 09	553 2705	554 355
1233							2 08	583 2811	584 3891
1234							2 17	559 3174	560 4128
1235							2 07	493 3457	494 4268
1236							2 17	527 3301	528 4103

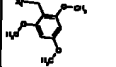
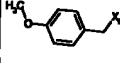
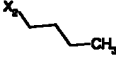
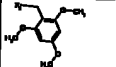
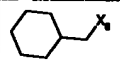
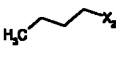
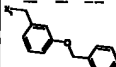
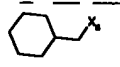
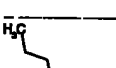
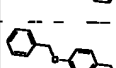
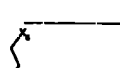
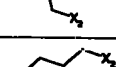
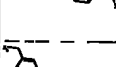
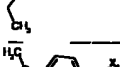
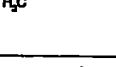
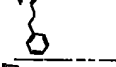
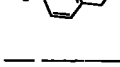
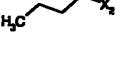
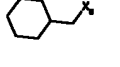
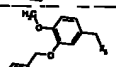
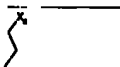
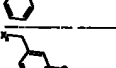
9-

Fig 2 SS

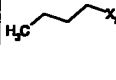
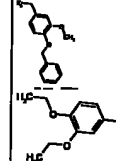
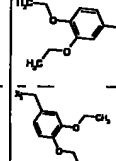
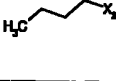
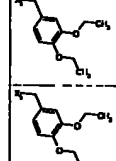
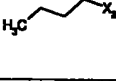
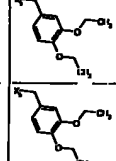
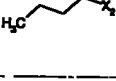
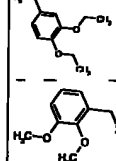
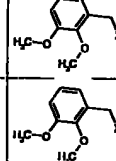
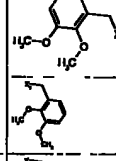
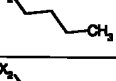
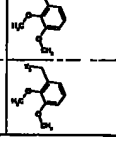
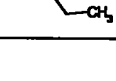
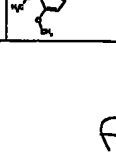
489

1237							2 15	557 3406	558 4278
1238									
1239							2 11	527 3301	528 4191
1240							2 16	581 3144	582 408
1241							2 15	591 325	592 4272
1242							2 26	587 3613	588 463
1243							1 94	495 2886	496 3611
1244							2 05	529 2729	530 3501
1245							2 04	559 2835	560 3687

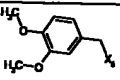
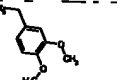
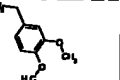
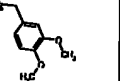
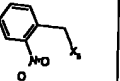
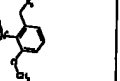
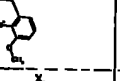
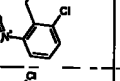
490

1255							1 97	605 3254	606 4261
1256							2	581 3618	582 4789
1257							2 25	597 3719	598 4869
1258							2 04	557 3406	558 4506
1259							2 15	621 3355	622 458
1260							2 24	597 3719	598 4882
1261							2 02	587 3512	588 4437
1262							2 08	621 3355	622 4498
1263							2 16	627 3825	628 4863

492

1264							2 18	627 3825	628 485
1265									
1266									
1267									
1268									
1269							1 91	511 3198	512 4008
1270							2 04	545 3042	546 3881
1271							2 03	575 3148	576 4091
1272							2 12	551 3512	552 4484

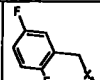
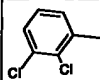
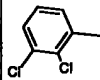
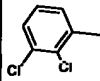
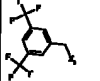
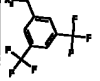
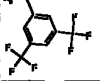
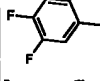
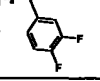
493

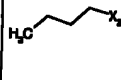
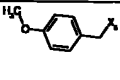
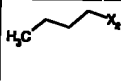
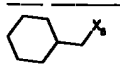
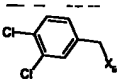
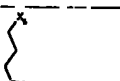
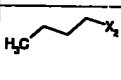
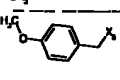
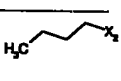
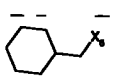
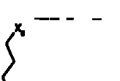
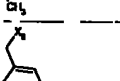
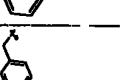
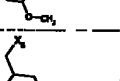
1273							1.85	511 3199	512 394
1274							1.88	545 3042	546 3782
1275							1.87	575 3148	576 4008
1276							2.07	551 3512	552 4422
1277							2.02	560 2787	561 3565
1278							2	526 2944	527 3668
1279							2.08	566 3257	567 418
1280							2.05	530 2449	531 3361
1281							2.05	594 2397	595 331

XX

1282							2 12	570 2782	571 3751
1283							2 07	584 2397	595 3354
1284							2 08	479 33	480 4123
1285							2 14	513 3144	514 3854
1286							2 13	543 325	544 4048
1287									
1288							2 05	487 2799	488 3539
1289							2 06	521 2643	522 3414
1290							2 05	551 2748	552 3383

7

1291							2 14	527 3112	528 4017
1292							2 14	519 2208	520 312
1293							2 13	583 2157	584 3151
1294									
1295									
1296							2 14	651 2684	652 3788
1297									
1298							2 08	487 2799	488 3528
1299							2 05	521 2643	522 3441

1300							2 06	551 2748	552 3575
1301							2 14	527 3112	528 3984
1302							2 14	519 2208	520 3088
1303							2 13	583 2157	584 3103
1304									
1305							2 14	519 2208	520 3032
1306							2 13	553 2051	554 2903
1307							2 13	583 2157	584 3069
1308									

Handwritten mark

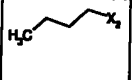
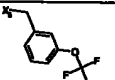
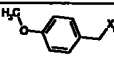
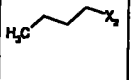
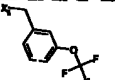
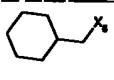
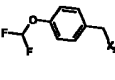
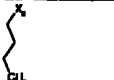
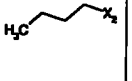
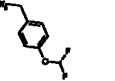
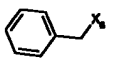
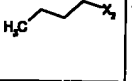
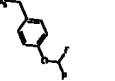
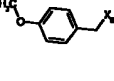
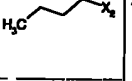
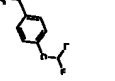
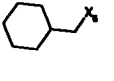
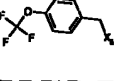
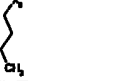
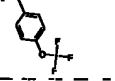
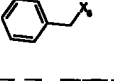
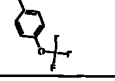
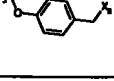
1309							2 11	503 2504	504 3281
1310							2 09	537 2347	538 3118
1311							2 09	567 2452	568 3282
1312							2 18	543 2817	544 3722
1313							2 06	487 2799	488 351
1314							2 05	521 2643	522 3368
1315							2 06	551 2748	552 3557
1316							2 18	527 3112	528 3931
1317							2 07	487 2799	488 3499

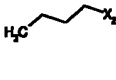
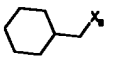
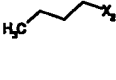
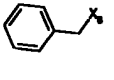
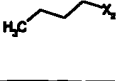
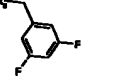
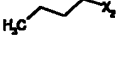
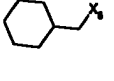
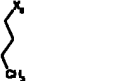
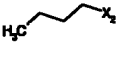
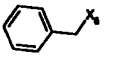
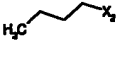
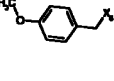
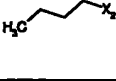
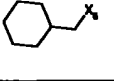
18 Fig 2 BBB

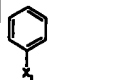
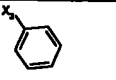
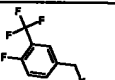
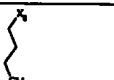
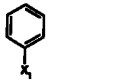
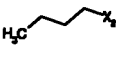
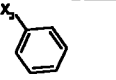
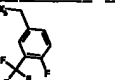
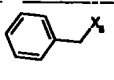
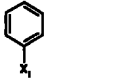
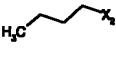
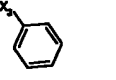
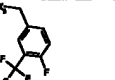
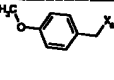
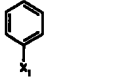
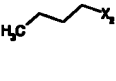
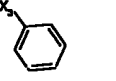
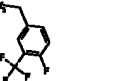
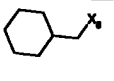
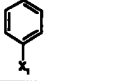
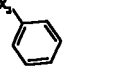
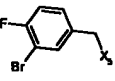
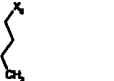
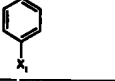
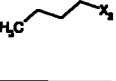
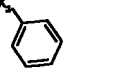
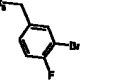
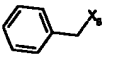
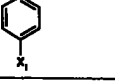
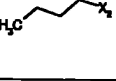
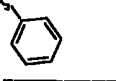
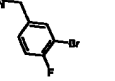
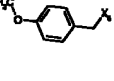
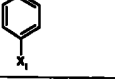
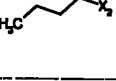
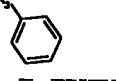
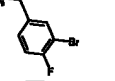
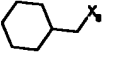
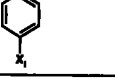
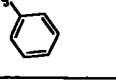
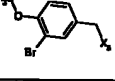
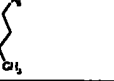
27

1318							2 05	521 2643	522 3353
1319							2 06	551 2748	552 3566
1320							2 14	527 3112	528 3936
1321							2 06	487 2799	488 3528
1322							2 06	521 2643	522 3411
1323							2 06	551 2748	552 3589
1324							2 17	527 3112	528 3807
1325							2 13	535 2811	336 38
1326							2 12	560 2854	570 3573

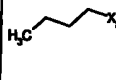
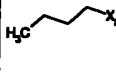
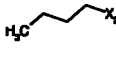
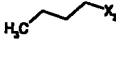
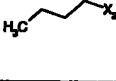
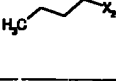
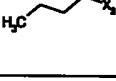
6/1

1327							2 11	599 2759	600 3768
1328							2 19	575 3124	578 4055
1329							2 01	517 2905	518 3844
1330							2 05	551 2748	552 3588
1331							2 04	581 2854	582 3729
1332							2 12	557 3218	558 4104
1333							2 1	535 2811	536 3871
1334							2 11	569 2854	570 3599
1335							2 11	599 2759	600 3765

1336							2 18	575 3124	576 4045
1337							2 08	487 2789	488 3532
1338							2 08	521 2843	522 3442
1339							2 07	551 2748	552 3598
1340							2 18	527 3112	528 3884
1341							2 1	503 2504	504 3321
1342							2 1	537 2347	538 3232
1343							2 1	567 2452	568 3386
1344									

1345							2 09	537 2767	538 3624
1346							2 09	571 281	572 3517
1347							2 08	601 2718	602 369
1348							2 16	577 308	578 4044
1349							2 1	547 1998	548 2905
1350							2 11	581 1842	582 29
1351							2 1	611 1848	612 3
1352							2 19	587 2311	588 34
1353							2 05	559 2198	560 31

28

1354									
1355							2 08	623 2147	624 31
1356									
1357							2 02	509 3406	510 4212
1358							2 14	543 325	544 3982
1359							2 13	573 3355	574 4336
1360									
1361							2 11	507 3614	508 4463
1362							2 18	541 3457	542 4313

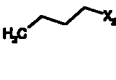
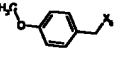
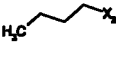
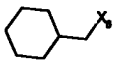
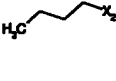
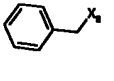
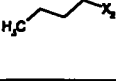
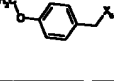
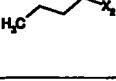
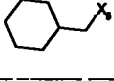
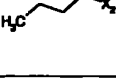
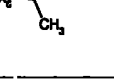
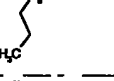
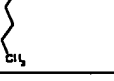
1363							2.18	571.3563	572.447
1364									
1365							1.98	499.2989	500.388
1366							2.05	533.2842	534.388
1367							2.04	583.2948	584.3766
1368									
1369							1.87	423.2675	424.3283
1370							1.93	437.2831	438.3482
1371							1.97	451.2987	452.3679

Fig 2 HHH

136

1372							2 03	501 1779	502 2567
1173							2 08	515 1936	516 27
1174							2 12	529 2093	530 29
1175							1 96	441 258	442 3157
1176							2 01	455 2737	456 3358
1177							2 05	469 2893	470 3576
1178							2 02	457 2285	458 3003
1179							2 07	471 2441	472 3165
1180							2 11	485 2598	486 3203

Fig 2 III

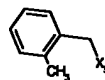
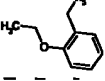
1381							1 97	437 2831	438 3451
1382							2 02	451 2987	452 3678
1383							1 85	487 2937	488 3048
1384							1 88	481 3093	482 3853
1385							2 04	481 2548	492 3256
1386							2 07	505 2705	506 3484
1387							2 11	519 2861	520 17
1388							1 84	487 2937	488 3647
1389							1 91	481 3093	482 3842

Fig. 2 JJJ



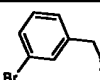
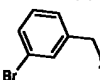
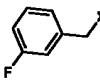
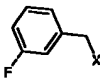
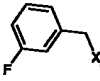
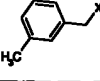
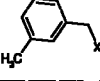
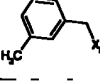
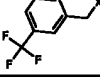
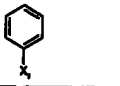
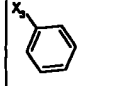
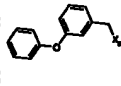
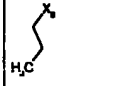
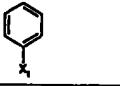
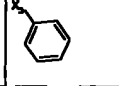
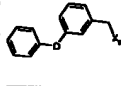
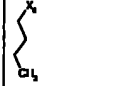
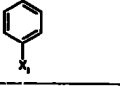
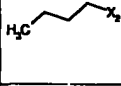
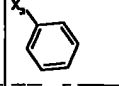
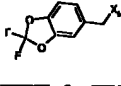
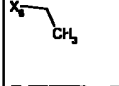
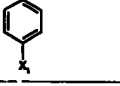
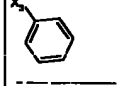
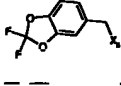
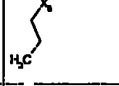
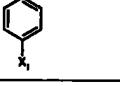
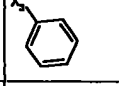
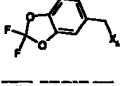
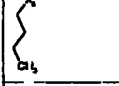
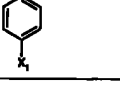
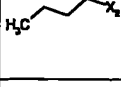
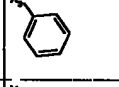
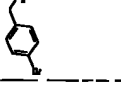
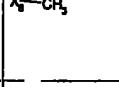
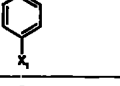
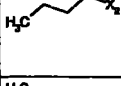
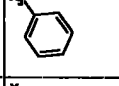
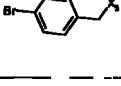
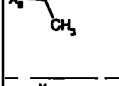
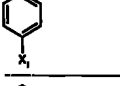
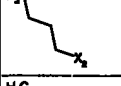
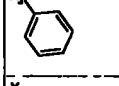
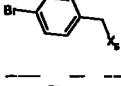
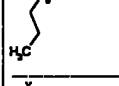
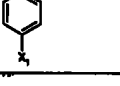
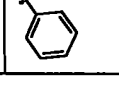
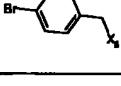
1 999							2 06	515 1838	518 206
1 400							2 08	529 2093	530 222
1 401							1 94	441 258	442 284
1 402							2	455 2737	456 28
1 403							2 03	469 2893	470 2928
1 404							1 9	437 2831	438 2925
1 405							1 98	451 2987	452 3093
1 406							2	465 3144	466 3223
1 407							2	491 2548	492 2683

Fig 2 LLL

508

1408							2 05	505 2705	508 2844
1409							2 08	519 2861	520 2956
1410									
1411							1 85	487 2837	488 1446
1412							1 88	481 3093	482 2171
1413							2	457 2285	458 1478
1414							2 04	471 2441	472 1711
1415							2 08	485 2598	486 1973
1416							2 05	515 2836	516 2304

1417							2 09	529 3093	530 2518
1418							2 12	543 325	544 2772
1419							2	503 2384	504 2027
1420							2 06	517 2541	518 2202
1421							2 08	531 2897	532 2498
1422							1 96	487 1623	488 1573
1423							1 98	501 1779	502 1747
1424							2 04	515 1936	516 1976
1425							2 09	529 2093	530 21

1426							1 89	441 258	442 2531
1427							1 95	455 2737	456 2708
1428							2	469 2893	470 2896
1429							1 96	457 2285	458 2379
1430							2 03	471 2441	472 2611
1431							2 06	485 2598	486 2763
1432							1 89	437 2831	438 2931
1433							1 94	451 2887	452 3127
1434							1 98	485 3144	486 3366

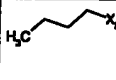
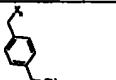
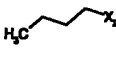
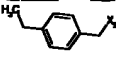
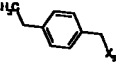
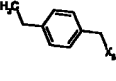
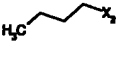
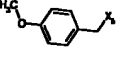
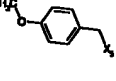
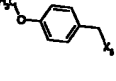
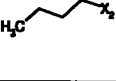
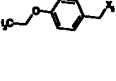
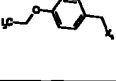
1435							1 9	437 2831	438 2871
1436							1 93	451 2987	452 3194
1437							1 99	465 3144	466 3413
1438							2 03	479 33	480 3866
1439							1 81	453 278	454 3087
1440							1 88	467 2837	468 3209
1441							1 91	481 3083	482 3407
1442							1 87	467 2937	468 3278
1443							1 83	481 3093	482 3481

Fig 2 PPP

215

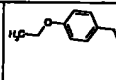
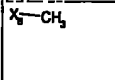
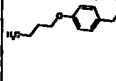
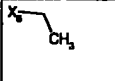
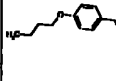
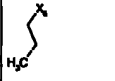
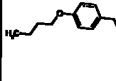
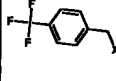
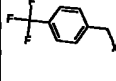
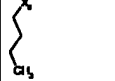
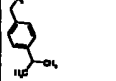
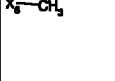
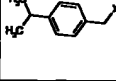
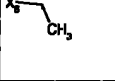
1444							1 95	495 325	496 3888
1445							1 95	481 3083	482 356
1446							1 97	495 325	496 3746
1447							2 03	500 3406	510 4019
1448							2 05	523 3563	524 4143
1449							2 05	505 2705	506 3199
1450							2 08	519 2861	520 3441
1451							1 95	451 2987	452 3453
1452							1 97	485 3144	486 3662

Fig 2 QQQ

8

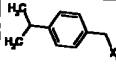
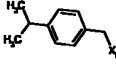
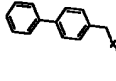
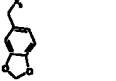
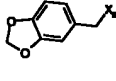
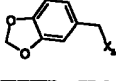
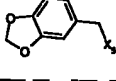
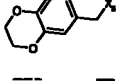
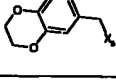
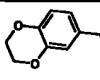
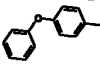
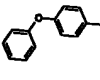
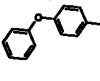
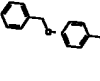
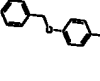
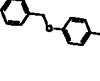
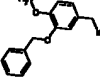
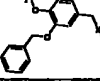
1453									
1454							2 03	479 33	480 3838
1455							2 07	493 3457	494 4073
1456							2 07	513 3144	514 367
1457							1 8	453 2418	454 2623
1458							1 83	467 2573	468 2691
1459							1 9	481 2729	482 3166
1460							1 94	495 2886	496 3361
1461							1 82	481 2729	482 3166
							1 89	495 2886	496 3342

Fig 2 RRP

5

1462							1 83	508 3042	510 3551
1463							2	515 2936	516 3542
1464							2 07	529 3093	530 368
1465							2 08	543 325	544 3928
1466							1 86	529 3093	530 3683
1467							2 02	543 325	544 387
1468							2 05	557 3408	558 4081
1469							1 97	573 3355	574 3988
1470							2 01	587 3512	588 4052

5/5

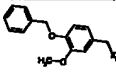
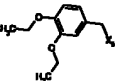
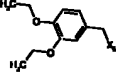
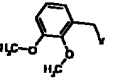
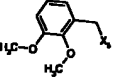
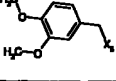
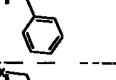
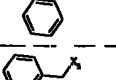
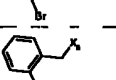
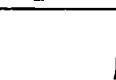
1471							2	587 3512	588 4127
1472									
1473									
1474							1 87	497 3042	498 347
1475							1 81	511 3199	512 3705
1476							1 85	511 3199	512 367
1477							1 93	437 2831	438 3286
1478							2 01	485 3144	486 3688
1479							2 09	515 1936	516 2552
1480							2 14	543 2249	544 28

Fig 2 TTT

7

1481							2	455 2737	458 3135
1482							2 08	483 305	484 3603
1483							2 04	457 2285	458 2748
1484							2 06	471 2441	472 2965
1485							2 13	499 2754	500 3322
1486							2 1	479 33	480 3871
1487							1 84	487 2837	488 3388
1488							1 93	495 325	496 3778
1489							2 07	505 2705	506 284
1490							1 91	481 3093	482 3268
1491							2	509 3406	510 3873

Fig. 2 UUV

1492							1 81	497 3042	498 338
1493							1 89	525 3355	526 3815
1494							1 86	497 3042	498 333
1495							1 94	525 3355	526 3823
1496							2	455 2737	456 3067
1497							1 95	451 2987	452 3412
1498							2 05	479 33	480 3812
1499							1 95	467 2837	468 3324
1500							2 02	495 325	496 1778
1501							2 08	471 2441	472 2934
1502							2 05	515 1936	516 24

Fig 2 VVV

8/5

1503							2 12	543 2248	544 28
1504							1 95	455 2737	456 315
1505							2 04	483 305	484 3472
1506							2 04	471 2441	472 2987
1507							2 1	499 2754	500 3232
1508							1 93	437 2831	438 3284
1509							1 94	451 2987	452 3422
1510							2 03	479 33	480 3817
1511							1 94	437 2831	438 3318
1512							1 98	451 2987	452 3448
1513							2	485 3144	486 3837

Fig 2 www

1/65

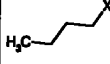
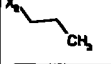
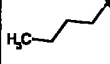
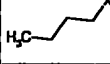
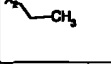
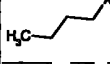
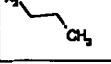
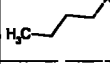
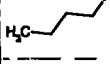
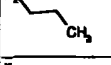
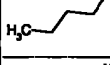
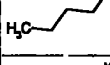
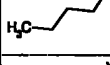
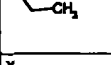
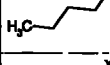
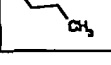
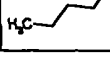
1514									
1515							1 87	467 2937	468 338
1516							1 98	485 325	486 3754
1517							1 9	467 2937	488 3403
1518							1 92	481 3093	482 358
1519							2	509 3408	510 3971
1520							2 03	509 3408	510 3994
1521									
1522							2 12	533 3018	534 3584
1523							2 01	465 3144	466 3678
1524							2 04	479 33	480 3809

Fig. 2 XXX

52

1525									
1526							1 88	467 2573	468 2988
1527							1 81	481 2729	482 3157
1528							1 99	508 3042	510 3497
1529							1 88	481 2728	482 3152
1530							1 89	495 2886	496 3308
1531							1 87	523 3189	524 3652
1532									
1533									
1534							2 04	601 3688	602 4158
1535							1 9	525 3355	526 3854

Fig. 2444

74

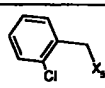
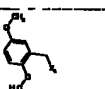
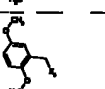
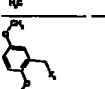
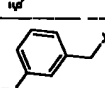
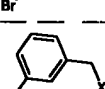
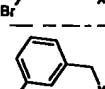
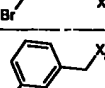
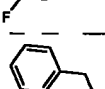
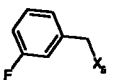
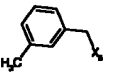
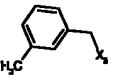
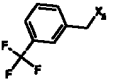
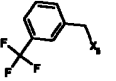
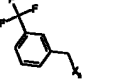
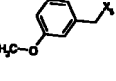
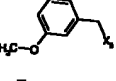
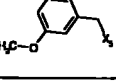
1536							2 1	485 2598	486 306
1537							1 8	483 2886	484 3271
1538							1 86	487 3042	488 3447
1539							1 81	511 3189	512 3699
1540							2 02	501 1779	502 23
1541							2 07	515 1936	516 24
1542							2 11	529 2093	530 27
1543							1 84	441 258	442 2987
1544							1 99	455 2737	456 321

Fig 2 222

1 - 522

1545							2.04	469 2883	470 3382
1546							1.97	451 2887	452 3468
1547							2	465 3144	466 3688
1548							2.01	491 2548	492 3078
1549							2.06	505 2705	506 3238
1550							2.09	519 2861	520 3427
1551							1.88	453 278	454 32
1552							1.95	467 2937	468 3404
1553							1.98	481 3083	482 3591

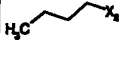
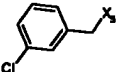
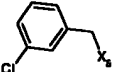
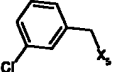
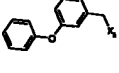
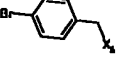
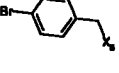
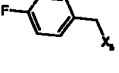
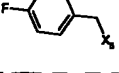
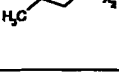
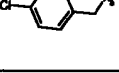
1554							1 99	457 2285	458 2789
1555							2 05	471 2441	472 2944
1556							2 09	485 2598	486 3078
1557							2 11	528 3083	530 3858
1558							2 05	515 1938	516 25
1559							2 09	529 2093	530 2775
1560							1 97	455 2737	456 3232
1561							2	469 2883	470 3403
1562							1 98	457 2285	458 2803

Fig 2 BBBB

123

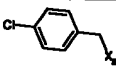
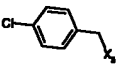
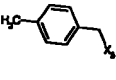
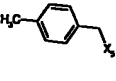
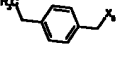
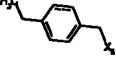
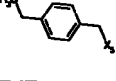
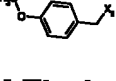
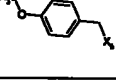
1563							2 03	471 2441	472 2929
1564							2 07	485 2588	486 3048
1565							1 85	451 2987	452 3467
1566							1 99	485 3144	486 3604
1567							1 94	451 2987	452 3482
1568							2	485 3144	486 3705
1569							2 04	479 33	480 3848
1570							1 81	453 278	454 3185
1571							1 88	487 2937	488 3429

Fig 2ccc

525

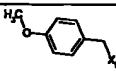
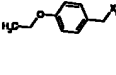
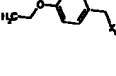
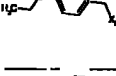
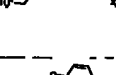
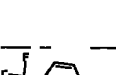
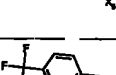
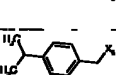
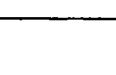
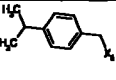
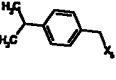
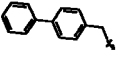
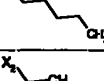
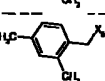
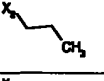
1572							1 82	481 3083	482 358
1573							1 87	487 2937	488 3413
1574							1 82	481 3083	482 3646
1575							1 96	495 325	496 383
1576							2 03	509 3406	510 391
1577									
1578							2 05	505 2705	506 3306
1579							2 09	519 2881	520 3428
1580							1 88	465 3144	466 3678

Fig 2 DDDD

mb

1581									
1582									
1583							2 07	513 3144	514 3667
1584							2 07	528 258	527 32
1585							2 08	554 2883	555 3538
1586							2 03	451 2887	452 3538
1587							2 05	465 3144	468 3834
1588							2 12	493 3457	494 4006
1589							2 03	473 2843	474 2992
1590							2 1	501 3956	501 3371

1591							2 1	491 1885	492 2394
1592							2 11	505 2051	506 2584
1593							2 18	533 2385	534 3019
1594							2 06	475 2191	476 2581
1595							2 08	489 2347	490 2856
1596							2 14	517 266	518 3106
1597							2 04	473 2843	474 3057
1598							2 1	501 2856	502 3344
1599							2	445 2329	446 2716
1600							2 02	459 2486	460 2885
1601							2 05	473 2643	474 3071

Fig 2 FFFF

47

1602							2 1	501 2956	502 3315
1603							1 98	445 2329	446 2758
1604							2 03	473 2843	474 3029
1605							2 1	501 2956	502 3305
1606							2 03	485 2642	486 3231
1607							2 09	513 3156	514 3523
1608							1 85	527 3148	528 3573
1609							1 93	555 3461	556 3829
1610							2 06	508 3042	510 3471
1611							1 9	467 2937	468 3423
1612							1 82	481 3093	482 3568

Fig 2 G-666

98

1613							2	509 3406	510 4003
1614							1 89	511 3199	512 3848
1615							1 96	539 3512	540 4082
1616							2 05	481 2548	482 3016
1617							2 07	523 261	524 3158
1618							1 99	481 3083	482 3597
1619							2	495 325	496 3752
1620							2 07	523 3563	524 4204
1621							2 02	531 2653	532 3111
1622							2 09	559 2966	560 3568
1623							2 08	489 2347	490 2897

Fig 2HHHH

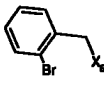
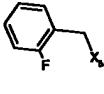
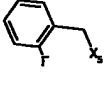
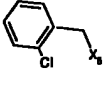
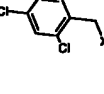
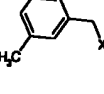
65

1624							2 14	517 266	518 3209
1625							1 87	525 3355	526 3839
1626							1 86	511 3199	512 3085
1627							1 83	497 3042	498 1462
1628							1 91	525 3355	526 3853
1629							1 85	511 3199	512 3710
1630							1 96	561 1891	562 2613
1631							2 03	589 2304	590 29
1632							1 88	467 2637	468 3345
1633							1 97	495 325	496 3788
1634							1 77	453 278	454 3158

1635							1 81	487 2937	488 3368
1636							1 81	487 3042	488 3435
1637							1 89	525 3355	526 3845
1638							1 77	453 278	454 3218
1639							1 8	487 2937	488 3422
1640							1 82	481 3093	482 3608
1641									
1642							1 73	439 2824	440 3095
1643							1 77	453 278	454 3231
1644							1 81	467 2937	468 3407
1645							1 88	485 325	496 385

Fig 2 JJJJ

865

1646							2 11	583 1703	584 29
1647									
1648							2 06	499 2999	500 3384
1649									
1650							2 18	553 1818	554 31
1651									

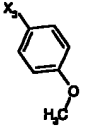
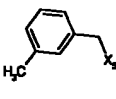
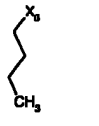
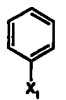
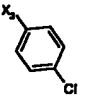
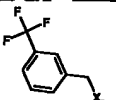
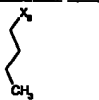
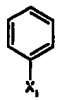
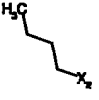
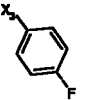
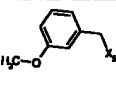
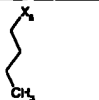
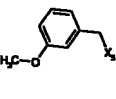
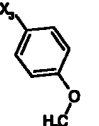
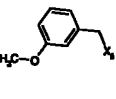
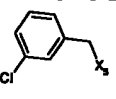
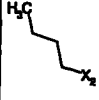
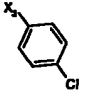
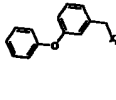
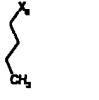
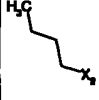
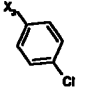
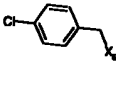
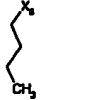
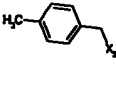
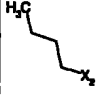
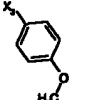
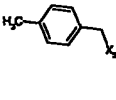
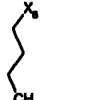
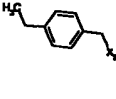
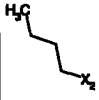
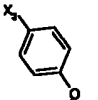
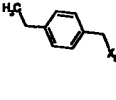
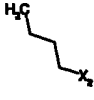
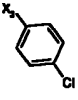
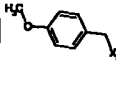
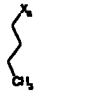
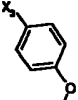
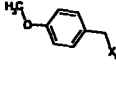
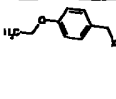
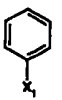
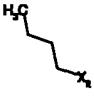
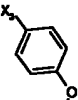
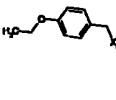
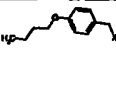
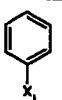
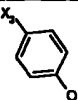
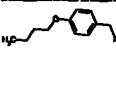
1652							2 01	495 325	498 3744
1653									
1654							2	498 2999	500 344
1655									
1656							2	511 3199	512 3674
1657									

Fig. 2 LLLL

45

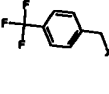
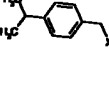
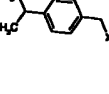
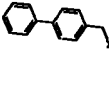
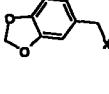
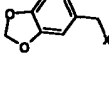
1658									
1659									
1660									
1661							1 99	495 325	498 3893
1662									
1663							2 04	508 3408	510 4029

1664									
1665							1 82	511 3198	512 3715
1666									
1667							1 98	525 3355	528 388
1668									
1669							2 06	553 3568	551 1

56-

Fig 2 NNNN

536

1670									
1671									
									
1672							2 08	523 3563	524 4255
1673									
1674									
							1 98	513 2792	514 3397
1675									

-57 Fig 2 0000

88

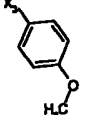
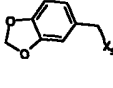
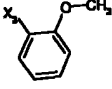
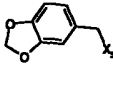
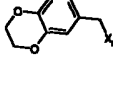
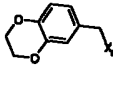
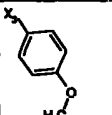
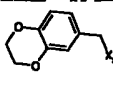
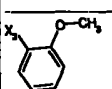
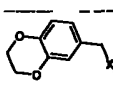
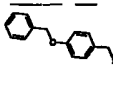
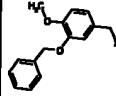
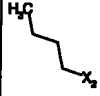
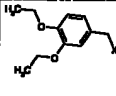
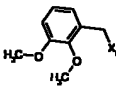
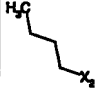
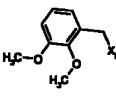
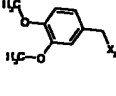
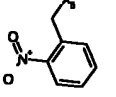
1676							1 95	525 2991	526 3598
1677									
1678							1 97	527 2948	528 3601
1679									
1680							1 95	539 3148	540 3774
1681									
1682									

Fig 2 PPFp

8

1683									
1684									
1685									
1686							1 81	541 3304	542 3954
1687							1 89	529 3105	530 3705
1688									

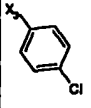
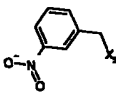
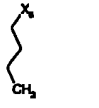
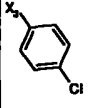
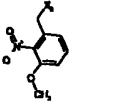
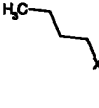
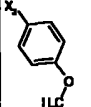
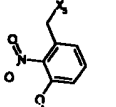
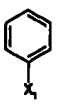
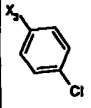
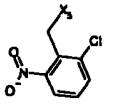
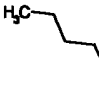
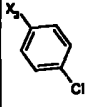
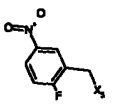
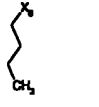
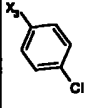
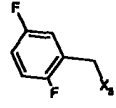
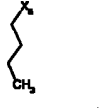
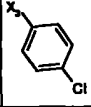
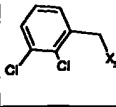
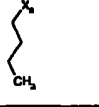
1689									
1690									
1691							2 93	556 3048	557 3885
1692									
1693									
1694									
1695							2 15	553 1818	554 32

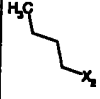
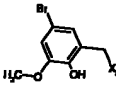
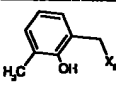
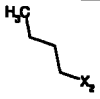
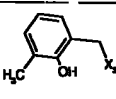
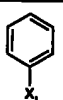
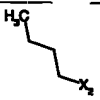
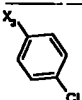
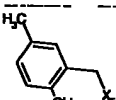
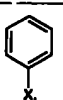
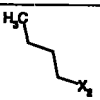
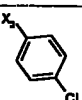
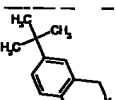
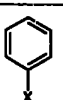
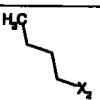
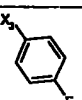
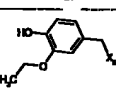
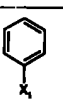
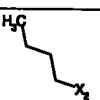
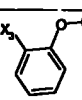
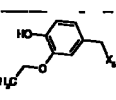
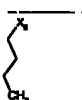
Fig 2 RRRR

44

1696									
1697							2 15	553 1818	554 31
1698									
1699							2 09	505 2705	506 3283
1700									
1701									
1702									

Fig 2 SSSS

5

1703							1 97	809 1758	808 2943
1704							1 95	499 2999	500 3528
1705									
1706									
1707									
1708							1 87	529 3105	530 1674
1709									

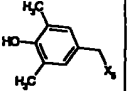
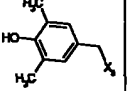
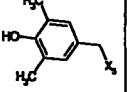
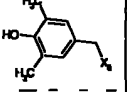
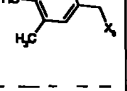
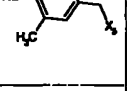
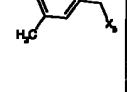
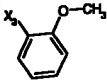
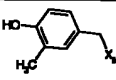
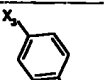
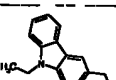
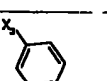
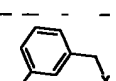
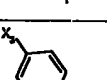
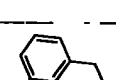
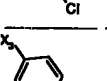
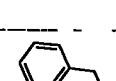
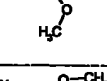
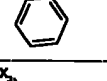
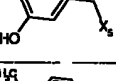
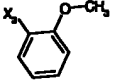
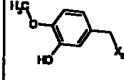
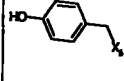
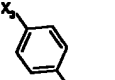
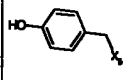
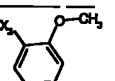
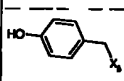
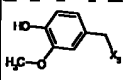
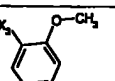
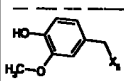
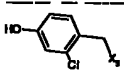
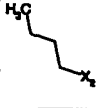
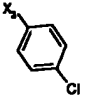
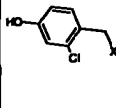
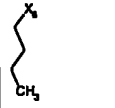
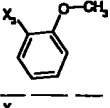
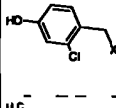
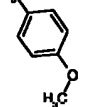
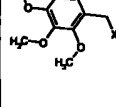
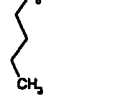
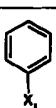
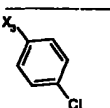
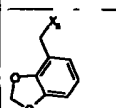
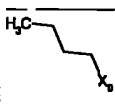
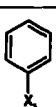
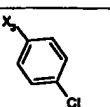
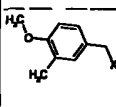
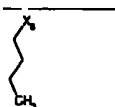
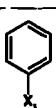
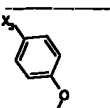
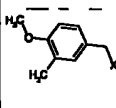
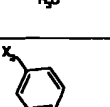
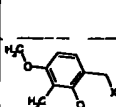
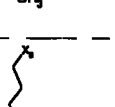
1710							1 89	513 3156	514 3675
1711									
1712							1 86	525 3355	526 3867
1713									
1714							1 88	499 2999	500 3582
1715									
1716							1 83	511 3199	512 3775

Fig 2 UUUU

45

1717									
1718									
1719							1 91	485 2842	488 3395
1720									
1721							1 89	497 3042	498 3563
1722									
1723							1 86	515 2948	518 3523

1724									
1725							1 83	485 2842	486 3419
1726							1 8	487 3042	488 3829
1727									
1728							1 83	515 2948	516 3555
1729									
1730							2 04	519 2452	520 31 7

1731									
1732									
1733							1 88	571 341	572 4042
1734									
1735									
1736							1 88	525 3355	528 3884
1737							1 88	543 3281	544 3817

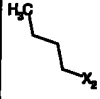
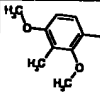
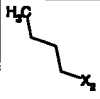
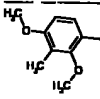
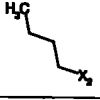
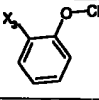
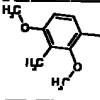
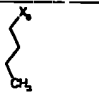
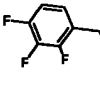
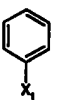
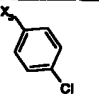
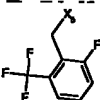
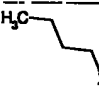
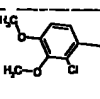
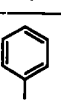
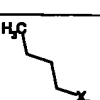
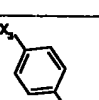
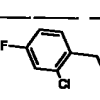
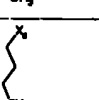
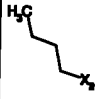
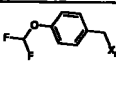
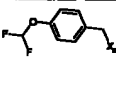
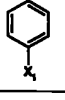
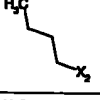
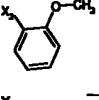
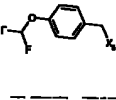
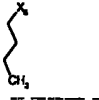
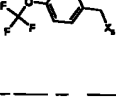
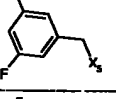
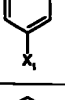
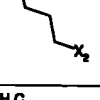
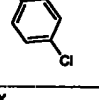
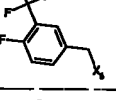
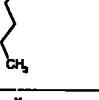
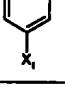
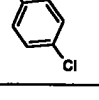
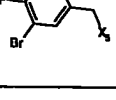
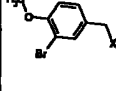
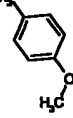
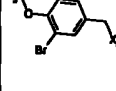
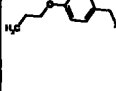
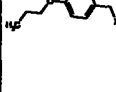
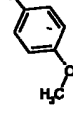
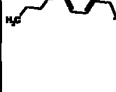
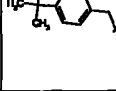
1738									
1739							1 82	555 3481	558 3982
1740									
1741									
1742									
1743									
1744									

Fig 2 YYYU

2/2

1745							2 02	535 2811	536 3478
1746									
1747									
1748									
1749									
1750									
1751									

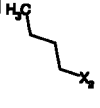
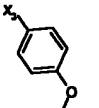
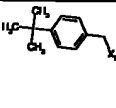
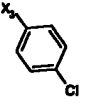
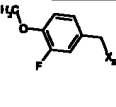
1752									
1753							2.07	589 2304	590 3111
1754							2.04	527 3312	528 3898
1755									
1756							2.02	538 3512	540 4099
1757									

17

59

Fig 2 AAAAA

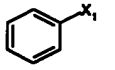
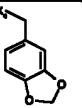
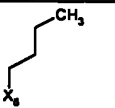
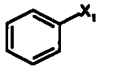
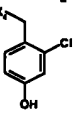
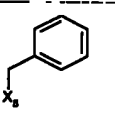
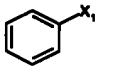
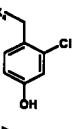
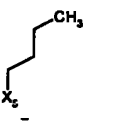
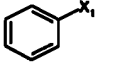
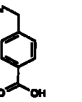
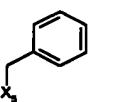
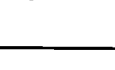
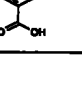
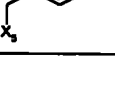
549

									
1758							2 1	537 3719	538 4346
1759									

70 -

Fig 2 BBBBB

95

1805						1 87	481 2729	482 34
1806						2 01	521 2234	522 2883
								
1807						1 91	487 239	488 3032
1808						2 07	515 2573	516 2889

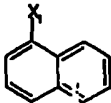
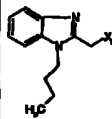
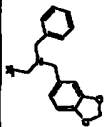
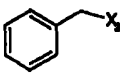
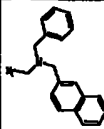
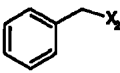
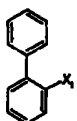
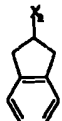
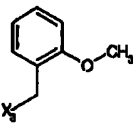
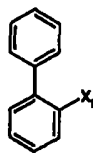
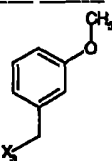
2 Fig 3B

1/2

1816								
1817						2 06	521 3042	522.3528
1818						2 08	493 208	494 3401
1819						2 02	458 325	460 3719
1820						2 01	458 325	460 3708
1821						2 05	527.2703	528 3184
1822						2 04	501 3355	502 3303
1823						1.99	487 3189	488 3148

Fig 4B

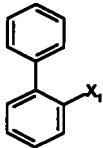
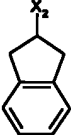
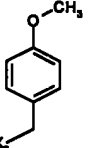
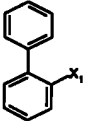
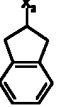
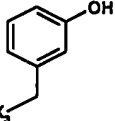
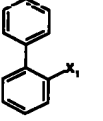
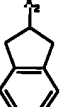
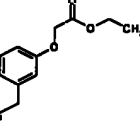
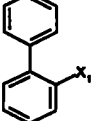
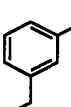
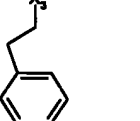
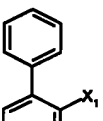
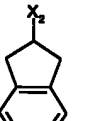
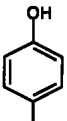
554

$\text{R1}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R2})-\text{R3}$ TABLE 5							
CMP #	R1	R2	R3	Rtn Time	Cmp. Mass	H+ Ion Obs	
1832				2	447 231	448 2518	
1833				1.91	444 2413	445 2511	
1834							
1835				2.36	433 2042	434 2552	
1836				2.33	433 2042	434 2509	

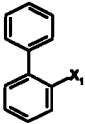
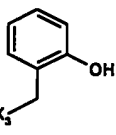
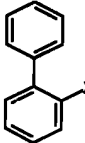
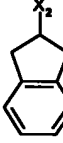
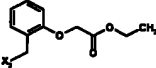
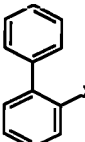
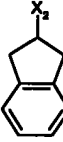
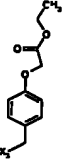
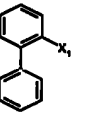
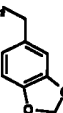
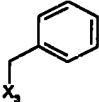
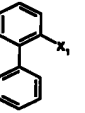
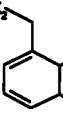
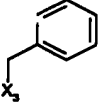
- 1 -

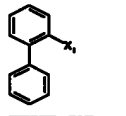
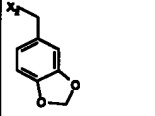
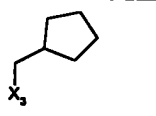
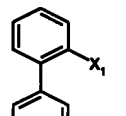
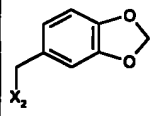
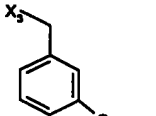
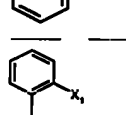
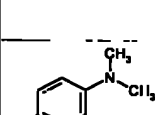
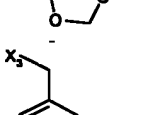
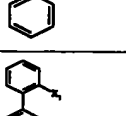
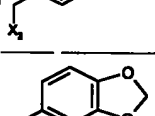
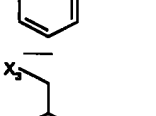
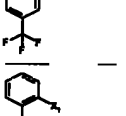
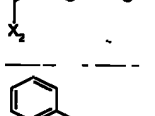
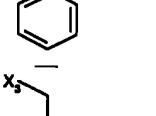
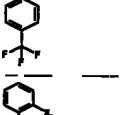
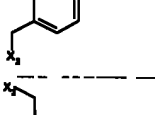
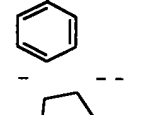
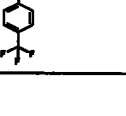
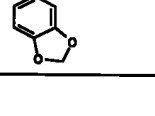
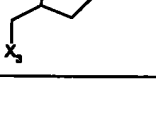
Fig 5A

555

1837				2 33	433 2042	434 2613
						
1838				2 22	419 1885	420 2401
1839				2 3	505 2253	506 2785
1840				2 31	421 2042	422 2463
1841				2 2	419 1885	420 2424

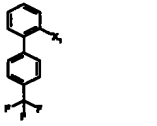
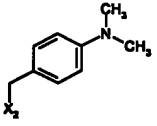
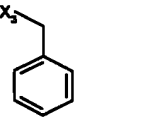
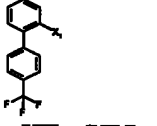
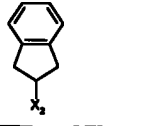
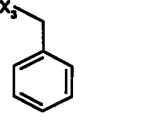
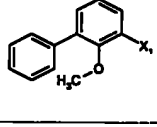
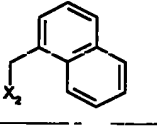
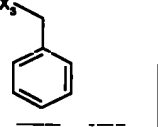
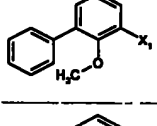
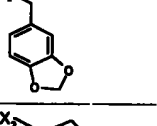
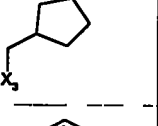
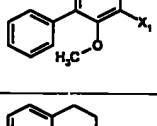
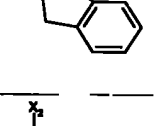
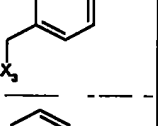
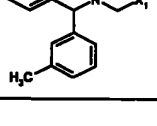
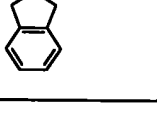
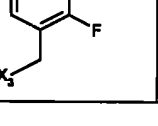
- 2 Fig 5B

1842				2 27	419 1885	420 2401
				2 32	505 2253	506 2746
1843				2 3	505 2253	506 2814
				2 27	421 1678	422 2155
1844				2 4	427 1936	428 2449
1845						

1847				2 33	413 1991	414 2406
				2 25	465 1576	466 216
1848				2 12	420 2202	421 262
1849				2 33	489 1552	490 2146
1850				2 46	495 181	496 2436
1851				2 37	481 1665	482 2455
1852						

4 Fig 5D

558

1853				2 17	488 2076	489 2776
1854				2 4	471 181	472 2344
1855				2 49	457 2042	458 2641
1856				2 4	443 2097	444 2538
1857				2 42	433 2042	434 2522
1858						

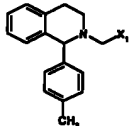
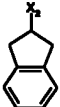
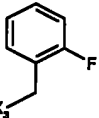
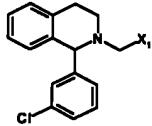
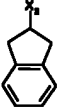
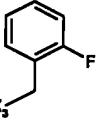
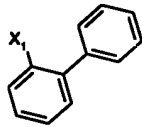
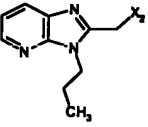
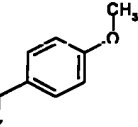
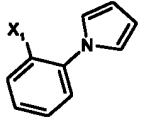
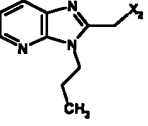
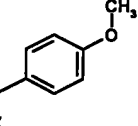
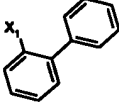
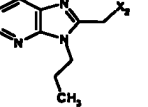
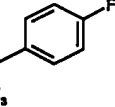
1859						
						
1861				2 17	490 2369	491 2785
				2 1	479 2321	480 2817
1863						

Fig 5F

28

1864						
				2 15	485 2027	486 248
1867				2 29	472 1762	473 2223
				1 78	411 1583	412 1952
1869				2 44	443 1111	444 1814

7

Fig 56

75

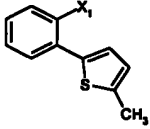
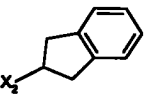
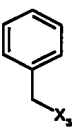
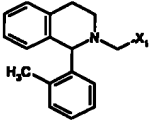
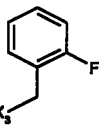
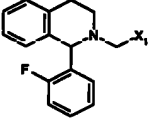
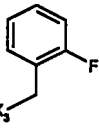
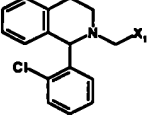
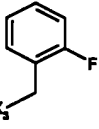
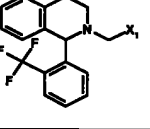
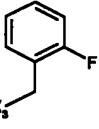
1870				2 4	423 1657	424 1971
1871				2 11	504 2577	505 2372
1872				2 08	508 2326	509 2144
1873				2 21	524 2031	525 1942
1874				2 4	558 2284	559 21

Fig 5H

562

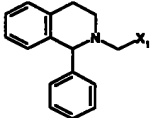
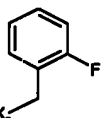
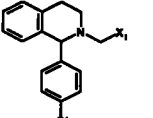
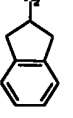
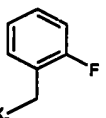
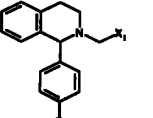
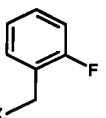
1875				2 01	490 242	491 2217
1876				2 11	524 2031	525 1987
1877				2 04	506 2326	509 2227

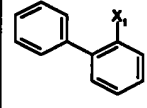
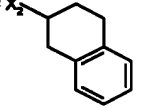
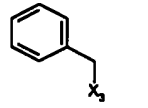
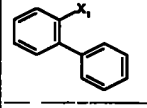
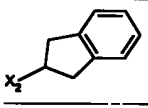
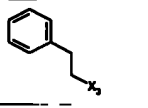
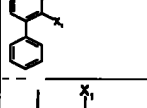
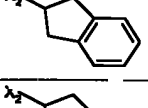
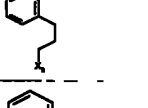
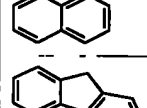
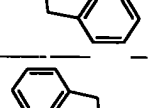
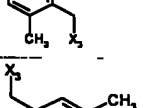
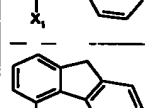
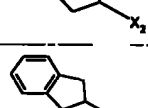
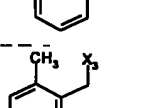
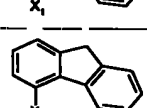
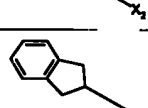
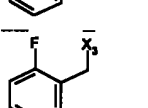
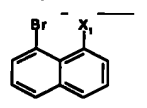
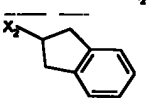
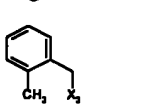
Fig 5I

57

TABLE 5						
R1 R2 R3 R1 R2 R3						
CMP #	R1	R2	R3	Rtn Time	Cmp Mass	H+ Ion Obs
1878				2.43	417 2093	418 29
1879				2.42	417 2093	418 2941
1880				2.4	417 2093	418 2959
1881				2.35	421 1842	422 275
1882				2.53	411 2562	412 3455
1883				2.57	423 2582	424 3539
1884				2.42	437 1546	438 1842

-1 Fig 5J

test

1885				2 37	417 2093	418 2095
1886				2.41	417 2093	418 2095
1887				2 42	431 2249	432 2221
1888				2 48	517 0903	518 1107
1889				2 46	429 2093	430 2187
1890				2 48	429 2093	430 2192
1891				2 41	433 1842	434 2012
1892				2 46	469 1041	470 13

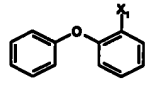
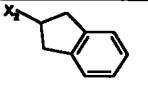
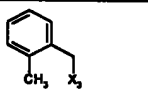
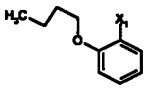
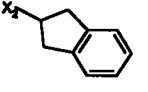
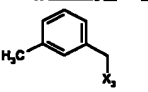
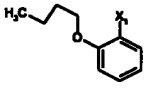
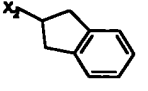
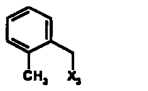
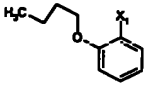
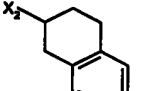
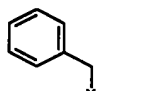
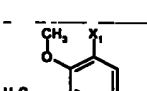
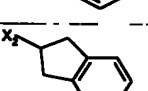
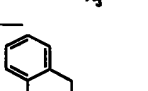
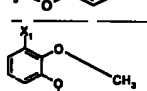
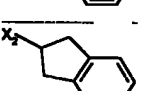
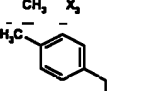
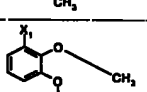
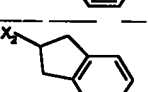
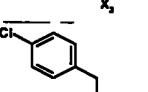
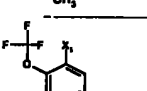
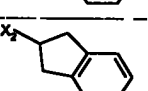
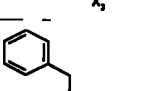
2 Fig 5K

565

1893				2 21	549 1182	550 13
1894				2 49	393 2126	394 2145
1895				2 39	407 246	408 2388
1896				2 75	477 1837	478 2005
1897						
1898				2 6	525 1529	526 1517
1899				2 47	409 2406	410 246
1900				2 58	437 2719	438 2745

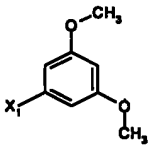
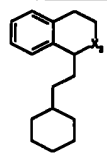
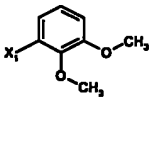
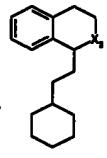
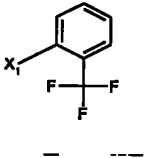
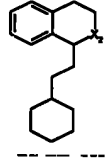
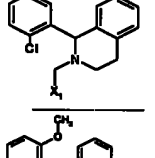
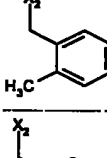
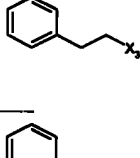
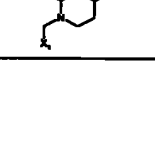
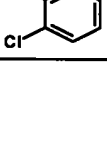
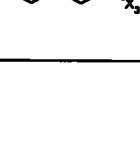
3 Fig 5L

566

1901				2 38	433 2042	434 2162
1902				2 44	413 2355	414 2371
1903				2 42	413 2355	414 239
1904				2 39	413 2355	414 2406
1905				2 27	401 1991	402 2075
1906				2 28	401 1991	402 2055
1907				2 3	421 1445	422 163
1908				2 28	411 1446	412 1578

4 Fig 5M

567

1909				2 47	407 246	408 2634
						
1910				2 45	407 246	408 2503
						
1911				2 46	415 2123	416 2284
1912						
				2 16	508 2281	509 2342
1913				1 99	524 2231	525 2272

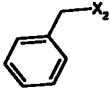
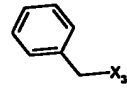
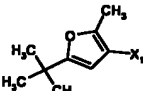
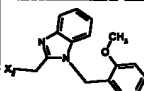
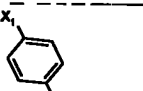
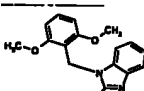
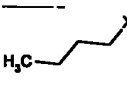
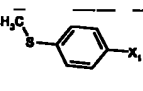
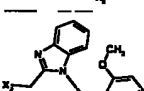
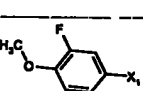
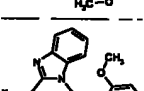
1914				2 19	528 1735	529 1874
1915				2 38	562 1999	563 214
1916						
1917						
1918				2 13	494 2482	495 2661
1919						

8 fig 50

1920				2 13	449 2216	450 2522
1921				2 11	467 2121	468 2447
1922				2 14	467 2121	468 2424
1923				2 11	478 2321	480 2583
1924				2 52	400 2515	401 2748
1925				2 52	412 2515	413 2805

7 Fig 5P

570

1926				2 28	348 2045	347 2321
1927				2 25	368 1732	387 2062
1928				2 11	531 3097	532 3127
1929				1 96	503 2243	504 2599
1930				2	517 2399	518 2693
1931				1 96	519 2534	520 2534

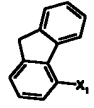
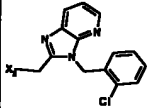
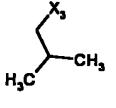
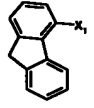
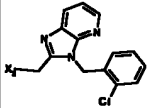
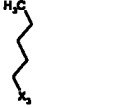
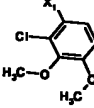
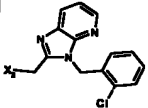
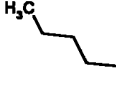
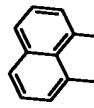
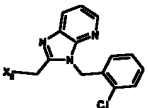
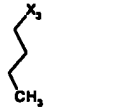
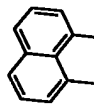
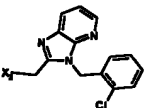
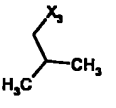
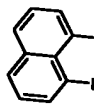
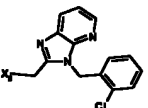
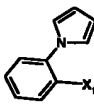
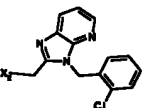
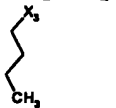
8 Fig 5Q

10

1932				2 02	505 2132	506 2226
1933				2 05	529 2941	530 2949
1934				2 03	529 2941	530 2936
1935				1 92	531 2733	532 2859
1936				1 91	531 2733	532 2828
1937				2 27	520 203	521 2226

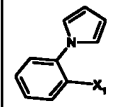
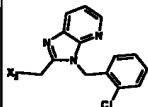
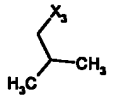
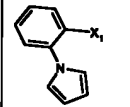
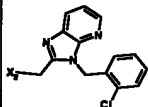
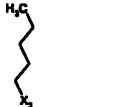
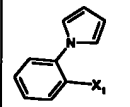
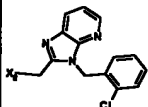
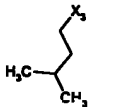
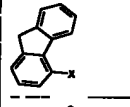
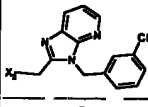
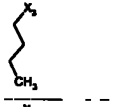
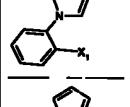
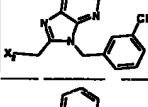
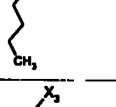
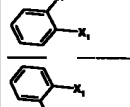
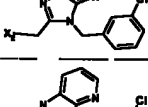
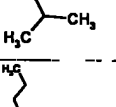
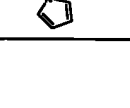
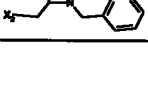
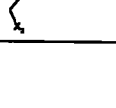
9 Fig 5R

58

1938				2 25	520 203	521 2301
1939				2 32	534 2186	535 2426
1940				2 19	540 1695	541 1906
1941				2 23	560 0978	561 14
1942				2 23	560 0978	561 14
1943				2 28	574 1135	575 16
1944						

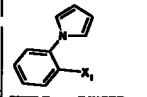
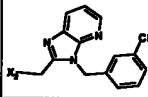
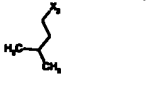
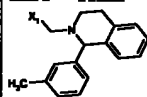
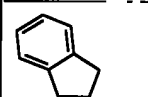
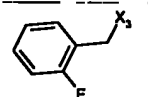
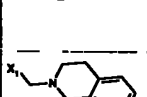
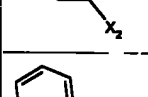
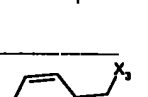
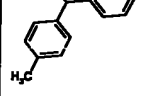
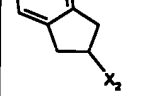
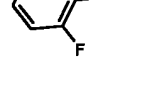
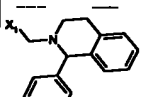
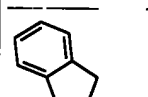
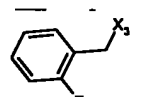
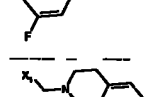
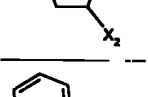
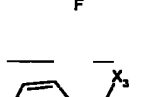
10 Fig 55

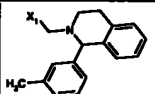
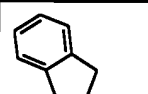
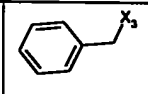
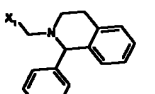
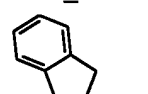
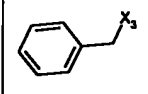
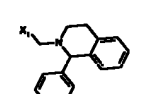
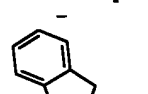
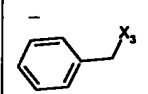
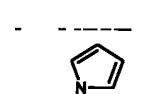
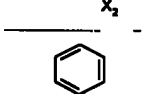
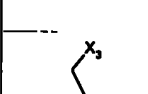
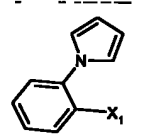
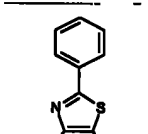
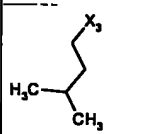
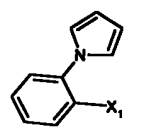
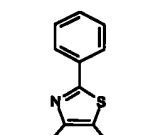
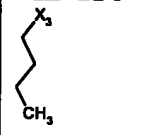
68

1945				2 19	497 1982	498 2381
1946				2 26	511 2139	512 2437
1947				2 25	511 2139	512 2531
1948				2 3	520 203	521 2333
1949				2 25	497 1982	498 2341
1950				2 25	497 1982	498 2305
1951				2 3	511 2139	512 2459

11 Fig 5T

574

1952				2 3	511 2139	512 2452
1953				2 07	504 2577	505 2828
1954				2 07	504 2577	505 2755
1955				2 05	508 2326	509 2624
1956				2 03	520 2526	521 2831
1957						

1958				2 05	486 2671	487 2196
						
1959				2 06	486 2671	487 2379
						
1960				2 02	502 282	503 2386
1981				2 55	507 098	508 09
						
1982				2 49	449 1329	450 125

1963				2 49	449 1329	450 1383
1964				2 55	463 1485	464 155
1965				2 5	461 1329	462 152
1966				2 13	508 115	509 1421
1967				2 39	437 1546	438 181

Fig 5W

43

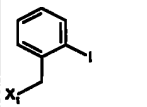
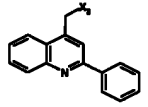
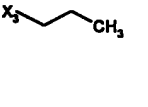
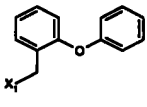
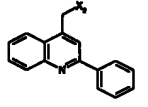
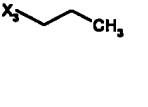
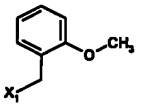
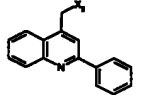
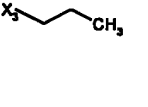
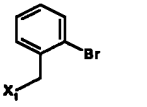
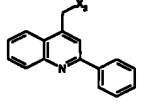
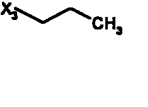
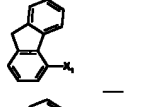
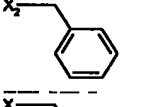
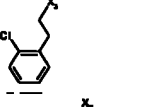
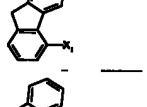
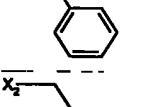
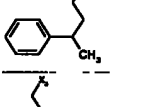
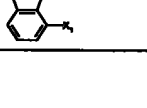
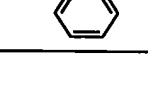
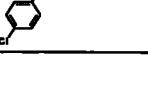
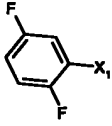
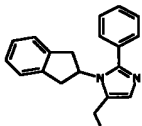
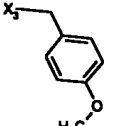
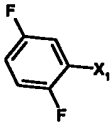
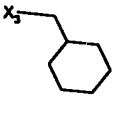
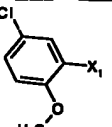
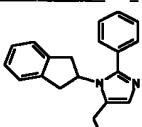
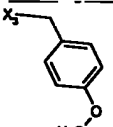
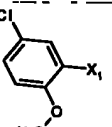
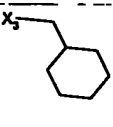
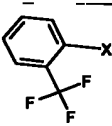
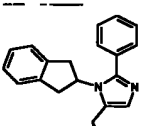
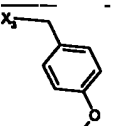
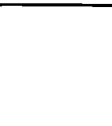
1968				2 1	520 1011	521 1196
						
1969				2 16	486 2307	487 2447
						
1970				2 01	424 2151	425 2388
						
1971				2 08	472 115	473 1456
						
1972				2 38	437 1546	438 1952
						
1973				2 37	431 2249	432 2486
						
1974				2 38	437 1546	438 1897
						

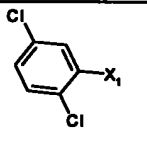
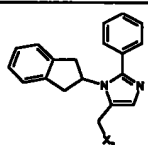
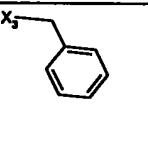
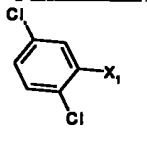
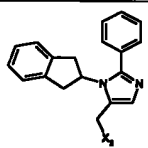
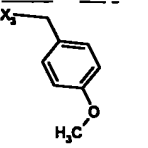
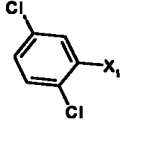
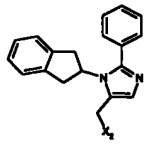
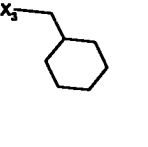
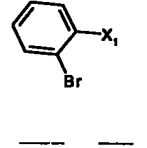
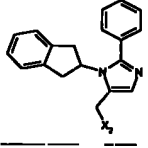
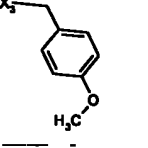
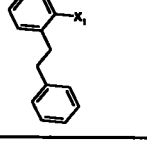
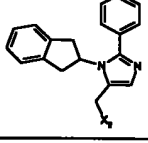
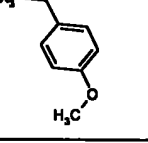
Fig 5X

1975				2 33	403 1936	404 224
1976				2 36	415 1936	416 2279
1977				2 3	421 1842	422 218
1978				2 29	433 2042	434 2361
1979				2 32	447 2188	448 251
1980				1 88	547 2026	548 3105

1981				1 9	549 2228	550 3254
						
1982				1 97	525 2592	526 3528
						
1983				1 94	577 2132	578 3243
						
1984				2 01	553 2496	554 3531
						
1985				1 92	581 229	582 3329

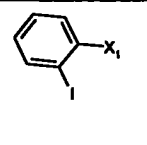
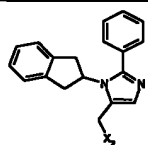
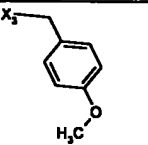
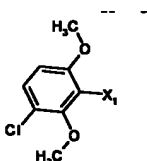
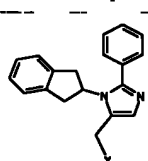
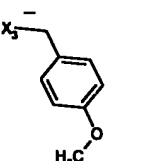
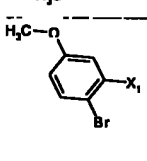
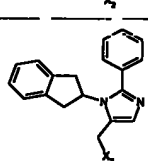
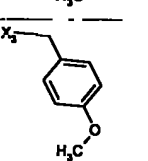
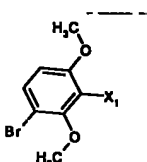
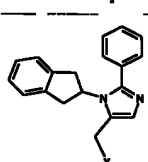
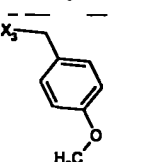
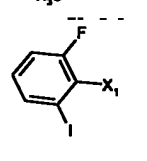
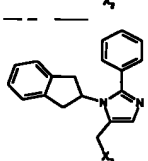
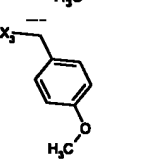
17 Fig 5-z

580

1986				1 95	551 1531	552 2697
1987				1 95	581 1637	582 2848
1988				2 03	557 2001	558 311
1989				1 9	591 1522	592 27
1990				2 02	617 3042	618 4236

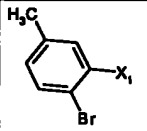
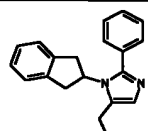
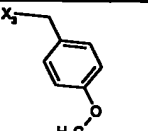
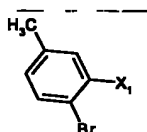
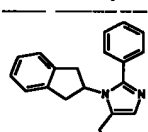
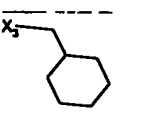
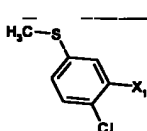
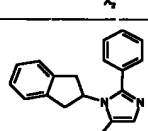
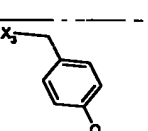
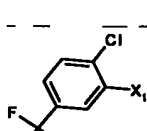
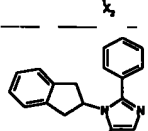
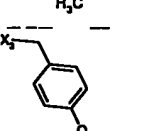
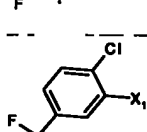
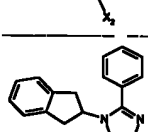
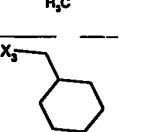
18 Fig 5AA

Handwritten mark

1991				1 92	639 1383	640 2621
1992				1 95	807 2238	608 3556
1993				1 92	621 1627	622 29
1994				1 96	651 1733	652 31
1995				1 93	657 1288	658 2678

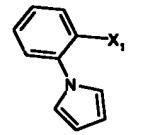
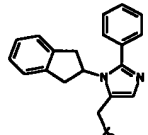
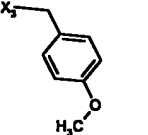
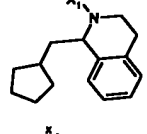
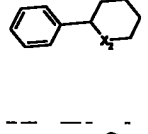
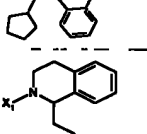
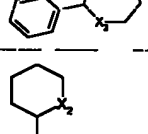
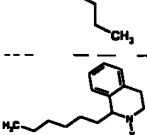
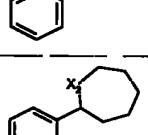
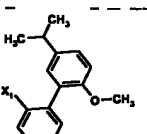
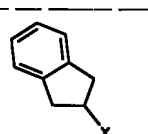
19 Fig 5BB

Handwritten mark

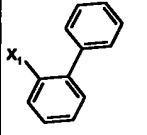
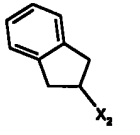
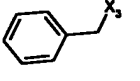
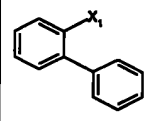
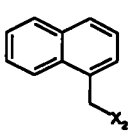
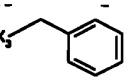
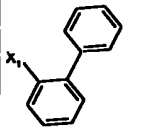
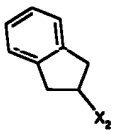
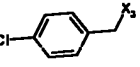
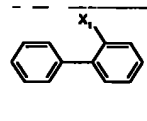
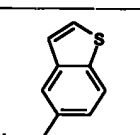
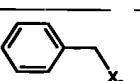
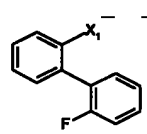
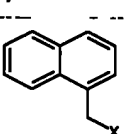
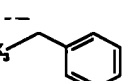
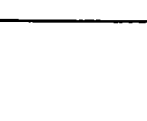
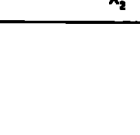
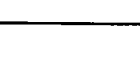
1996				1 95	605 1678	606 29
				2 02	581 2042	582 32
1998				1 96	593 1904	594 3127
				1 97	615 1901	616 3185
2000				2 04	591 2264	592 3466

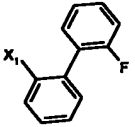
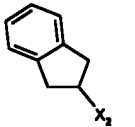
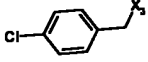
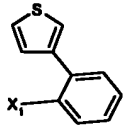
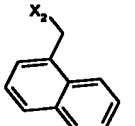
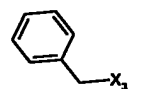
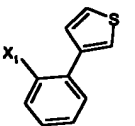
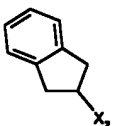
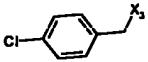
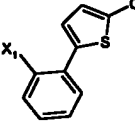
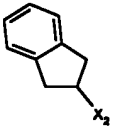
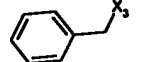
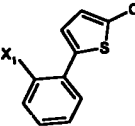
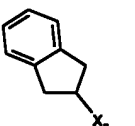
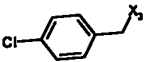
20 Fig 5cc

698

2001				1 93	578 2882	579 3848
2002						
2003						
2004						
2005						
2006				2 47	475 2511	476 2856

16

2007				2 36	403 1936	404 2317
						
2008				2 42	427 1936	428 2387
						
2009				2 43	437 1546	438 2044
						
2010				2 39	433 15	434 1996
						
2011				2 39	445 1842	446 226

2012				2 41	455 1452	456 196
2013				2 41	433 15	434 1984
2014				2 42	443 1111	444 1632
2015				2 47	443 1111	444 1649
2016				2 53	477 0721	478 137

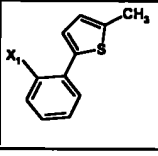
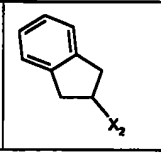
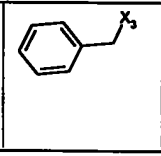
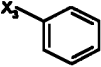
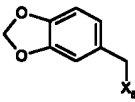
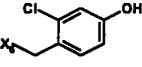
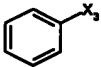
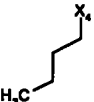
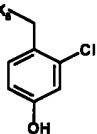
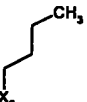
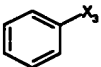
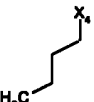
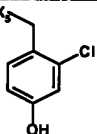
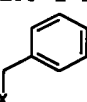
2017				2 41	423 1657	424 2055
------	---	---	---	------	----------	----------

Fig 5 C.6

1829					2 04	514 2023	515 2661
							
1830					1 98	436 2281	437 2896
1831					2 05	470 2125	471 2745

2 Fig 6B

Fig 6B



CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D C



590

No. 2730

EL CONSULADO DE COLOMBIA
CERTIFICA

TRADUCCION No. 012/98

VITA MARTELO
Traductor e Interpretes Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



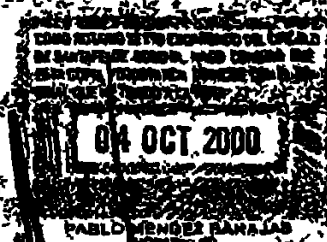
Que es auténtica la firma de Pernández Cramford
quien el día 07 de Octubre, 1998
desempeñaba las funciones de oficial del Depto Estado
la cual aparece al pie de los documentos anejos relacionados con Poder
representación y certificado notarial

Dado en Washington, D.C. a los Siete (07) días del mes de
Octubre mil novecientos noventa y ocho (1998)

Pagado Impuesto de Timbre 6=
Pagado Derecho Consular 15=
Total 21=

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anejos)

Sandra L. Galvis Pinzon
SANDRA L. GALVIS PINZON
Viceconsul



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 DEC -11 PM 12 10

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

San DEA
199928

CUYA FOTOGRAFIA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



NFURCBEN CCLPCK47 CN
No 9900156-5
United States of America

591
064-5
10611
5519



DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the Secretary of State of the State of Connecticut, and that such Seal is entitled to full faith and credit *

TRADUCCION No 0112/98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res No 2879 Min Justicia

In testimony whereof, I, Strobe Talbott, Acting Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Authentication Officer of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this seventh day of October, 1998

Strobe Talbott

Acting Secretary of State

By

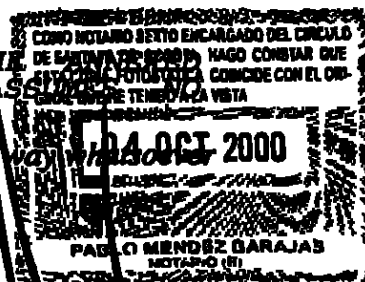
Annexa D. Crawford

Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHIV State of
Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69-22
USC 2657 22 USC 2651c; 5 USC
301 28 USC 1733 et. seq. 8 USC
1443(f); RULE 44 Federal Rules of
Civil Procedure.

* FOR THE CONTENTS OF THE
DOCUMENT, THE DEPARTMENT
TAKES RESPONSIBILITY

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way



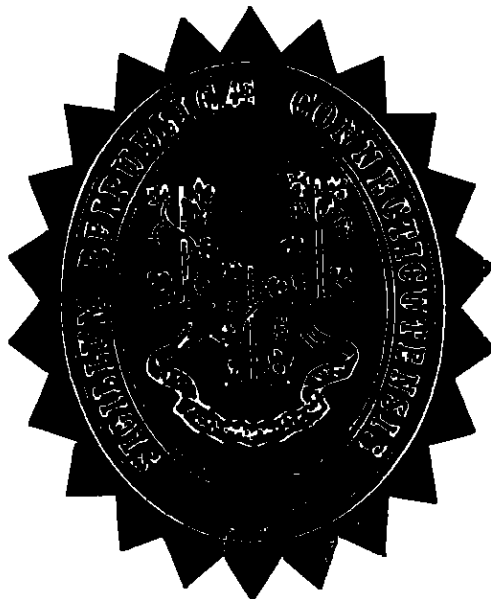
**STATE OF CONNECTICUT
OFFICE OF THE SECRETARY OF THE STATE**

I, **MILES S RAPOPORT**, Secretary of the State of Connecticut, and keeper of the seal thereof,

DO HEREBY CERTIFY that JACQUELINE M GILMORE, was duly appointed and commissioned a NOTARY PUBLIC in and for the State of Connecticut, for the term of April 23, 1998 to April 30, 2003.

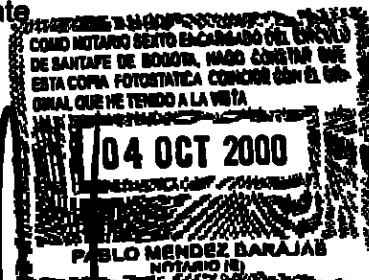
and that to his/her acts and attestations as such, full faith and credit are and ought to be given in and out of Court

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the Great Seal of the State of Connecticut, at Hartford, on October 2, 1998



Miles S Rapoport

Secretary of the State



TRADUCCION No. 0112198

- VISA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Ingles - Español - Inglés
es No. 2879 Min Justicia

CONF
WISH

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ días del mes de ____ de 19____
ante mí, Notario Público de ____
compareció(eron) personalmente ____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

____ Notario Público ____ Notary Public

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 28 de September de 19 98
compareció(eron) ante mí
Harry H Penner Jr.
a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documen-
to en representación de la Sociedad/compañía
denominada NEUROGEN CORPORATION

Certifico:

1 Que he visto los siguientes documentos: Certificados de
Constitución de Neurogen
Corporation fechado 31 Mayo
1994 en Branford, Connecticut

2 Que dichos documentos prueban lo siguiente

2.1 Que NEUROGEN CORPORATION

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente
de acuerdo con las leyes de Delaware

2.2 Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
35 Northeast Industrial Road, Branford,
Connecticut, Estados Unidos de América.

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr (Sras.) Harry H Penner

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder

Ciudad Branford
Estado Connecticut
Hoy 28 Sep de 19 98

TRADUCCION No. 012198

MARIA ELVI J. MARTÍNEZ
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this ____ day of ____ 19____
before me, a Notary Public of ____
personally appeared ____

to me known, and known to me to be the person(s) who
executed that foregoing document, and who has(have) legal
capacity to execute it.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 28th day of September 19 98
appeared before me
Harry H. Penner Jr.
who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company
named NEUROGEN CORPORATION

I Certify

1 That I have seen the following documents:

Certificate of incorporation of
Neurogen Corporation dated
May 31, 1994 in Branford,
Connecticut

2 That the above documents duly prove the following:

2.1 That NEUROGEN CORPORATION

is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws of Delaware

2.2 That the domicile of said Corporation/Company is
35 Northeast Industrial Road, Branford,
Connecticut, United States of America.

2.3. That the purpose of the present Power
of Attorney is granted for the purposes set forth in the
mentioned Corporation/Company.

2.4 That Mr (Messrs.) Harry H. Penner Jr.

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney

City Branford
State Connecticut
This 28th day of Sept 19 98

Jeffrey M. Gb

____ Notario Público ____ Notary Public

My Commission Expires April 30, 2000

* Documents must be identified with date and origin.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)

NEUROGEN CORPORATION

of/domiciliado (s) en 35 Northeast Industrial
Road, Branford, Connecticut, United States
of America,

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929, GONZALO PERDOMO, tpa. 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso o ambos, declararan su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

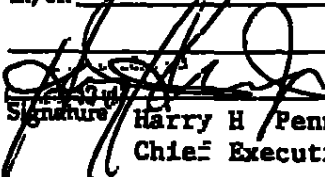
Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualquier autoridad o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante los tribunales administrativos, contencioso-administrativos, judiciales (como los tribunales de arbitramento) y ante los tribunales de los siguientes asuntos: a) Obtención, renovación, de invención, modelos de utilidad y diseños industriales, registro de marcas de fábrica, colectivas defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, emblemas vegetales y denominaciones de origen, su renovación, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos, b) Acciones de competencia desleal, protección de consumidores, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan suscribir este mandato, transcribir, conciliar admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929, GONZALO PERDOMO, tpa. 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates in the order of their appointment as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, both of them, second. In such cases, the principal representative or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks collective defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin, its renewal assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights, b) Actions of unfair competition, protection to the consumer oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

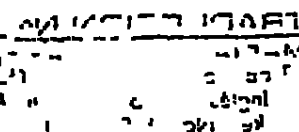
Given and signed this/Dado y firmado hoy 28 Sept. 1998

in/en


Signature

Harry H. Penner, Jr.
Chief Executive Officer

Firma


Firma

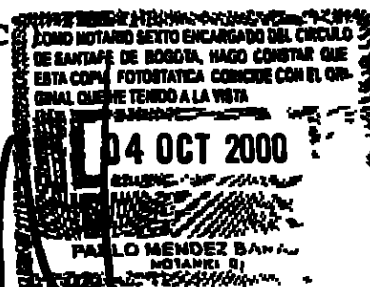
TRADUCCIÓN OFICIAL No 01 12/98 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia por Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual NEUROGEN CORPORATION otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ y GERMAN CAVELIER) Dado y firmado el 28 de septiembre de 1998 (Firma ilegible), Harry H Penner, Jr , Presidente Ejecutivo

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en inglés y español referente a la existencia legal de NEUROGEN CORPORATION expedido en la ciudad de Branford, Estado de Connecticut, el 28 de septiembre de 1998 (Firma ilegible), Notario Público (Sello notarial en tinta) Mi comisión expira el 30 de abril del 2003 (Sello en relieve) JACQUELINE M GILMORE, Notario Público, Connecticut (Sello parcial del Consulado de Colombia en Washington D C

ESTADO DE CONNECTICUT
SECRETARÍA DE ESTADO

Yo, MILES RAPAPORT, Secretario del Estado de Connecticut y Custodio del sello del mismo, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE JACQUELINE M GILMORE fue debidamente nombrada y comisionada como NOTARIO PÚBLICO en y para el Estado de Connecticut por el término 23 de abril de 1998 a 30 de abril del 2003,



y que sus actos y declaraciones en calidad de tal merecen plena fe y crédito en los tribunales de justicia y fuera de ellos
 EN FE DE LO CUAL he firmado y estampado el Gran Sello del Estado de Connecticut, en Hartford, el 2 de octubre de 1998 (Firma) Miles S Rapaport, Secretario de Estado (Sello de oblea dorado del Estado de Connecticut)

No 9900156-5

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

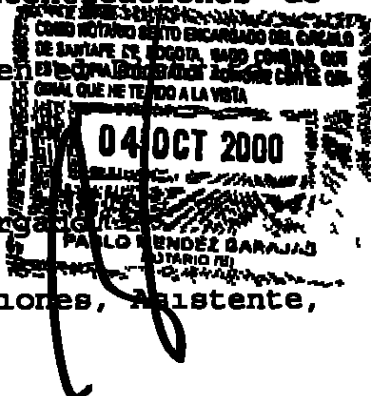
DEPARTAMENTO DE ESTADO

A todos a quienes los presentes llegaren, Salud

Certifico que el documento adjunto se encuentra bajo el Sello del Estado de Connecticut y que dicho sello merece plena fe y crédito*

En fe de lo cual, yo, Strobe Talbott, Secretario de Estado Encargado, he hecho imponer el sello del Departamento de Estado y suscribir mi nombre por el Funcionario de Autenticaciones de dicho Departamento, en la ciudad de Washington, en Columbia, hoy 7 de octubre de 1998

(Firma) Strobe Talbott, Secretario de Estado Encargado
 Por (Firma ilegible), Funcionario de Autenticaciones, Asistente, Departamento de Estado



*El departamento no asume responsabilidad por el contenido del documento adjunto

Este certificado no es válido si sufre alguna eliminación o alteración

(Sello impreso del Departamento de Estado)

(Sello del Consulado de Colombia en Washington)

(En español) Certificación de la firma que antecede expedida por el Consulado de Colombia en Washington, D C el día 7 de octubre de 1998, bajo el No 2730 Firmado por SANDRA L GALVIS PINZON, Vicecónsul Pagados impuestos de timbre y derechos consulares (Sello consular en tinta)

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No 199920 del 1 de diciembre de 1998, firmado por el Jefe de Legalizaciones

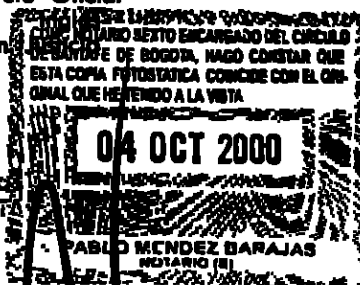
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación

COLO 10611-801-003-7

Id 30

Dlc 4/98

Maria E Martelo
TRADUCCION No 0112/98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español
Res. No. 2879 Min



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 DEC - 7 PM 2 08

JEFE DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

342091
UNA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE PRESENTA
AS FI, CUYO ES MUY BUENO



Nota

Los folios

597 Tarjeta archivo propietarios
598 " " temático,

fueron retirados para archivo

Noviembre 23, 2000

547
597

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No.SOLICITUD	(51) INT.CL. <i>C 07 D 521/000</i>
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN	(71) SOLICITANTE NEUROGEN CORPORATION
(30) PRIORIDAD	SI
(31) No.DE SOLICITUD	60/202.749 60/212.449 60/221.787 60/224.036
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN	8 V 2000 - 16 VI 2000 31 VII 2000 9 VIII 2000
(33) PAÍS	US
	2) INVENTOR(ES) 1 Andrew THURKAUF 2 George MAYNARD 3 Xiao shu HE (*)
	4) APODERADO EMILIO FERRERO

(54) TÍTULO **MODULADORES RECEPTORES C5a DE PEQUEÑAS MOLÉCULAS DE ELEVADA AFINIDAD**

(57) RESUMEN

(*) 4 He ZHAO, 5 John PETERSON, 6 Xiaoyan ZHANG, 7 Robert OHLIGER

REIVINDICACIÓN

- 1 Una molécula que contiene carbono
 - (i) Que tiene una masa molecular de 700 amu.
 - (ii) Que es no peptídica, y
 - (iii) Que exhibe actividad antagonista C5a o actividad agonista inversa C5a con un EC₅₀ de menos de 500 nM en un ensayo de quimotaxis de leucocitos intermediada por C5a

Nota. FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD



598

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

N°T : 000176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA 60,187
FECHA SEPTIEMBRE 25 DE 2000Radicación 00000303 00000000 Folios: 603
Fecha (AÑO) 2000 11-03 17:20:44
Tramite : C-2 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Expedientes 22 DIVISION DE ASISTENCIA EMPRESARIAL

***** CONSIGNACION *****

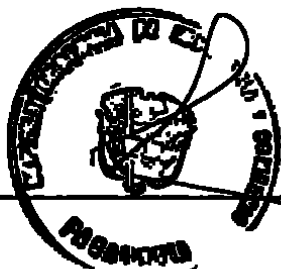
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº PAGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050 00110-6	2794131	10,278,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608,000 00
		TOTAL	\$ 608,000 00

SON SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Cob 10611-801-0060

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
e-mail Info@slc.gov.co
Santa Fe de Bogota, D C, Colombia



600

Industria y Comercio

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA**EXPEDIENTE 00-85303**

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a)

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344, literal g) del art. 4 del Decreto 117/94)

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒] NO ☐] EXTEMPORANEAMENTE ☐] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París

SI ☐] NO ☒] NO APLICABLE ☐] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional

SI ☐] NO ☒] NO APLICABLE ☐] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París, Concepto 5 de enero de 1999 SIC)

SI ☐] NO ☒] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud

SI ☐] NO ☒] Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐] NO ☒] Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente

Bogotá, D C , 15 de Noviembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO
202022

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D C , Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1952
00 085.303
A61K 31/495 // 31/4164

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art 8, Art 13-a)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a)
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art 13-e)
 SI ☐ NO ☒ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art 13-b)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art 13-c)
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art 14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980)
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones
 SI ☒ NO ☒ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS (SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s))

Santa Fe de Bogotá, D C ,
Noviembre 23, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007



694
602

Industria y Comercio

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES DEPENDENCIA

EXPEDIENTE 00-85303

AUTO 4071

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de la forma

ARTICULO TERCERO Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D C , a los _____

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ELIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D C ,

13 0 13 2000

notificado por anotación en estado de esta misma fecha

ENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

ENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D C , Colombia