

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-154098-A-00000-0000

Fecha: 2013-01-10 14:59:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 20

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 10-154098-A

54. TÍTULO DERIVADOS DE
PIRAZOLCARBOXANILIDA SUSTITUIDOS
ESPECÍFICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SHIONOGI & CO. LTD.

DOMICILIO OSAKA 541-0045, JAPON

74. APODERADO Dr. MARGARITA CASTELLANOS
ABONDANO

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-154098-00000-0000

o de radicación

Fecha: 2010-12-07 14:29:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

FORMULARIO UNIC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

ENTRAD/



No. 10-154098-A-00000-0000

Fecha: 2013-01-10 14:59:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 20

S

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

2) SOLICITANTE (71)

Nombre: SHIONOGI & CO., LTD.

Dirección: 1-8, Doshomachi 3-chome
Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-0045
JAPON

Domicilio: Osaka - JAPON

Lugar de Constitución: JAPON

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número ☐ Cual ☐

3) REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 7560770 Fax: 7550158

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐
Cual ☐Número 39'779.654 TPA 70.819

4) INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

5) PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/JP2009/060696Fecha 11/06/2009

Publicación Internacional No.

WO 2009/151098 A1Fecha 17/12/2009

6) Título (54)

DERIVADOS HETEROCICLICOS QUE CONTIENEN AZUFRE QUE TIENEN ACTIVIDAD
INHIBITORIA DE LA BETA SECRETASA

7) Clasificación Internacional (51)

C07D 417/12, C07D 417/10, C07D 417/14, A61K 31/4439, A61K 31/497, A61K 31/541,
A61P 25/28, A61P 43/00

8) Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

JP

13/06/2008

2008-154990

JP

22/10/2008

2008-271689

JP

22/04/2009

2009-103616

9) Comprobantes de pago Nos.

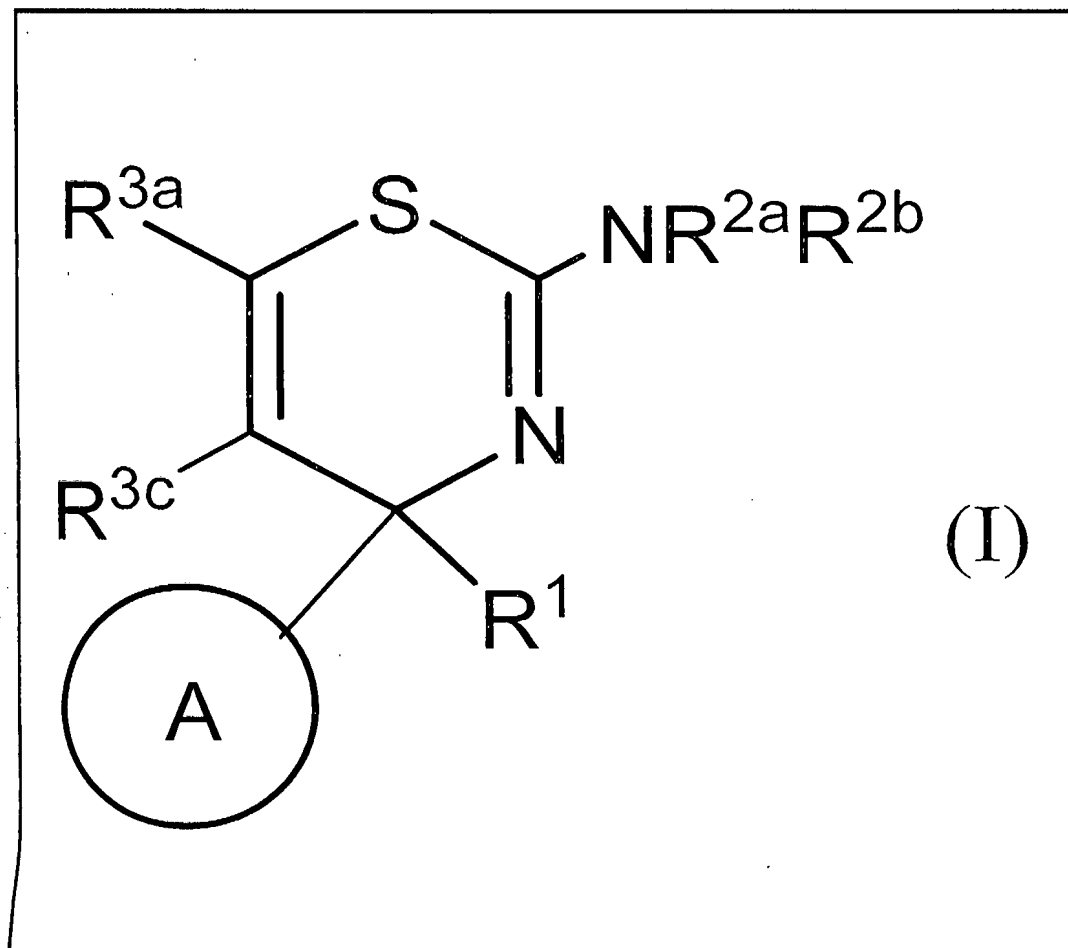
10-101,425 y 10-101,432Fecha Noviembre 29 de 2010

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

PI02-F06 (2008-06-09)

- 2
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

07 SEP 2010

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb - P2101

PI02-F06 (2008-06-09)

ANEXO # 1 INVENTORES

1. **AKIHIRO HORI**
c/o Shionogi & Co., Ltd.
12-4, Sagisu 5-chome
Fukushima-ku, Osaka-shi
Osaka 553-0002
JAPON
2. **SHUJI YONEZAWA**
c/o Shionogi & Co., Ltd. Shionogi Innovation Center for Drug
Discovery, North 21, West 11
Kita-ku, Sapporo-shi
Hokkaido 001-0021
JAPON
3. **CHIAKI FUJIKOSHI**
c/o Shionogi & Co., Ltd.
12-4, Sagisu 5-chome
Fukushima-ku, Osaka-shi
Osaka 553-0002
JAPON
4. **SAE MATSUMOTO**
c/o Shionogi & Co., Ltd.
12-4, Sagisu 5-chome
Fukushima-ku, Osaka-shi
Osaka 553-0002
JAPON
5. **YUUJI KOORIYAMA**
c/o Shionogi & Co., Ltd.
12-4, Sagisu 5-chome
Fukushima-ku, Osaka-shi
Osaka 553-0002
JAPON
6. **TATSUHIKO UENO**
c/o Shionogi & Co., Ltd.
12-4, Sagisu 5-chome
Fukushima-ku, Osaka-shi
Osaka 553-0002
JAPON
7. **TERUKAZU KATO**
c/o Shionogi & Co., Ltd.
12-4, Sagisu 5-chome
Fukushima-ku, Osaka-shi
Osaka 553-0002
JAPON

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

SHIONOGI & CO., LTD.

Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/Pais de constitución	Dirección del titular	Ciudad
JAPON	1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi	Osaka 541-0045
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Apellidos y Nombre

39.779.654 de Bogotá

Documento de Identificación

70.819 de C.S.J.

T.P. No.

Dirección del representante		Ciudad	
Calle 94 A No. 7 A - 09		Bogotá	
Dirección electrónica		No. Fax	Número telefónico
info@castellanosyco.co		7 550158	7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo general _____

4. Datos del trámite

CONVERSION	
Expediente	_____
De:	_____
A:	_____

DIVISION	
Expediente	10.154.098
No. de Divisional	1

FUSION	
Expediente	_____
De:	_____
A:	_____

5. Comprobante de Pago No. 12-136762 Fecha Diciembre 11, 2012

6. Anexos

- ☒ Comprobantes de pago de la tasa de la solicitud y de las reivindicaciones adicionales
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☒ Texto de la descripción y reivindicaciones de la solicitud divisional

7. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Nombre y Apellidos

Margarita Castellanos
Firma

39.779.654 de Bogotá
C.C.

70.819 C.S.J.
T.P.

P2720

28 DIC. 2012

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 136762
		Bogotá D.C., Diciembre 11 de 2012 - 14:58:17

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO					NI 800.174.641
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325136722	11/12/2012	13.795.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-154098-A-00000-0000

Fecha: 2013-01-10 14:59:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 20

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.stc.gov.co e-mail: info@stc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Diciembre 11 de 2012 - 14:58:20

13

PODER

El (los) suscrito (s) en representación de
Shionogi & Co., Ltd.

domiciliado (s) en 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045 JAPON

nombra(n) por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o**
MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá - Colombia para _____

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen; depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- b) Para la obtención de Registros Sanitarios; c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba determinados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 18 de Octubre del 2002

en Osaka, JAPON

Por Shionogi & Co., Ltd.
Motozo SHIONO - Presidente

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned Shionogi & Co., Ltd.

of 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045 JAPAN

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A.** and/or **MARGARITA CASTELLANOS A.** attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09 Bogotá - COLOMBIA to _____

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, specially those, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following :

- a) Obtention of patents, models and designs; registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of commercial names and ensings; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rigths; b) For de obtention of Sanitary Registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rigths; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court.

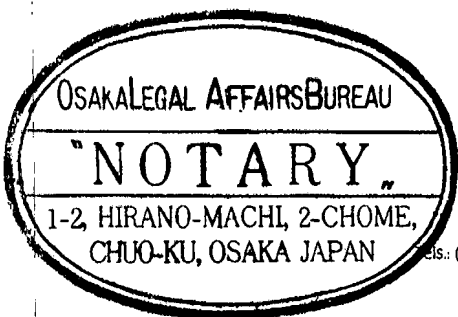
Given and signed this 18th day of October, 2002

in Osaka, JAPAN

By Motozo SHIONO, President
Shionogi & Co., Ltd.

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

Motozo Shiono



ALVARO CASTELLANOS M.&CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia.

Tels.: (571) 610 7420 / 60 / 80 - Fax. (571) 610 0706 - e-mail acastell@impsat.net.co



8

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by Isao ABE
3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of Isao ABE, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. **OCT. 21. 2002**

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. **03188**

9. Seal/stamp:



10. Signature:

Takeshi SATO

Takeshi SATO

For the Minister for Foreign Affairs

15

公証人

登簿番号平成14年第

820

号



嘱託人 塩野義製薬株式会社

代表取締役 塩野元三 は、代理人

平田麻子を通じ当公証人の面前で、別紙編綴

の証書にある上記嘱託人の署名は同嘱託人が

したものであることを自認する旨陳述した。

上記の会社は日本国大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号に所在し日本の法律に基づいて設立された会社であり塩野元三は同会社の代表取締役である。

よってこれを認証する。

公証人阿部功役場において。

平成14年10月18日

大阪市中心区平野町2丁目1番2号(沢の鶴ビル内)

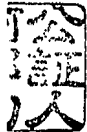
大阪法務局所属

公証人

阿部



大阪法務局所属 公証人役場



10

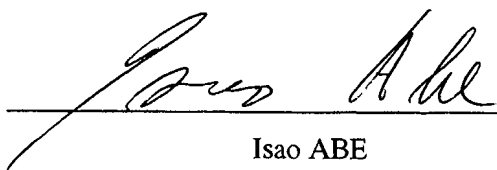
(TRANSLATION)

Registered No. **820** /2002

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Motozo SHIONO, President of SHIONOGI & CO., LTD., a corporation existing under the laws of Japan and residing at 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan, who has been authorized to grant Power of Attorney, has stated by his agent, Asako HIRATA, in my presence that said Motozo SHIONO acknowledged himself to have signed the Power of Attorney attached hereto.

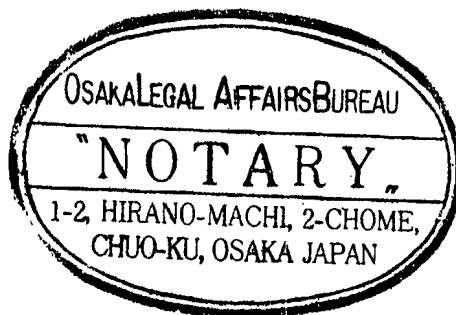
At the office of Isao ABE, Osaka, Japan
On this 18th day of October, 2002



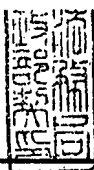
Isao ABE

NOTARY

Osaka Legal Affairs Bureau
1-2, Hirano- Machi, 2-Chome,
Chuo- ku, Osaka Japan



17



総第 2596 号



証 明

大阪法務局所属公証人

阿 部 功

平成 14年 10月 18日付

平成 14年 登簿 第 820 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 14年 10月 21日

平成 年 月 日

大阪法務局長 小 池 信 行



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 02.10.21

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

-----TRADUCCION OFICIAL No. 02-1101-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el
sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de
Minjusticia, al igual que la presente.-----

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que Motozo SHIONO, Presidente de
SHIONIGI & CO., LTD. una sociedad existente bajo las leyes del Japón y
residente en 1-8, Doshomachi3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón, quien ha
sido autorizado para otorgar Poder, ha manifestado por medio de su
agente, Asako HIRATA, en mi presencia que dicho Motozo SHIONO
reconoció él mismo haber firmado el Poder adjunto al presente.

En la oficina de isao ABE, Osaka, Japón

Hoy día 18 de Octubre de 2002

(fdo) ilegible

Isao ABE

NOTARIO

Oficina De Asuntos Legales de Osaka

1-2, Hirano- machi, 2-Chome,

Chuo-ku, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO

1-2, Hirano-Machi, 2-chome,

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

13

Chuo-ku, Osaka, Japón

CERTIFICADO

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido
impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y
que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 02.10.21

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokyo

APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961).

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por Isao ABE

3. actuando en su carácter de Notario Público de la Oficina de Asuntos
Legales de Osaka

4. lleva el sello de Isao ABE, Notario Público

Certificado

5. en Osaka

6. El 21 de Octubre de 2002

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 03188

9. Sello:

10: Firma

(fdo) T. Sato

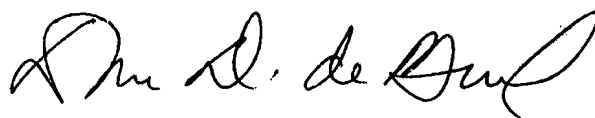
DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/08 Y 01141/97 - MINJUSTICIA
RES. DE COLOMBIA

Takeshi SATO

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

Es traducción fiel y completa, a la cual me remito,

Bogotá, Noviembre 13, 2002



DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

15

72

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Donna M. M.

027608

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 NOV 15 A 10:12

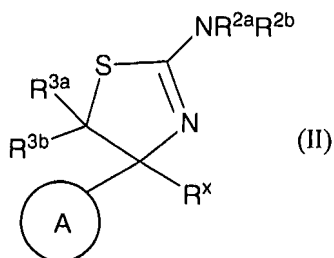
Rob
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (II):

[Fórmula química 2]



En donde R^x es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

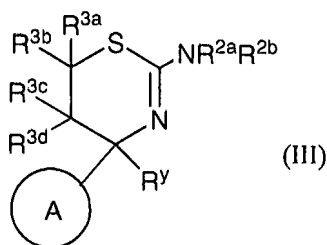
R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, heteroarilo alquilo más bajo opcionalmente sustituido, aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, ciano, alcóxicaebonilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoil opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido y

el anillo A, R^{2a} y R^{2b} son como se definieron en la reivindicación 1,

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

2. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (III):

[Fórmula química 3]



En donde R^y es halógeno alquilo más bajo;

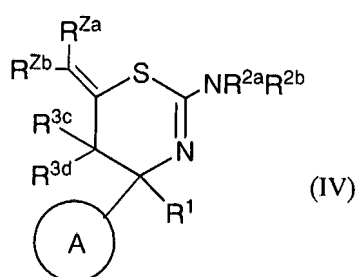
R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alcoxi más bajo opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, ciano, alcoxicarbonilo más bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; y

El anillo A, R^{2a} , y R^{2b} son como se definieron en la reivindicación 1,

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este

3. Un compuesto representado por la fórmula (IV):

[Fórmula química 4]



En donde R^{Za} y R^{Zb} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo más bajo opcionalmente sustituido o tomados juntos con un átomo de carbono al cual ellos se unen para formar un carbociclo; y

El anillo A, R^1 , R^{2a} , y R^{2b} son como se definieron en la reivindicación 1, y R^{3c} y R^{3d} son como se definieron en la reivindicación 3,

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 es alquilo de un número de carbonos de 1 a 3, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^x cicloalquilo

opcionalmente sustituido, fenil opcionalmente sustituido un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

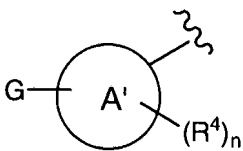
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1o 5, en donde R^{3a} y R^{3b} son ambos hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son todos hidrógeno, su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el anillo A es

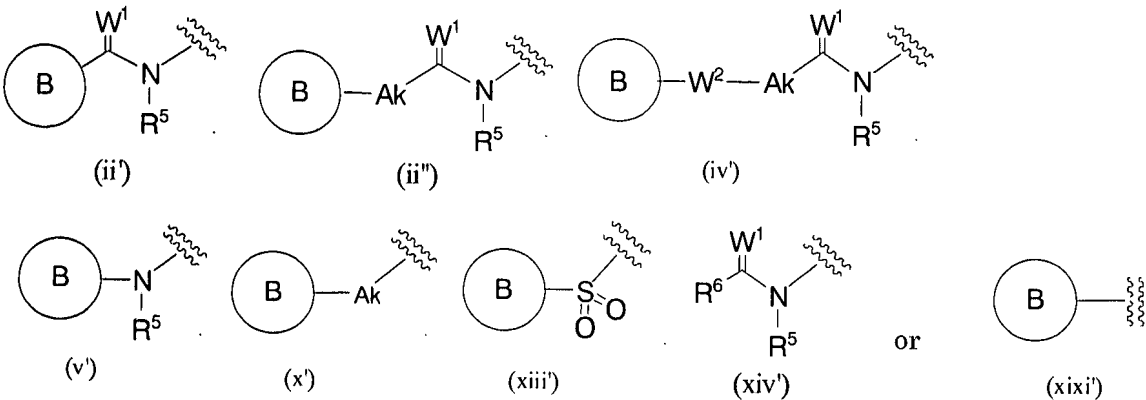
[Fórmula química 5]



En donde el anillo A' es un grupo carbocíclico o un grupo hetrocíclico;

G es

[Fórmula química 6]



En done R^5 es hidrógeno, alquilo o acilo más bajo;

R^6 es alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, o alquinilo más bajo opcionalmente sustituido;

W^1 es O o S;

W^2 es O, S o NR^5 ;

A_k es alquileo más bajo opcionalmente sustituido, alquenileo más bajo opcionalmente sustituido, o alquinileo más bajo opcionalmente sustituido; el anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^4 es cada uno independientemente halógeno, hidróxi, mercapto, halógeno alquilo más bajo, alquilo más bajo, alcóxi más bajo, amino opcionalmente sustituido, o alquiltio más bajo, y n es un entero de 0 a 2;

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

[0173]

El efecto del presente compuesto se confirmó por los siguientes ejemplos ensayos.

Ejemplos.

Ejemplo de Ensayo 1 Ensayo de inhibición de actividad de β secretasa.

48.5 μ l de la solución del péptido sustrato (Biotín-XSEVNLDAEFRHDSGC-Eu:

X= ϵ -ácido amino-n-caprónico, Eu=criptato de europio se añadió a cada pozo de una placa en la mitad del área de 96 pozos (una placa negra: Corning Incorporated), y después de la adición de 0.5 μ L de la muestra de ensayo disuelta en (N-N'-dimetilformaldehído) y 1 μ l de BACE-1 humano recombinante (R&D Systems), la mezcla de reacción se incubó a 30°C durante 3 horas. El péptido sustrato se sintetizó por reacción de Criptato TBPCOOH mono SMP (CIS bio international) con Biotin- XSEVNLDAEFRHDSGC (Peptide Institute, Inc.). Las concentraciones finales del péptido sustrato y de BACE-1 humano recombinante se ajustaron a 18nM y 7.4nM respectivamente y la reacción se llevó a cabo en amortiguador de acetato de sodio (acetato de sodio 50 mM, pH 5.0, 0.008% de Triton X-10).

Después de la incubación para la reacción se disolvieron 50 μ l de 8.0 μ g/ml de Streptavidina-XL665 (CIS bio international) en amortiguador de fosfato (150mM K₂HPO₄-KH₂PO₄, pH 7.0 0.008% de Triton X-100, 0.8M KF) se adicionó en cada pozo y se dejó en reposo a 30°C x 1 hora. Después, se midió la intensidad de la fluorescencia (longitud de onda de excitación:320nm, longitud de onda de medición:620nm y 665nm) usando un contador Wallac 1420 de multietiqueta (Perkin Elmer Life Sciences). La actividad enzimática se determinó de la razón de conteo de cada longitud de onda (10.000 x conteo 665/conteo 620) y se calculó la concentración inhibitoria de 50% contra la actividad enzimática. Los valores de IC₅₀ de los compuestos ensayados se indican en la tabla 21.

[0174]

[Tabla 21]

Compuesto No.	IC ₅₀ (μ M)	Compuesto No.	IC ₅₀ (μ M)
2	0.514	58	0.186
3	0.966	59	0.019
16	0.010	60	0.243
20	0.095	61	0.169

21	0.019	63	0.435
22	0.572	66	0.296
23	5.280	70	0.036
24	0.054	72	0.250
33	0.073	73	0.234
35	0.096	75	0.697
38	0.304	76	0.062
39	0.097	79	0.024
44	2.130	81	0.007
46	0.611	99	0.014
47	0.091	101	0.022
48	0.273	102	0.036
51	0.016	104	0.063
53	0.076	106	0.102
56	0.352		

Los siguientes compuestos mostraron el valor IC₅₀ para 1µM o menos por un ensayo similar.

Los compuestos 1, 4, 5, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 45, 49, 50, 52, 54, 55, 57, 74, 77, 78, 80, 84, 85, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 103, 105, 107, y 108.

[0175]

Ejemplo de Ensayo 2. Efecto en descenso sobre β amiloide en cerebro de ratas. El compuesto ensayado se suspendió en metilcelulosa 0.5%, la concentración final se ajustó a 2 mg/mL, y ésta se administró oralmente a ratas machos Srg:SD (de 7 a 9 semanas de edad) a razón de 10 mg/kg. En un grupo de control vehículo, solamente se administró metilcelulosa 0.5%, y se llevó a cabo un ensayo de administración entre 3 a 8 animales por grupo. Se aisló el cerebro 3 horas después de la administración, se aisló un hemisferio cerebral, y se midió el peso de cada éste, el hemisferio fue rápidamente congelado en nitrógeno líquido, y almacenado a -80°C hasta la fecha de la extracción. El hemisferio cerebral congelado se transfirió a un homogenizador manufacturado por Teflon (marca registrada) con enfriamiento por hielo, se añadió 5 veces el volumen del peso de la extracción amortiguadora (que contiene 1% de CHAPS(β -(3-

cloroamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato}}, 20 mM Tris-HCl (pH 8.0), 150 mM de NaCl, inhibidor completo de proteasa (Roche), y el movimiento ascendente y descendente se repitió, y este se homogenizó para solubilizar durante 2 minutos. La suspensión se transfirió a un tubo de centrifuga, y se le permitió reposar en hielo durante 3 horas o más y, después de esto se centrifuga a 100,000 x g y 4°C durante 20 minutos. Después de la centrifugación, el sobrenadante se transfirió a una placa ELISA (producto No. 27730, Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.) para medir β amiloide 1-40. La medida de ELISA se llevó a cabo de acuerdo con la instrucción anexa. El efecto del descenso se calculó como una razón comparada del nivel del β amiloide 1-40 del cerebro con el grupo de vehículo control de cada ensayo.

El presente compuesto mostró efecto extremadamente excelente en el ensayo, y mostró que el compuesto tiene alta actividad inhibitoria para β amiloide intracerebral.

[0176]

Ejemplo de Ensayo 3 Ensayo MBI para CYP3A4 fluorescente

El ensayo MBI para CYP3A4 fluorescente es un ensayo de mejoramiento de la investigación de la inhibición de CYP3A4 de un compuesto por una reacción de metabolismo, y el ensayo se lleva a cabo usando, como la enzima CYP3A4 expresada en *Escherichia coli* y empleando, como un índice, una reacción en la que 7-benziloxitrifluorometilchmarin (7-BFC) se debenciliza por la enzima CYP3A4 para producir el metabolito, 7-hidroxitrifluorometilchmarin (HFC) que emite luz fluorescente.

Las condiciones de reacción son como siguen : sustrato, 5.6 μ mol/L de 7-BFC; tiempo de pre-reacción, de 0 o 30 minutos; tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 25°C (temperatura ambiente); contenido de CYP3A4 (expresado en *Escherichia coli*), en pre-reacción 62.5 pmol/mL, en reacción 6.25 pmol/mL (a 10 veces la dilución); concentración de la droga de ensayo, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 μ mol/L (seis puntos).

La enzima en un amortiguador K-Pi (pH 7.4) y una solución de ensayo de la droga como una solución de pre-reacción se agregaron a una placa de 96 pozos

a la composición de la pre-reacción, una parte de ella se transfirió a otra placa de 96 pozos de tal manera que se diluyó 1/10 por un sustrato en un amortiguador K-Pi, NADPH se agregó como un co-factor para iniciar una reacción como un índice (sin pre- incubación) y, después de un tiempo predeterminado de la reacción se agregó, acetonitrilo/0.5 mol/L. se agregó Tris (trishidroxiaminometano) = 4/1 para detener la reacción. Además, se agregó NADPH a la solución de pre- incubación restante para iniciar la pre-incubación (con pre-incubación) y, después de un tiempo predeterminado de pre-incubación, una parte se transfirió a otra placa así que se diluyó 1/10 con un sustrato y un amortiguador K-Pi para iniciar una reacción como un índice. Después de un tiempo predeterminado de la reacción, se agregó acetonitrilo /0.5 mol/L, Tris (trishidroxiaminometano) = 4/1 para detener la reacción. Para la placa sobre la cual cada reacción índice se ha llevado a cabo, se midió un valor de fluorescencia de 7-HFC que es un metabolito, con un lector de placa fluorescente. (Ex = 420 nm, Em = 535 nm). La adición de solamente DMSO .que es el solvente que disuelve la droga para el sistema de reacción se adoptó como control (100%), el (%) de actividad residual se calculó para cada concentración de la droga ensayada agregada como la solución, y se calculó el IC₅₀ por estimación inversa por un modelo logístico utilizando una concentración y una tasa de inhibición. Cuando hay una diferencia entre los valores IC₅₀ de 5 µM o más, ésta se define como (+) y, cuando la diferencia es 3 µM o menos, ésta se definió como (-).

(Resultado)

Compuesto 99: (-)

Compuesto 108 (-)

[0177]

Ejemplo de Ensayo 4. Ensayo de inhibición de CYP

Utilizando un conjunto de microsomas hepáticos humanos disponible comercialmente, y empleando, como marcadores, O-deetilación 7-etoxiresorufin (CYP1A2), metil-hidroxilación tolbutamida (CYP2C9), 4'-hidroxilación mefenitoina (CYP2C19), O-demetilación dextrometorfan (CYP2D6), y hidroxilación terfenidina como reacciones típicas del metabolismo de sustrato de 5 formas principales de enzimas CYP humanas (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), se evaluó un grado inhibitorio para cada cantidad de producción de metabolito mediante un compuesto de ensayo.

Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, 0.5 $\mu\text{mol/L}$ de etoxiresorufin (CYP1A2), 100 $\mu\text{mol/L}$ de tolbutamida (CYP2C9), 50 $\mu\text{mol/L}$ de S-mefenitoina (CYP2C19), 5 $\mu\text{mol/L}$ de dextrometorfan (CYP2D6), 1 $\mu\text{mol/L}$ de terfenadina (CYP3A4); tiempo de reacción 15 minutos; temperatura de reacción, 37°C; enzima, conjunto de microsomas hepáticos humanos 0.2 mg proteína/mL; concentración de la droga en el ensayo, 1, 5, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$ (cuatro puntos).

Cada cinco clases de sustratos, los microsomas hepáticos humanos, o una droga de ensayo en 50 mM de amortiguador de Hepes se agregó como solución de reacción a una placa de 96 pozos en la composición como se describió anteriormente, se agregaron NADPHs, un cofactor para iniciar las reacciones del metabolismo como marcadores y, después de la incubación a 37°C durante 15 minutos, se agregó una solución de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v) para detener la reacción. Después de la centrifugación a 3000 rpm durante 15 minutos, se cuantificó resorufin (metabolito CYP1A2) en el sobrenadante por medio del contador multietiqueta fluorescente, y se cuantificaron por LC/MS/MS hidróxido de tributamida (metabolito CYP2CP), mefenitoina 4' hidroxido (metabolito CYP2C19), dextrometorfan (metabolito CYP2D6), y terfenadina alcohol (metabolito CYP3A4).

La adición al sistema de reacción de solamente DMSO como solvente de disolución de la droga se adoptó como un control (100%), el % de actividad residual se calculó para cada concentración de la droga de ensayo agregada como la solución y el IC_{50} se calculó por estimación inversa por un modelo logístico usando una concentración y una tasa de inhibición.

(Resultado)

Compuesto No.35: cinco clases > 20 μM

Compuesto No.63: cinco clases > 20 μM

Compuesto No.68: cinco clases > 20 μM

Compuesto No.104: cinco clases > 20 μM

Compuesto No.106: cinco clases > 20 μM

[0178]

Ejemplo de Ensayo 5. Ensayo de Solubilidad.

Una serie de diluciones duplicadas (12 puntos) de una solución 10 mM de

un compuesto de ensayo en DMSO se agregó a un medio (JP-I, JP-II) (2%), y se evaluó la solubilidad en 3 etapas (alta; > 40 μ M, Media; 3-40 μ M, baja < 3 μ M) a partir de la turbidez después de 4 horas (información de la cristalización) .

(Resultado)

Compuesto No.2: alta (JP-I)

Compuesto No.9: alta (JP-I)

Compuesto No.23: alta (JP-I)

Compuesto No.32: alta (JP-I)

Compuesto No.60: alta (JP-I)

Compuesto No.70: alta (JP-I)

[0179]

Ejemplo de Ensayo 6

Ensayo de Estabilidad del Metabolismo.

Utilizando un conjunto de microsomas hepáticos humanos disponible comercialmente, el compuesto a ensayar se hizo reaccionar durante un tiempo constante, la tasa residual se calculó comparando una muestra que reaccionó y una muestra que no reaccionó, por lo tanto, se evaluó el grado de metabolismo en el hígado.

Se llevó a cabo una reacción (reacción oxidativa) a 37°C durante 0 minutos o 30 minutos en presencia de 1 mmol/L de NADPH en 0.2 mL de un amortiguador (50 mmol/L de Tris-HCl pH 7.4, 150 mmol/L de cloruro de potasio, 10 mmol/L de cloruro de magnesio) que contiene 0.5 mg de proteína/mL de microsomas de hígado humano. Después de la reacción, se agregaron, 50 μ L de la solución de reacción a 100 μ L de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v), se mezcló y centrifugó a 3000 rpm por 15 minutos. El compuesto de ensayo se cuantificó en el sobrenadante por LC/MS/MS, y se calculó la cantidad residual del compuesto de ensayo después de la reacción, dejando una cantidad de compuesto que es 100% en 0 minutos.

(Resultado)

Compuesto No.38: 95%

Compuesto No.70: 94%

Compuesto No.212: 95%

Compuesto No.213: 98%

[0180]

Ejemplo de Ensayo. Ensayo hERG.

Con el propósito de evaluar el riesgo de la prolongación del intervalo QT de un electrocardiograma, los efectos sobre el retardo de la corriente K^+ rectificadas (I_{Kr}), que juega un papel importante en el proceso de repolarización ventricular, se estudió utilizando células HEK293 que expresan el gen humano éter-a-go-go relacionado con el canal (hERG).

Después que una célula se mantuvo en un potencial de membrana de -80 mV por el método patch clamp de célula total usando un sistema automático de patch clamp (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.), Se registró el I_{Kr} inducido por la despolarización por la estimulación del pulso a +50 mV por 2 segundos y además, la repolarización por la estimulación del pulso a -50 mV por 2 segundos. Después de que la corriente generada se estabilizó. se aplicó una solución extracelular (NaCl: 137 mmol/L, KCl: 4 mmol/L, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$: 1.8 mmol/L, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$: 1 mmol/L, glucosa: 10 mmol/L, HEPES ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico): 10 mmol/L, pH=7.4) en la cual el compuesto de ensayo se ha disuelto en una concentración objetivo a la célula en la condición de temperatura ambiente durante 10 minutos. Del registro de I_{Kr} , se midió un valor absoluto de la cola de la corriente pico basado en el valor de corriente en el potencial de membrana en reposo usando un software de análisis (DataXpress ver.1, Molecular Devices Corporation). Además, se calculó el % de inhibición relativo a la cola de la corriente del pico antes de la aplicación de la sustancia de ensayo, y comparada con el grupo vehículo aplicado (0.1% solución de dimetil sulfóxido) para evaluar la influencia de la sustancia de ensayo sobre el I_{Kr} .

(Resultado)

Compuesto 92: 7.9%

Compuesto 102: 2.3%

[0181]

Ejemplo de Ensayo 8

Ensayo FAT

Se inoculó cada 20 μL de *Salmonella typhimurium* (cepas TA98 y TA100) almacenado en congelación, en 10 mL de medio nutritivo líquido (2.5% caldo nutritivo Oxoid No.2), y los cultivos se inocularon a 37°C con agitación por 10 horas. 9 mL del cultivo TA98 se centrifugaron ($2000 \times g$, 10 minutos) para eliminar el medio, y las bacterias se suspenden en 9 mL de Micro F amortiguador de (K_2HPO_4 : 3.5 g/L, KH_2PO_4 : 1 g/L, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$: 1 g/L, citrato trisódico dihidratado: 0.25 g/L, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 0.1 g/L), y la suspensión se agregó a 110 mL de medio de exposición (Micro F amortiguador que contiene Biotina: 8 $\mu\text{g/mL}$, histidina: 0.2 $\mu\text{g/mL}$, glucosa: 8 mg/mL). se adicionaron 3.16 mL del cultivo TA100 a 120 mL de medio de exposición para preparar la solución de ensayo bacterial. Se mezclan 588 μL de la solución bacterial de ensayo (o solución mezclada de 498 μL de solución de ensayo bacterial y 90 μL de la mezcla S9 en el caso con el sistema de activación metabólica) con cada una de 12 μL de la siguiente solución : solución en DMSO de la sustancia de ensayo (8 niveles de dosis desde la máxima dosis 50 mg/mL a razón de dos veces); el DMSO como control negativo; 50 $\mu\text{g/mL}$ de solución de 4-nitroquinolino-1-óxido en DMSO como control positivo para TA98 sin activación del sistema metabólico; 0.25 $\mu\text{g/mL}$ de solución de 2-(fúril)-3-(5-nitro-2-fúril)acrilamida en DMSO como control positivo para TA100 sin activación del sistema metabólico ; 40 $\mu\text{g/mL}$ de solución de 2-aminoantraceno en DMSO como control positivo para TA98 con activación del sistema metabólico; o 20 $\mu\text{g/mL}$ de solución de 2-aminoantraceno en DMSO como control positivo para TA100 con activación del sistema metabólico. 12 μL de la solución y 588 μL de la solución de ensayo bacterial (una solución mezcla de 498 μL de la solución de ensayo bacterial y 90 μL de mezcla de S9 con la condición de activación metabólica) se mezclaron e incubaron a 37°C con agitación durante 90 minutos. 460 μL de la solución bacterial expuestos a la sustancia de ensayo se mezclaron con 2300 μL del medio indicador (Micro F amortiguador que contiene biotina: 8 $\mu\text{g/mL}$, histidina: 0.2 $\mu\text{g/mL}$, glucosa: 8 mg/mL, púrpura de Bromo Cresol : 37.5 $\mu\text{g/mL}$), cada 50 μL se dispensaron en los 48 pozos por dosis en las placas de micropozos, y se sometieron a cultivo estacionario a 37°C por 3 días. Un pozo que contiene las bacterias, las cuales obtuvieron la habilidad de proliferación por mutación en el gen que codifica la aminoácido (histidina) sintetasa, cambia el color de púrpura a amarillo debido al cambio de pH. Se contó el número de pozos amarillos entre el total de los 48 pozos por dosis, y se evaluó la mutagenicidad por comparación con

el grupo de control negativo. (-) significa que la mutagenicidad es negativa y (+) significa positiva.

[0182]

Ejemplo de Preparación 1

Un gránulo que contiene los siguientes ingredientes se produce.

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

El compuesto representado por la fórmula (1), y la lactosa se pasan através de un tamiz de 60 mesh. El almidón de maíz se pasa a través de un tamiz de 120 mesh. Esto se mezcla con un mezclador tipo V. Al polvo mezclado se le agrega una solución acuosa de HPC-L (hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad), Esta se amasa, se granula (granulación por extrusión, diámetro del poro de 0.5 a 1 mm), y se seca. El resultado es un gránulo seco que pasa a través de un tamiz de vibración (12/60 mesh) para obtener un gránulo.

[0183]

Ejemplo de Preparación 2

Un gránulo para llenar una cápsula que contiene los siguientes ingredientes se produce.

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

El compuesto representado por la fórmula (I), y lactosa se pasaron a través de un tamiz de 60 mesh. El almidón de maíz se pasó a través de un tamiz de 120 mesh. Estos se mezclaron y se agregó solución de HPC-L al polvo mezclado, éste se amasa, se granula y se seca. El gránulo seco resultante se ajusta en el tamaño, y 150 mg de éste relleno se ponen en una cápsula dura de gelatina No.4

[0184]

Ejemplo de Preparación 3

Una tableta que contiene los siguientes ingredientes se produce.

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

El compuesto representado por la fórmula (I), lactosa, celulosa microcristalina y CMC-Na (sal sódica de carboximetilcelulosa) se pasa a través de un tamiz de 60 mesh, y se mezcla. Se mezcla estearato de magnesio con el polvo mezclado para obtener una mezcla de polvo para tabletear. La mezcla de polvo presente se comprime directamente para obtener una tableta de 150 mg.

[0185]

Ejemplo de Preparación 4

Los siguientes ingredientes se calentaron, se mezclaron, y se esterilizaron para obtener un inyectable.

Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	3 mg
	Surfactante no-iónico	15 mg
	Agua purificada para Inyección	1 ml

[Aplicabilidad Industrial]

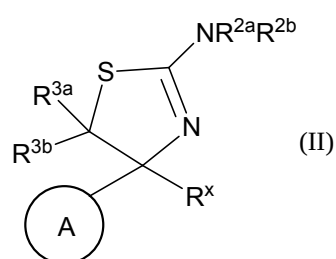
[0186]

El presente compuesto puede ser un medicamento útil como agente para tratar enfermedades inducidas por la producción, secreción y/o deposición de la proteína β amiloide.

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (II):

[Fórmula química 2]



En donde R^x es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

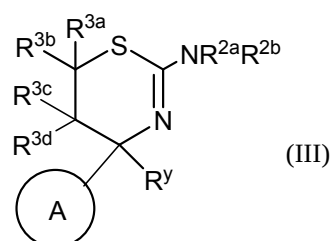
R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alqueno más bajo opcionalmente sustituido, alquino más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, heteroarilo alquilo más bajo opcionalmente sustituido, aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, ciano, alcóxicaebonilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoil opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido y

el anillo A, R^{2a} y R^{2b} son como se definieron en la reivindicación 1,

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

2. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (III):

[Fórmula química 3]



En donde R^y es halógeno alquilo más bajo;

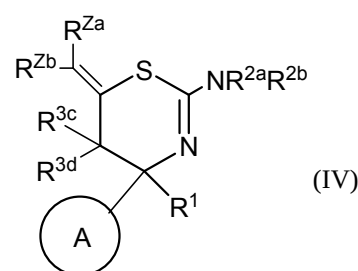
R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alcoxi más bajo opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, ciano, alcoxycarbonilo más bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; y

El anillo A, R^{2a} , y R^{2b} son como se definieron en la reivindicación 1,

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este

3. Un compuesto representado por la fórmula (IV):

[Fórmula química 4]



En donde R^{Za} y R^{Zb} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo más bajo opcionalmente sustituido o tomados juntos con un átomo de carbono al cual ellos se unen para formar un carbociclo; y

El anillo A, R^1 , R^{2a} , y R^{2b} son como se definieron en la reivindicación 1, y R^{3c} y R^{3d} son como se definieron en la reivindicación 3,

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 es alquilo de un número de carbonos de 1 a 3, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^x cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenil opcionalmente sustituido un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno, o su sal aceptable

farmacéuticamente; o un solvato de este.

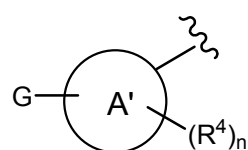
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 5, en donde R^{3a} y R^{3b} son ambos hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son todos hidrógeno, su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el anillo A es

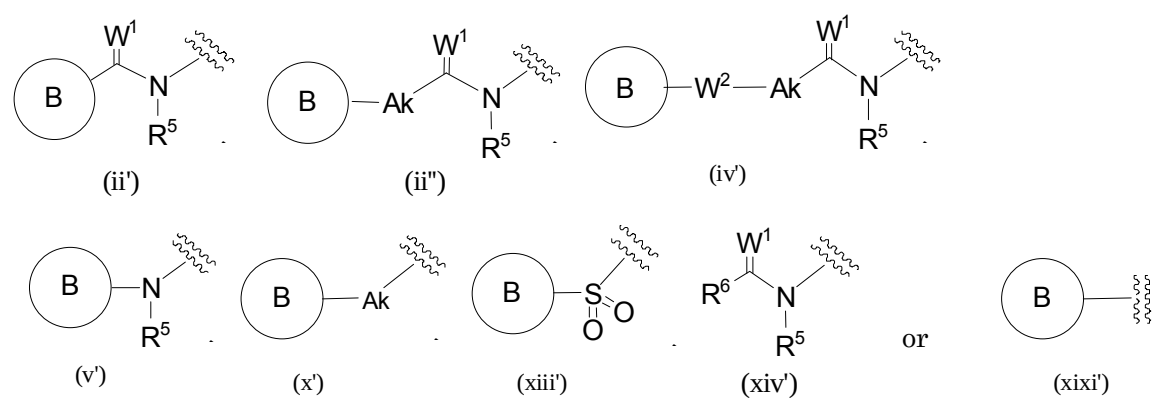
[Fórmula química 5]



En donde el anillo A' es un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico;

G es

[Fórmula química 6]



En donde R^5 es hidrógeno, alquilo o acilo más bajo;

R^6 es alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, o alquinilo más bajo opcionalmente sustituido;

W^1 es O o S;

W^2 es O, S o NR^5 ;

Ak es alquileo más bajo opcionalmente sustituido, alquenileo más bajo opcionalmente sustituido, o alquinileo más bajo opcionalmente sustituido; el anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

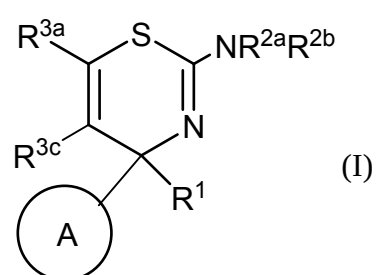
R⁴ es cada uno independientemente halógeno, hidróxi, mercapto, halógeno alquilo más bajo, alquilo más bajo, alcóxi más bajo, amino opcionalmente sustituido, o alquiltio más bajo, y n es un entero de 0 a 2;

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

RESUMEN

El siguiente compuesto se proporciona como un agente para tratar una enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de proteína amiloide β amiloide, por ejemplo.

Un compuesto representado por la fórmula (I):



En donde el anillo A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

R^1 es alquilo más bajo opcionalmente sustituido o similares,

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo más bajo opcionalmente sustituido o los similares,

R^{3a} y R^{3c} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido o similares,

O una sal aceptable farmacéuticamente de estos, o un solvato de éstos.

DESCRIPCIÓN

DERIVADOS HETEROCÍCLICOS QUE CONTIENEN AZUFRE QUE TIENEN ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA BETA SECRETASA

[Campo Técnico]

[0001]

La presente invención se relaciona con un compuesto que tiene actividad inhibitoria de la producción β amiloide, y su uso como un agente para tratar enfermedades inducidas por la producción, secreción y/o deposición de la proteína β amiloide.

[Antecedentes del Arte]

[0002]

En el cerebro de pacientes con Alzheimer, se ha observado ampliamente el péptido compuesto por cerca de 40 residuos de aminoácidos tal como se llama a la proteína β amiloide, que se acumula para formar manchas insolubles (manchas seniles) por fuera de las células nerviosas. Esto refiere que estas manchas seniles matan las células nerviosas para causar la enfermedad de Alzheimer, de tal manera que los agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer, tales como agentes de descomposición de la proteína β amiloide y la vacuna amiloide, están en investigación.

La secretasa es una enzima que degrada una proteína llamada proteína precursora de la β amiloide (APP) en las células y que produce proteína β amiloide. La enzima que controla la producción del extremo N de la proteína β amiloide se conoce como β secretasa (enzima 1 que degrada a la APP en el sitio beta, BACE-1). Se piensa que la inhibición de esta enzima conduce a la reducción de la proteína β amiloide y que el agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer se creará debido a la inhibición.

La literatura 1 de Patente describe los compuestos que son similares a aquellos de la presente invención, y los compuestos que NO tienen actividad inhibitoria de la enzima sintasa y se usan para la demencia.

Las literaturas 2 a 5 de Patentes y las literaturas 1 y 2 de no patentes describen los compuestos que son similares a aquellos de la presente invención, y que son útiles como agentes hipertensivos, morfina como analgésico, tranquilizantes, intermediarios para medicamentos, antagonista NPY₅, analgésico, o los similares, respectivamente.

Las literaturas de Patente 6 a 24 son conocidas como inhibidores β -secretasa, sin embargo, todos los compuestos en estas literaturas tienen estructuras diferentes de las de la presente invención.

[Literaturas del arte previo]

[Literaturas de Patente]

[0003]

[Literatura 1 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 96/014842

[Literatura 2 de Patente] Patente US 3235551

[Literatura 3 de Patente] Patente US 3227713

[Literatura 4 de Patente] Solicitud JP Publicación JP09-067355

[Literatura 5 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2005/111031

[Literatura 6 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 02/96897

[Literatura 7 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 04/043916

[Literatura 8 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2005/058311

[Literatura 9 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2005/097767

[Literatura 10 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2006/041404

[0004]

[Literatura 11 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2006/041405

[Literatura 12 de Patente] Patente US Publicación 2007/0004786

[Literatura 13 de Patente] Patente US Publicación 2007/0004730

[Literatura 14 de Patente] Patente US Publicación 2007/27199

[Literatura 15 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2007/049532

[Literatura 16 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2007/146225

[Literatura 17 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2007/114771

[Literatura 18 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2007/073284

[Literatura 19 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2007/058583

[Literatura 20 de Patente] I Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2007/058580

[Literatura 21 de Patente]] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2006/138217

[Literatura 22 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2006/138192

[Literatura 23 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2006/065277

[Literatura 24 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2005/058311

[Literatura 25 de Patente] Solicitud de Patente Internacional Publicación WO 2008/103351

[Literatura de no Patentes]

[0005]

[Literatura 1 de No-Patente] Journal of Heterocyclic Chemistry, 14, 717-723 (1977)

[Literatura 2de No-Patente] Journal of Organic Chemistry, 33, 8, 3126-3132 (1968)

[Literatura 3 de No-Patente] Journal of Medicinal Chemistry, 50, 24,5912-5925 (2007)

[Divulgación de la invención]

[Problemas a ser resueltos por la invención]

[0006]

La presente invención proporciona compuestos que tienen efectos que reducen la producción de la proteína β amiloide, especialmente actividad inhibitoria de la β secretasa, y que son útiles como un agente para el tratamiento de enfermedades inducidas por la producción, secreción y/o deposición de la proteína β amiloide.

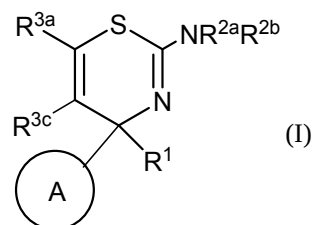
[Medios para resolver los problemas]

[0007]

La presente invención proporciona:

1) un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):

[Fórmula química 1]



En donde el anillo A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, ciano, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo más bajo opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido;

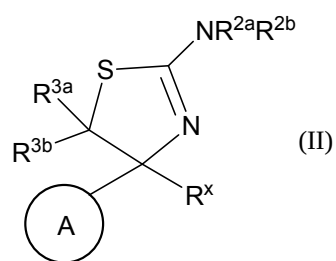
R^{3a} y R^{3c} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, alcoxicarbonilo mas bajo que tiene opcionalmente un sustituyente ciano, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^{3a} y R^{3c} tomados juntos pueden forma un anillo;

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de estos,

[0008]

2) un compuesto representado por la siguiente fórmula (II):

[Fórmula química 2]



En donde R^x es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, heteroarilo alquilo más bajo opcionalmente sustituido, aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, ciano, alcoxycarbonilo más bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

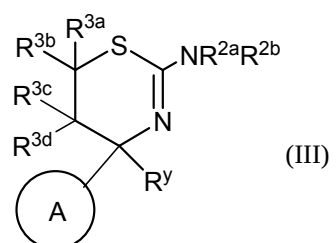
El anillo A, R^{2a} y R^{2b} son como se definieron anteriormente en 1);

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

[0009]

3) Un compuesto representado por la siguiente fórmula (III):

[Fórmula química 3]



En donde R^y es halógeno alquilo más bajo;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido,

alquilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alquilo más bajo opcionalmente sustituido, aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, heteroaril alcoxi más bajo opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, alcoxycarbonilo más bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; y

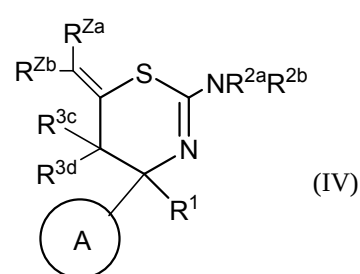
El anillo A, R^{2a} , y R^{2b} son como se definieron anteriormente en 1) o 2);

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

[0010]

4) un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV):

[Fórmula química 4]



En donde R^{Za} y R^{Zb} son cada uno independientemente alquilo más bajo opcionalmente sustituido, o tomados junto con un átomo de carbono al cual se unen forman un carbociclo;

El anillo A, R^{2a} , y R^{2b} son como se definieron anteriormente en 1);

Y R^{3c} y R^{3d} son como se definieron anteriormente en 3);

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

4') Un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV):

En donde R^{Za} y R^{Zb} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, o R^{Za} y R^{Zb} tomados junto con un átomo de carbono al cual se unen forman un carbociclo;

Y

El anillo A, R^{2a}, y R^{2b} son como se definieron anteriormente en 1);

Y R^{3c} y R^{3d} son como se definieron anteriormente en 3);

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

5) el compuesto de acuerdo con el anterior 1), en donde R^{3a} o R^{3c} es hidrógeno, O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este.

6) el compuesto de acuerdo con el anterior 1), en donde R^{3a} y R^{3c} son ambos hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

7) el compuesto de acuerdo con cualquiera de 1), 4), 5) y 6), en donde R¹ es alquilo de un número de carbonos de 1 a 3, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

8) el compuesto de acuerdo con el anterior 2), en donde R^x es cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

9) el compuesto de acuerdo con el anterior 2) u 8), en donde R^{3a} y R^{3b} son ambos hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

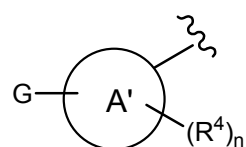
10) el compuesto de acuerdo con el anterior 3), en donde R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} todos son hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

11) el compuesto de acuerdo con el anterior 1) a 10), en donde R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

[0011]

12) el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 11), en donde el anillo A es

[Fórmula química 5]

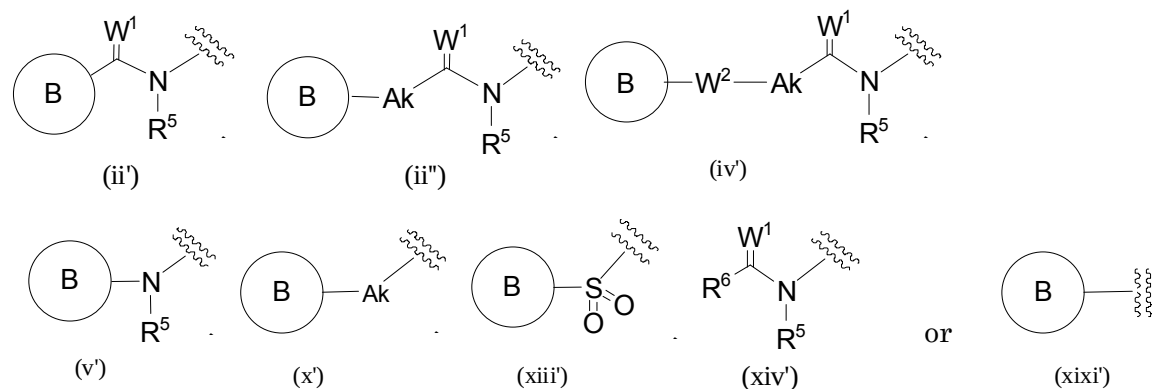


;

En donde el anillo A' es un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico;

G es

[Fórmula química 6]



En donde R^5 es hidrógeno, alquilo más bajo o acilo;

R^6 es alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, o alquinilo más bajo opcionalmente sustituido;

W^1 es O o S;

W^2 es O, S o NR^5 ;

Ak es alquilenos más bajo opcionalmente sustituido, alquenileno más bajo opcionalmente sustituido, o alquinileno más bajo opcionalmente sustituido;

El anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

Cada R^4 es independientemente halógeno, hidróxi, mercapto, halógeno alquilo más bajo, alquilo más bajo, alcóxi más bajo, amino opcionalmente sustituido o alquiltio más bajo, y n es un entero de 0 a 2;

O su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

[0012]

13) El compuesto de acuerdo con el anterior 12), en donde el anillo A' es fenilo o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

14) El compuesto de acuerdo con el anterior 12), en donde el anillo A' es un grupo heteromonocíclico aromático que contienen nitrógeno o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

15) El compuesto de acuerdo con el anterior 12), en donde el anillo A' es fenilo o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

16) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 12) a 15), en donde el anillo B es un grupo heteromonocíclico aromático que contiene nitrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

17) una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente efectivo, el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

18) una composición farmacéutica que tiene actividad inhibitoria de la β secretasa, que comprende, como un ingrediente efectivo, el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

19) un método para inhibir la actividad de la β secretasa, que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente,

20) el uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este, en la fabricación de un medicamento

para inhibir la actividad de la β secretasa,

21) el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este para usar en un método para inhibir la actividad de la β secretasa,

22) un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por la producción, secreción o deposición de la proteína β amiloide, que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

23) el uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inducida por la producción, secreción o deposición de la proteína β amiloide,

24) el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este, para uso en un método de tratamiento de la enfermedad inducida por la producción, secreción o deposición de la proteína β amiloide,

25) un método para tratar la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este,

26) el uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer,

27) el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 16), o su sal aceptable farmacéuticamente; o un solvato de este para uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

[Efecto de la invención]

[0013]

Los compuestos de la presente invención son útiles como un agente para el tratamiento de la enfermedad inducida por la producción, secreción o deposición de la proteína β amiloide (enfermedad de Alzheimer y similares).

[El mejor modo de llevar a cabo la invención]

[0014]

Como se usa en este documento, el "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Una parte del "halógeno alquilo más bajo", del "halógeno alcoxi más bajo", y del "halógeno alcoxycarbonilo más bajo" es la misma que la "halógeno" anterior.

El "alquilo más bajo" incluye alquilo lineal o ramificado de un número de átomos de carbono de 1 a 15, preferiblemente un número de carbonos de 1 a 10, más preferiblemente un número de carbonos 1 a 6, y aún más preferiblemente de un número de carbonos de 1 a 3, y los ejemplos incluyen metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, tert-butil, n-pentil, isopentil, neopentil, hexil, isohexil, n-heptil, isoheptil, n-octil, iso-octil, n-nonil, y n-decil.

[0015]

Una parte alquilo más bajo del "alcóxi más bajo", del "halógeno alquilo más bajo", del "hidróxi alquilo más bajo", del "halógeno alcoxi más bajo", del "hidróxi alcoxi más bajo", de "alcoxycarbonilo más bajo", del "halógeno alcoxycarbonilo más bajo", del "alcoxycarbonilo más bajo alquilo más bajo", del "alquil amino más bajo", del "alcóxi más bajo alquilo más bajo", del "hidroximino alquilo más bajo", del "alcoxi-imino más bajo alquilo más bajo", del "amino alquilo más bajo", del "alcóxi más bajo alcóxi más bajo", del "alcoxi más bajo alquenoilo más bajo", del "alcoxi más bajo alquenoiloxi más bajo", del

“alcoxicarbonilo más bajo alqueno más bajo”, del “alcoxi más bajo alqueno más bajo”, el “alcoxicarbonilo más bajo alqueno más bajo”, del “alquilcarbamoilo más bajo”, del “hidróxi alquilcarbamoil más bajo”, del “alcoxi-imino más bajo”, del “alquiltio más bajo”, del “alquilsulfonil más bajo”, del “alquilsulfonilo más bajo”, del “alquilsulfonilamino más bajo”, del “alquilsulfonil más bajo alquilamino más bajo”, del “alquilsulfonilimino más bajo”, del “alquilsulfinilamino más bajo”, del “alquilsulfinil más bajo alquilamino más bajo”, del “alquilsulfinilimino más bajo”, del “alquilsulfamoil más bajo”, del “alquilsulfinil más bajo”, del “carbociclil alquilo más bajo”, del “carbociclil alcoxi más bajo”, del “carbociclil alcoxicarbonilo más bajo”, del “carbociclil alquilamino más bajo”, del “carbociclil alquilcarbamoil más bajo”, del “cicloalquil alquilo más bajo”, del “cicloalquilo alcóxi más bajo”, del “cicloalquil alquilamino más bajo”, del “cicloalquil alcoxicarbonilo más bajo”, del “cicloalquil alquilcarbamoil más bajo”, del “aril alquilo más bajo”, del “aril alcoxi más bajo”, del “aril alquilamino más bajo”, del “aril alcoxicarbonilo más bajo”, del “aril alquilcarbamoil más bajo”, del “heterociclil alquilo más bajo”, del “heterociclil alcoxi más bajo”, del “heterociclil alquilamino más bajo”, del “heterociclil alcoxicarbonilo más bajo”, del “heterociclil alquilcarbamoil más bajo”, del “heteroaril alquilo más bajo”, y del “heteroaril alcoxi más bajo” es la misma que la anterior “alquilo más bajo”.

El “alquilo más bajo opcionalmente sustituido” puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente.

[0016]

Como se usa en este documento, el grupo α sustituyente es un grupo que consiste de de halógeno, hidróxi, alcoxi más bajo, halógeno más bajo, hidróxi alcóxi más bajo, alcóxi más bajo alcóxi más bajo, acil, aciloxi, carboxi, alcoxicarbonil más bajo, amino, acilamino, alquilamino más bajo, imino, hidróxi-imino, alcoxi-imino más bajo, alquiltio más bajo, carbamoilo, alquilcarbamoilo más bajo, hidróxi alquilcarbamoilo más bajo, sulfamoil, alquilsulfamoil más bajo, alquilsulfinil más bajo, alquilsulfonilamino más bajo, alquilsulfonil más bajo alquilamino, alquilsulfonilimino más bajo, alquilsulfinilaminmo más bajo, alquilsulfinil más bajo alquilamino más bajo, alquilsulfinilimino más bajo, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico en donde el carbociclo y el heterociclo pueden estar sustituidos cada uno con halógeno y/o hidróxi.

Ejemplos de los sustituyentes del “alcoxi más bajo opcionalmente sustituido”, del “alcoxicarbonilo más bajo opcionalmente sustituido”, y del “alquiltio opcionalmente sustituido” incluyen uno o más grupos seleccionados de los sustituyentes anteriores del grupo α sustituyente.

Ejemplos de una implementación preferida del “halógeno alquilo más bajo” incluyen trifluoro metil, fluoro metil, y triclorometil.

El “alquilideno más bajo” incluye un grupo divalente del anterior “alquilo más bajo”, y los ejemplos incluyen metilideno, etilideno, propilideno, isopropilideno, butilideno, pentilideno, y hexilideno.

[0017]

El “alquenilo más bajo” incluye alquenilo lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 15, preferiblemente un número de carbonos de 2 a 10, más preferiblemente un número de carbonos de 2 a 6, más preferiblemente un número de carbonos de 2 a 4, que tiene uno o más dobles enlaces en una posición opcional. Los ejemplos incluyen vinil, alil, propenil, isopropenil, butenil, isobutenil, prenil, butadienil, pentenil, isopentenil, pentadienil, hexenil, isohexenil, hexadienil, heptenil, octenil, nonenil, decenil, undecenil, dodecenil, tridecenil, tetradecenil y pentadecenil.

El “alquinilo más bajo” incluye alquinilos lineales o ramificados de un número de carbonos de 2 a 10, preferiblemente un número de carbonos de 2 a 8, más preferiblemente un número de carbonos de 3 a 6, que tienen un o más triples enlaces en una posición opcional. Los ejemplos incluyen etinil, propinil, butinil, pentinil, hexinil, heptinil, octinil, noninil, y decinil. Estos además pueden tener un doble enlace adicional en una posición opcional.

Ejemplos de los sustituyentes del “alquenilo opcionalmente sustituido” y del “alquinilo más bajo opcionalmente sustituido” incluyen uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes anteriores del grupo α sustituyente. Una parte del alquenilo más bajo del “hidróxi alquenilo más bajo”, del “alcóxi más bajo alquenilo más bajo”, del “alcóxi más bajo carbonil alquenil más bajo”, del “carbociclil alquenil más bajo”, del “alqueniloxi más bajo”, del “alcóxi más bajo alqueniloxi más bajo”, el “alqueniltio más

bajo”, y del “alquenilamino más bajo” es la misma que la anterior “alquenilo más bajo”.

Una parte del alquinilo más bajo del “hidróxi alquinil más bajo”, del “alcóxi más bajo alquinilo más bajo”, del “alcoxycarbonilo más bajo alquinilo más bajo”, del “carbociclicil alquinil más bajo”, del “alquiniloxi más bajo”, del “alcóxi más bajo alquiniloxi más bajo”, del “alquiniltio más bajo”, y del “alquinilamino más bajo” es la misma que la anterior “alquinil más bajo”.

[0018]

Ejemplos del sustituyente del “amino opcionalmente sustituido” y del “carbamoilo opcionalmente sustituido” incluyen 1 a 2 sustituyentes seleccionados de alquilo más bajo, acilo, hidróxi, alcóxi más bajo, alcoxycarbonilo más bajo, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico.

El “acilo” incluye acilo alifático, carbociclicilcarbonilo y heterociclicilcarbonilo de un número de carbonos de 1 a 10. Los ejemplos incluyen formil, acetil, propionil, butiril, isobutil, valeril, pivaloil, hexanoil, acriloil, propioil, metacriloil, crotonoil, benzoil, ciclohexanocarbonil, piridinocarbonil, furancarbonil, tiofenecarbonil, benzotiazolcarbonil, pirazinocarbonil, piperidinocarbonil, y tiomorfolino.

Una parte acilo del “acil amino” y del “aciloxi” es como se describió antes.

Ejemplos de los sustituyentes de “acilo opcionalmente sustituido” incluyen uno o más sustituyentes seleccionados del grupo α sustituyente. En adición, una parte anillo del carbociclicilcarbonil y del heterociclicilcarbonil puede estar sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo más bajo, un grupo α sustituyente, y alquilo más bajo sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente.

[0019]

El “grupo carbocíclico” incluye cicloalquil, cicloalquenil, aril y un grupo carbocíclico fusionado con un no aromático

El “cicloalquil” es un grupo carbocíclico de un número de carbonos de 3 a 10, preferiblemente un número de carbonos de 3 a 8, más preferiblemente de un número de carbonos de 4 a 8, y los ejemplos incluyen incluye ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclo-octil, ciclonoil, y ciclodecil.

Una parte cicloalquil del “cicloalquil alquilo más bajo”, del “cicloalcóxi”, del “cicloalcóxi alcóxi más bajo”, del “cicloalquiltio”, del “cicloalquilamio”, del “cicloalquil alquilamino más bajo”, del “cicloalquilsulfamoil”, del “cicloalquilsulfonil”, del “cicloalquilcarbamoil”, del “cicloalquil alquil carbamoil más bajo”, del “cicloalquil alcóxicarbonil más bajo”, y del “cicloalcóxicarbonil” es la misma que la anterior “cicloalquil”.

El “cicloalquenil” incluye el cicloalquilo que tiene uno o más dobles enlaces en una posición opcional en el anillo, y los ejemplos incluyen ciclopropenil, ciclobutenil, ciclopentenil, ciclohexenil, cicloheptenil, ciclo-octenil y ciclohexadienil.

El “arilo” incluye fenil, naftil, antril y fenantril, y el fenil es particularmente preferible.

El “grupo no aromático fusionado con carbocíclico” incluye un grupo no aromático en el que dos o más grupos cíclicos seleccionados del anterior “cicloalquil”, del anterior “cicloalquenil” y del anterior “arilo” se fusionan y los ejemplos incluyen indanil, indenil, tetrahidronaftil y fluorenil.

El “tomados junto con un átomo de carbono al que ellos están unidos para formar un carbociclo” se refiere a que los dos sustituyentes se toman juntos para formar el “cicloalquilo” o el “cicloalquenilo”.

[0020]

Una parte carbociclil del “carbocicliloxi”, del “carbociclil alquilo más bajo”, del “carbociclil alquenil más bajo”, del “carbociclil alquiniil más bajo”, del “carbociclil alcóxi más bajo”, del “carbociclil alcóxicarbonil más bajo”, del “carbociclitio”, del “carbociclil amino”, del “carbociclil alquilamino más bajo”, del “carbociclil carbonil”, del “carbociclil sulfamoil”, del “carbociclisulfonil”, del “carbociclilcarbamoil”, del “carbociclil alquilcarbamoil más bajo”, y del “carbociclioxicarbonil” es la misma que la anterior del “grupo carbocíclico”.

Una parte arilo del “aril alquilo más bajo”, del “ariloxi”, del “ariloxicarbonil”, del “ariloxicarboniloxi”, del “aril alcóxicarbonil más bajo”, del “ariltio”, del “arilamino”, del “aril alcóxi más bajo”, del “aril alquilamino más bajo”, del “arilsulfonil”, del “arilsulfoniloxi”, del “arilsulfiniil”, del “arilsulfamoil”, del “arilcarbamoil”, y del “aril alquilcarbamoil más bajo” es la misma que la “aril”.

[0021]

El “grupo heterocíclico” incluye un grupo heterocíclico que tiene uno o más heteroátomos opcionalmente seleccionados de O, S y N en un anillo, y los ejemplos incluyen heteroarilo de 5- a 6-miembros heteroaril tal como pirrolil, imidazolil, pirazolil, piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazolil, triazinil, tetrazolil, furil, tienil, isoxazolil, oxazolil, oxadiazolil, isotiazolil, tiazolil, y tiadiazolil;

Grupos heterocíclicos no aromáticos tales como dioxanil, tiranil, oxiranil, oxetanil, oxatioranil, azetidil, tianil, tiazolidinil, pirrolidinil, pirrolinil, imidazolidinil, imidazolinil, pyrazolidinil, pirazolinil, piperidil, piperazinil, morfolinil, morfolino, tiomorfolinil, tiomorfolino, dihidropiridil, tetrahidropiridil, tetrahidrofuril, tetrahidropiranil, dihidrotiazolil, tetrahidrotiazolil, tetrahidroisotiazolil, dihidrooxazinil, hexahidroazepinil, tetrahidrodiazepinil, y tetrahidropiridazinil;

[0022]

Grupos heterocíclicos dicíclicos fusionados tales como indolil, isoindolil, indazolil, indolidinyl, indolinil, isoindolinil, quinolil, isoquinolil, ciniolinil, ftalazinil, quinazolinil, naftiridinil, quinoxalinil, purinil, pteridinil, benzopiranil, benzimidazolil, benzotriazolil, benzisoxazolil, benzoxazolil, benzoxadiazolil, benzisotiazolil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzofuril, isobenzofuril, benzotienil, benzotriazolil, tienopiridil, tienopirrolil, tienopirazolil, tienopirazinil, furopirrolil, tienotienil, imidazopiridil, imidazopirazolil, pirazolopiridil, pirazolopirazinil, tiazolopiridil, pirazolopirimidinil, pirazolotrianidil, piridazolopiridil, triazolopiridil, imidazotiazolil, pirazinopiridadinil, quinazolinil, quinolil, isoquinolil, naftiridinil, dihidrotiazolopirimidinil, tetrahidroquinolil, tetrahidroisoquinolil, dihidrobenzofuril, dihidrobenzoxazinil, dihidrobenzimidazolil, tetrahidrobenzotienil, tetrahidrobenzofuril, benzodioxolil, benzodioxonil, cromanil, cromenil, octahidrocromenil, dihidrobenzodioxinil, dihidrobenzoxazinil, dihidrobenzodioxepinil, y dihidrotienodioxinil;

Grupos heterocíclicos tricíclico fusionados tales como carbazolil, acridinil, xantenil, fenotiadinil, fenoxatiinil, fenoxadinil, dibenzofuril, imidazoquinolil, y tetrahidrocarbazolil. Es preferible un heteroarilo de 5- a 6-miembros o un grupo heterocíclico no aromático.

[0023]

Una parte heterocíclicil del “heterociclicil alquilo más bajo”, del “heterocicliciloxi”, del

“heterociclilitio”, del “heterociclicarbonil”, del “heterociclil alcóxi más bajo”, del “heterocicilamino”, del “heterocicilcarbonilamino”, del “heterocicilsulfamoil”, del “heterocicilsulfonil”, del “heterocicilcarbamoil”, del “heterocicililoxicarbonil”, del “heterocicil alquilamino más bajo”, del “heterocicil alcoxicarbonilo más bajo” y del “heterocicil alquilcarbamoil más bajo” es la misma que la del “grupo heterocíclico”.

El “grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno” es un grupo que contiene por lo menos un nitrógeno entre el “grupo heterocíclico”, y ejemplos incluyen heteroarilos de 5- o 6-miembros tales como pirrolil, imidazolil, pirazolil, piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazolil, triazinil, tetrazolil, isoxazolil, oxazolil, oxadiazolil, isotiazolil, tiazolil, y tiadiazolil; grupos heterocíclicos dicíclico fusionados tales como indolil, isoindolil, indazolil, indolidinil, indolinil, isoindolinil, quinolil, isoquinolil, cinolinil, ftalazinil, quinazolinil, naftirdinil, quinoxalinil, purinil, pteridinil, benzopirasil, benzimidazolil, benzotriazolil, benzisoxazolil, benzoxazolil, benzoxadiazolil, benzisotiazolil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzotriazolil, imidazopiridil, pirazolopiridine, triazolopiridil, imidazotiazolil, pirazinopiridinil, quinazolinil, quinolil, isoquinolil, naftiridinil, dihidrobenzofuril, tetrahydroquinolil, tetrahydroisoquinolil, y dihidrobenzoxazina; grupos heterocíclicos tricíclico fusionados tales como carbazolil, acridinil, xantenil, y imidazoquinolil; pirrolidinil, pirrolinil, imidazolidinil, imidazolinil, pirazolidinil, pirazolinil, piperidil, piperazinil, morfolinil, morfolino, tiomorfolinil, tiomorfolino, dihidropiridil, dihidrobenzimidazolil, tetrahidropiridil, tetrahidrotiazolil, y tetrahydroisotiazolil.

Un enlace del “grupo heterocíclico” y del “grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno” puede estar situado en cualquier anillo.

El “grupo heteromonocíclico aromático que contiene nitrógeno” se refiere al grupo monocíclico entre el “grupo heterocíclico aromático que contienen nitrógeno”. Ejemplos incluyen heteroarilos de 5- a 6-miembros tales como pirrolil, imidazolil, pirazolil, piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazolil, triazinil, tetrazolil, isoxazolil, oxazolil, oxadiazolil, isotiazolil, tiazolil, y tiadiazolil.

Un enlace del “grupo heteromonocíclico aromático que contiene nitrógeno” puede estar situado sobre cualquier un átomo de carbono.

El “heteroarilo” incluye un grupo cíclico aromático entre el “grupo heterocíclico”.

Una parte heteroarilo del “heteroaril alquilo más bajo” y del “heteroaril alcóxi más bajo” es la misma.

[0024]

Ejemplos de los sustituyentes del “grupo carbocíclico opcionalmente sustituido” y de “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” en el anillo A, el anillo B y R^X incluyen:

Un grupo α sustituyente, preferiblemente, halógeno, hidróxi, acil, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo más bajo, carbamoil, amino, ciano, alquilamino más bajo y/o alquiltio más bajo, etc.,

El alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, hidroxí-imino y alcoxi-imino más bajo, aquí, el sustituyente es preferiblemente halógeno, hidróxi, alcóxi más bajo y/o alcoxycarbonilo más bajo etc.;

Amino alquilo más bajo sustituido con uno o más grupos seleccionados de un grupo α sustituyente; aquí, el sustituyente preferiblemente es acil, alquilo más bajo y/o alcóxi más bajo etc.;

Hidroxí-imino alquilo más bajo;

Alcoxi-imino más bajo alquilo más bajo;

alquenilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente, aquí, el sustituyente preferiblemente es alcoxycarbonilo más bajo, halógeno, y/o halógeno alcóxicarbonilo más bajo etc.;

Alquinilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente, aquí, el sustituyente preferiblemente es alcoxycarbonilo más bajo etc.;

Alcóxi más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente, aquí, el sustituyente preferiblemente es halógeno, carbamoil, alquilcarbamoil más bajo y/o hidróxi alquilcarbamoil más bajo etc.;

Alcóxi más bajo alcóxi más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

Alquenilóxi más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

de un grupo α sustituyente, aquí, el sustituyente preferiblemente es halógeno, hidróxi, amino y/o alquilamino más bajo etc.;

Alcóxi más bajo alqueniloxi más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

[0025]

Alquiniloxi más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente, aquí, el sustituyente preferiblemente es halógeno y/o hidróxi, etc.;

Alcóxi más bajo alquiniloxi más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

Alquiltio más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

Alqueniltio más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

Alquiniltio más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

Alquilamino más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

Alquenilamino más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

Alquinilamino más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

aminoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente y alquilideno más bajo;

acilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

alquilsulfonilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

alquilsulfinilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

alquilsulfamoilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente;

[0026]

Un grupo carbocíclico, e.g., cicloalquilo, arilo y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Carbociclil alquilo más bajo, e.g. cicloalquilo alquilo más bajo, arilo más bajo alquilo más bajo y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Heterociclil alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

carbociciloxi, e.g. cicloalcóxi, ariloxi y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo α sustituyente; azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Heterociciloxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Carbociclil alcóxi más bajo, e.g. cicloalquil alcóxi más bajo, arilo alcóxi más bajo y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

[0027]

Heterociclil alcóxi más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Carbociclil alcoxycarbonilo más bajo, e.g. cicloalquil alcoxycarbonil más bajo, arilo

alcoxicarbonilo más bajo y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Heterociclil alcoxicarbonilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Carbociciltio, e.g. cicloalquiltio, ariltio y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

heterociciltio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

carbocicilamino, e.g. cicloalquilamino, arilamino y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

heterocicilamino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

carbocicilil alquilamino más bajo, e.g. cicloalquil alquilamino más bajo, aril alquilamino más bajo y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

heterocicilil alquilamino más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

alquilsulfamoil más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente;

[0028]

Carbocicliilsulfamoil, e.g. cicloalquilsulfamoil, arilsulfamoil y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Heterocicliilsulfamoil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Carbocicliilsulfonil, e.g. cicloalquilsulfonil, arilsulfonil y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Heterocicliilsulfonil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Carbocicliilcarbamoil, e.g. cicloalquilcarbamoil, arilcarbamoil y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Heterocicliilcarbamoil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

carbocicliil alquilcarbamoil más bajo, e.g. cicloalquil alquilcarbamoil más bajo, aril alquilcarbamoil más bajo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Heterocicliil alquilcarbamoil más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

Carbocicliiloxicarbonil, e.g. cicloalcóxicarbonil, ariloxicarbonil y los similares, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;

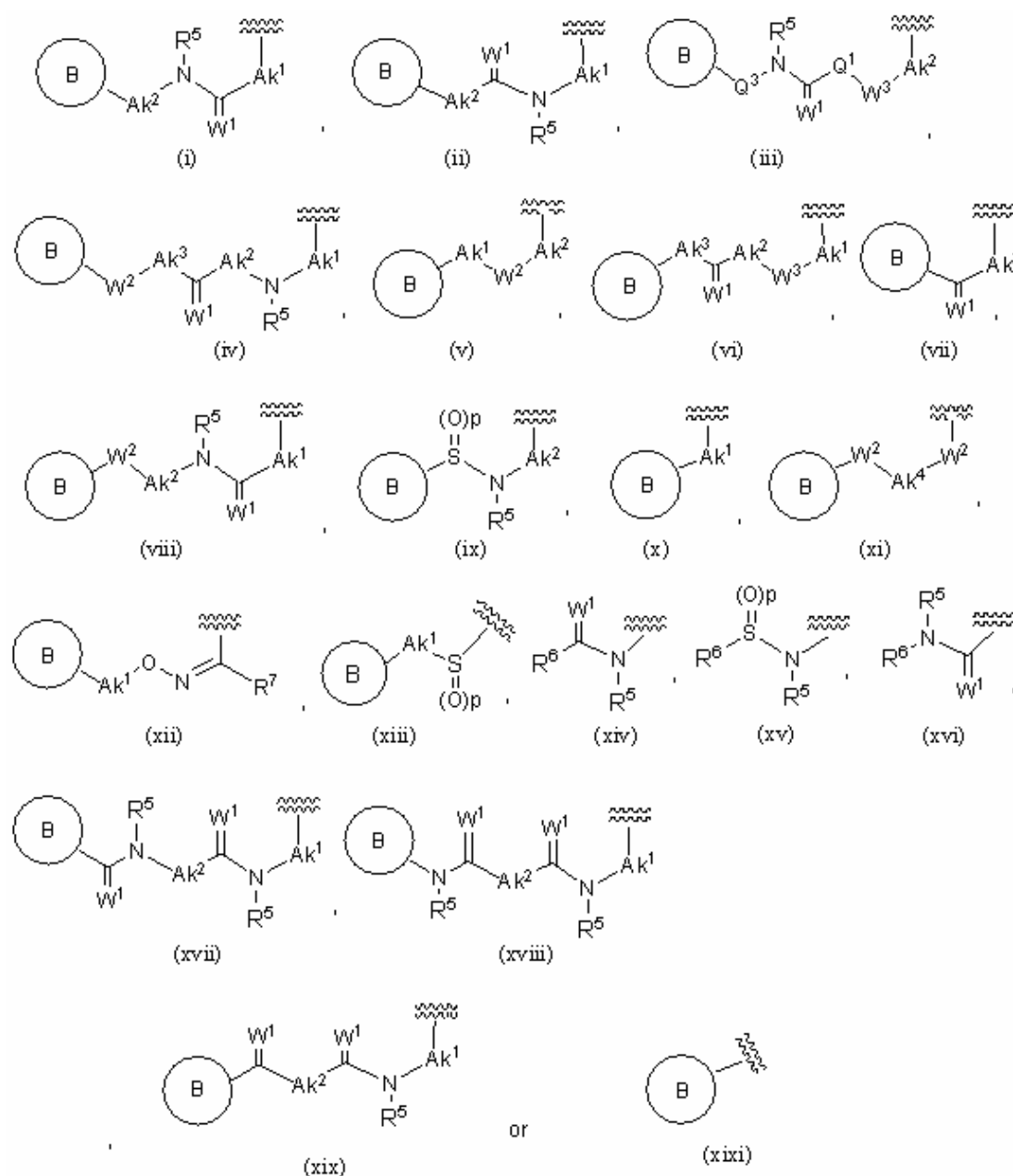
Heterocicliiloxicarbonil, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste de un grupo α sustituyente, azido, alquilo más bajo y halógeno alquilo más bajo;
 alquilenodioxo opcionalmente sustituido con un halógeno;
 oxo, y azido. El “Grupo carbocíclico opcionalmente sustituido” y el “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre ellos.

[0029]

Según otra implementación, el anillo A puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los siguientes sustituyentes:

[Fórmula química 7]



[0030]

En donde Ak^1 , Ak^2 y Ak^3 son cada uno independientemente un enlace, opcionalmente alquileo más bajo sustituido, alquenileno más bajo opcionalmente sustituido, alquinileno más bajo opcionalmente sustituido;

Ak^4 es opcionalmente alquileo más bajo opcionalmente sustituido, alquenileno más bajo opcionalmente sustituido o alquinileno más bajo opcionalmente sustituido,

W^1 y W^3 son cada uno independientemente O o S;

Cada W^2 es independientemente O, S o NR^5 ;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo más bajo, hidróxi alquilo más bajo, alcóxi más bajo alquilo más bajo, alcóxicarbonilo más bajo alquilo más bajo, carbociclil alquilo más bajo, alquenilo más bajo, hidróxi alquenilo más bajo, alcóxi más bajo alquenilo más bajo, alcóxicarbonilo más bajo alquenilo más bajo, carbociclil alquenilo más bajo, alquinilo más bajo, hidróxi alquinilo más bajo, alcóxi más bajo alquinilo más bajo, alcóxicarbonilo más bajo alquinilo más bajo, carbociclil alquinil más bajo o acilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo más bajo;

El anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

p es 1 o 2.

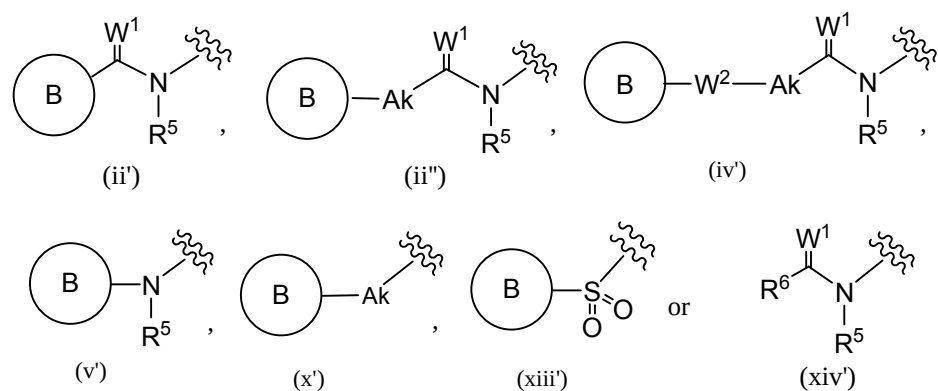
Cuando están presentes una pluralidad de W^1 s, una pluralidad de W^3 s, y una pluralidad de R^5 s, ellos pueden ser cada uno independientemente diferentes.

Un átomo de oxígeno en (xii) puede ubicarse en la posición cis o trans respecto del sustituyente R^7 .

[0031]

Entre los grupos mostrados en (i) a (xixi), están preferiblemente:

[Fórmula química 8]



En donde Ak es alquileo más bajo opcionalmente sustituido, alquenileo más bajo opcionalmente sustituido o alquinileo más bajo opcionalmente sustituido, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Como el sustituyente del anillo B, son preferibles uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente.

[0032]

En aquellos diferentes del anillo A, anillo B y R^x, ejemplos de los sustituyentes del “grupo carbocíclico opcionalmente sustituido”, del “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido”, del “aril alquilo más bajo opcionalmente sustituido”, del “aril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido”, del “heteroaril alquil más bajo opcionalmente sustituido”, del “heteroaril alcóxi más bajo opcionalmente sustituido”, del “cicloalquilo opcionalmente sustituido”, del “fenilo opcionalmente sustituido”, y del “grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno” incluyen alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, y uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente.

Ejemplos que se prefieren de R⁴ incluyen halógeno, alquilo más bajo, halógeno alquilo más bajo, alcóxi más bajo, y halógeno alcóxi más bajo.

[0033]

“Alquileo más bajo” incluye una cadena carbonada divalente lineal o ramificada de un número de carbonos de 1 a 10, preferiblemente un número de de carbono de 1 a 6, más preferiblemente un número de carbonos de 1 a 3. Ejemplos incluyen metileno, dimetileno, trimetileno, tetrametileno y metiltrimetileno.

Una parte alquileo más bajo del “alquilenodioxo más bajo” es la misma que la “alquileo más bajo”.

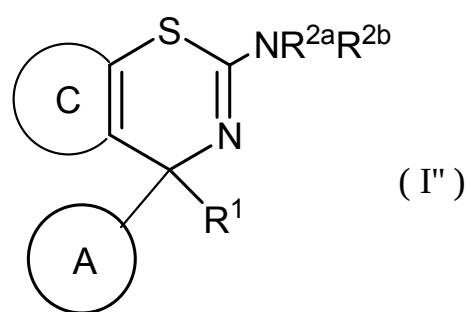
El “alqueno más bajo” incluye una cadena carbonada divalente lineal o ramificada de un número de carbonos de 2 a 10, preferiblemente a número de carbonos 2 a 6, más preferiblemente un número de carbonos de 2 a 4, que tiene un doble enlace en una posición opcional. Ejemplos incluyen vinilo, propeno, buteno, butadieno, metilpropeno, penteno y hexeno.

El “alquino más bajo” incluye una cadena carbonada divalente lineal o ramificada de un número de carbonos de 2 a 10, preferiblemente a número de carbonos de 2 a 6, más preferiblemente un número de carbonos de 2 a 4, que tiene un triple enlace en una posición opcional y además, opcionalmente tiene un doble enlace. Ejemplos incluyen etino, propino, butino, pentino y hexino.

Ejemplos de los sustituyentes del “alquileo más bajo opcionalmente sustituido”, del “alqueno más bajo opcionalmente sustituido”, y del “alquino más bajo opcionalmente sustituido” incluyen el grupo α sustituyente, preferiblemente halógeno e hidróxido.

En la fórmula (I), el “ R^{3a} y R^{3c} se pueden tomar juntos para formar un anillo” incluye la siguiente fórmula (I’):

[Fórmula química 9]



En donde el anillo C es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y los otros símbolos se definen como en la fórmula (I), y ejemplos de una implementación preferida de anillo C incluyen benceno, piridina, pirimidina, ciclohexeno, tetrahidropiridina, y dihidropirano.

[0034]

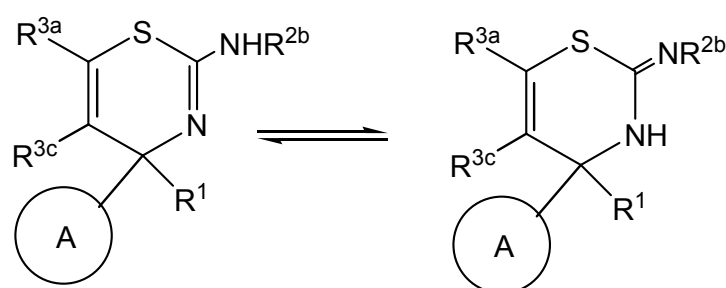
En la presente especificación, el “solvato” incluye, por ejemplo, un solvato con solvente orgánico, y un hidrato. Cuando se forma un hidrato, se puede coordinar un número arbitrario de moléculas de agua.

El compuesto representado por la fórmula (I) incluye una sal aceptable farmacéuticamente. Ejemplos incluyen las sales de metales alcalinos, tales como litio, sodio, o potasio; de metales alcalino térreos tales como magnesio o calcio; amonio; bases orgánicas; y aminoácidos; o sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico, bromhídrico, fosfórico o ácido yodhídrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenesulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico. Particularmente, es preferible el ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido tartárico o ácido metanosulfónico. Estas sales se pueden formar por los métodos ordinarios.

[0035]

En adición, el compuesto representado por la formula (I) no está limitado al isómero específico, sino que incluye todos los posibles isómeros, tales como isómeros cetó-enólicos, isómeros imina-enamina, diastereoisómeros, isómeros ópticos e isómeros de rotación; y racemato. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (I) en la que R^{2a} es hidrógeno incluye los siguientes tautómeros.

[Fórmula química 10]



Los compuestos representados por las fórmulas (II), (III) y (IV) incluyen los tautómeros similares.

El presente compuesto representado por la formula (I), (II), (III) o (IV) se puede

producir, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en la Literatura 15 de Patente o en la Literatura 1 de no-Patente., o por el siguiente método.

En las siguientes etapas, cuando se tiene un sustituyente que impide una reacción e.g., hidróxi, mercapto, amino, formil, carbonil, carboxi, el sustituyente se protege de antemano por el método descrito en Protective Groups en organic Synthesis, y Theodora W Greene (John Wiley & Sons), y el grupo protector se puede retirar en una etapa adecuada.

En adición, en todas las etapas, el orden de las etapas a implementar se puede cambiar apropiadamente, y cada intermediario se puede aislar y usar en la siguiente etapa.

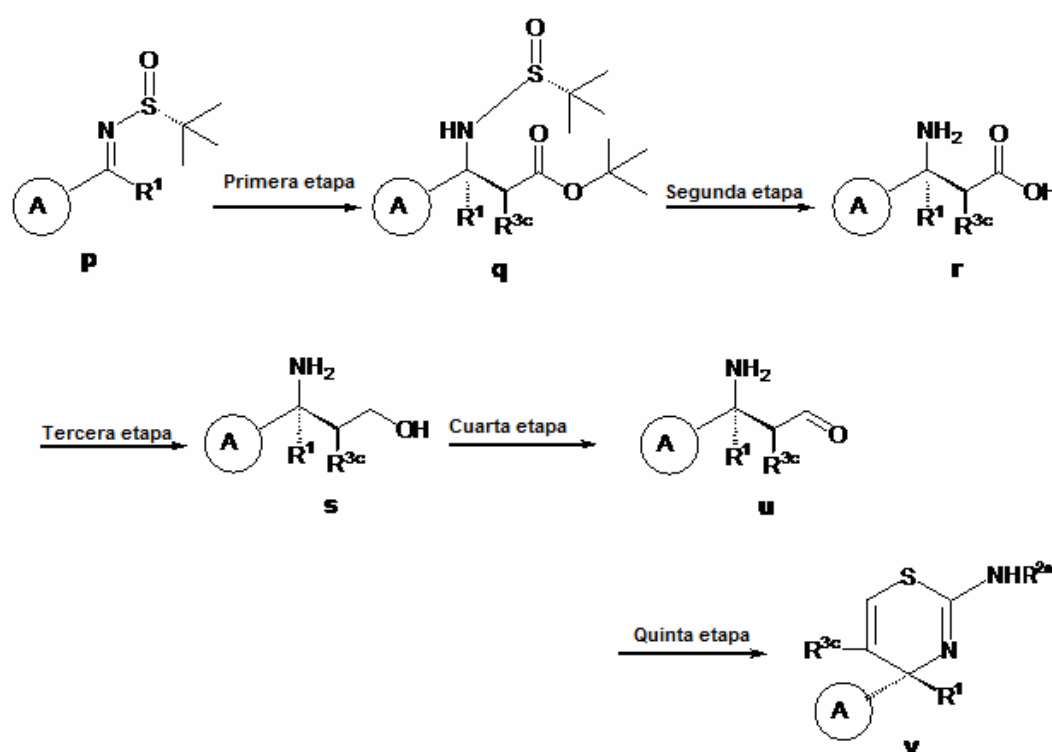
[0036]

A. Producción de un compuesto representado por la fórmula (I)

El compuesto representado por la fórmula (I) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con un método para sintetizar un compuesto v o un compuesto ab que se muestra más adelante.

A-1) Síntesis del compuesto v

[Fórmula química 11]



En donde el anillo A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, alquinilo más bajo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^{2a} es hidrógeno, alquilo más bajo opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido;

R^{3c} es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aralkil opcionalmente sustituido, heteroarilalkil opcionalmente sustituido, aralkilóxi opcionalmente sustituido, heteroarilalcóxi opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, alcóxicarbonilo más bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

[0037]

Primera etapa

Un compuesto q se puede obtener diastereoselectivamente mediante la adición de un reactivo de titanio tal como tri-isopropóxido de clorotitanio al enolato, que se obtiene haciendo reaccionar un éster objetivo tal como propionato de t-butilo en presencia de una base tal como di-isopropilamida litio en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezcla de ellos, adicionando un compuesto p que se puede preparar por un método conocido, y haciéndolos reaccionar de -80°C hasta 30°C, preferiblemente -80°C a 0°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.1 a 12 horas.

Segunda etapa

Un compuesto r se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto q de 0°C a 80°C, preferiblemente 0°C a 30°C, por 0.5 a 48 horas, preferiblemente 1 a 24 horas en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y

ácido trifluoroacético en un solvente tal como dioxano, metanol, y diclorometano, o un solvente mezclado de ellos.

Tercera etapa

Un compuesto s se puede obtener agregando un agente reductor tal como borano, hidruro de sodio, e hidruro de litio y aluminio al compuesto r y haciéndolos reaccionar entre -80°C a 80°C, preferiblemente -20°C a 30°C, por 0.5 a 48 horas, preferiblemente 1 a 12 horas en un solvente tal como dioxano, tetrahydrofurano, y tolueno, o un solvente mezclado de ellos.

[0038]

Cuarta etapa

Un compuesto u se puede obtener agregando un agente oxidante tal como ácido 2-yodoxibenzoico al compuesto s y haciéndolos reaccionar entre 0°C a 80°C, preferiblemente 10°C a 40°C, por 0.5 a 48 horas, preferiblemente 1 a 12 horas en un solvente tal como dimetil sulfóxido y diclorometano.

En la tercera etapa y la cuarta etapa, los grupos amina y/o aldehído del compuesto s y del compuesto u se pueden proteger por el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons), y desproteger en un tiempo apropiado, si es necesario.

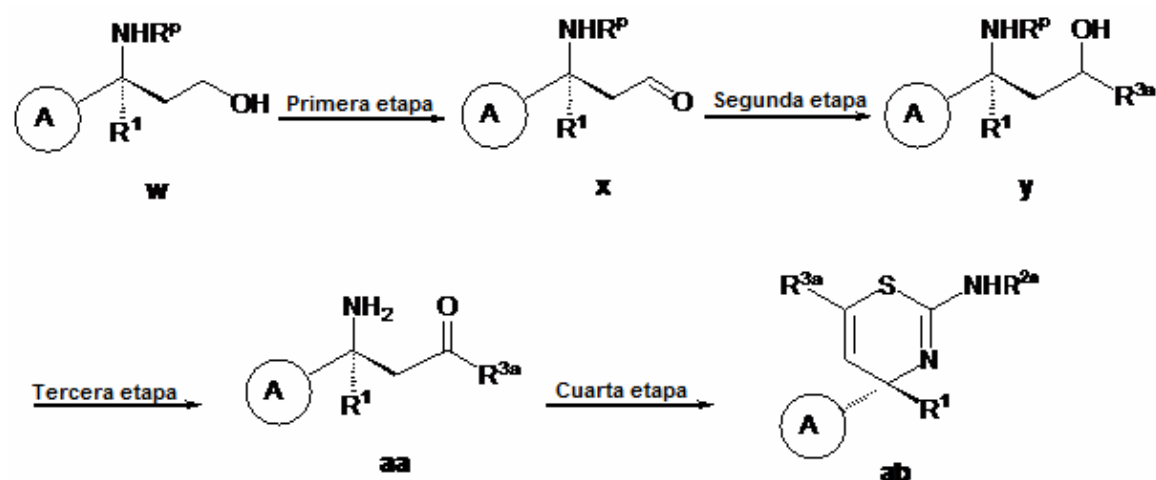
Quinta etapa

Un compuesto v se puede obtener adicionando isotiocianato que tiene un grupo protector, e.g., benzoyl isotiocianato, que se encuentra disponible comercialmente o se prepara por el método conocido para el compuesto u, por reacción a -30°C a 50°C, preferiblemente -10°C a 25°C, por 0.1 a 12 horas, preferiblemente 0.1 a 3 horas en un solvente tal como dioxano, tetrahydrofurano, tolueno y acetona, o un solvente mezclado de ellos, y posteriormente, agregando ácido sulfúrico concentrado o ácido nítrico concentrado, seguido por reacción de 0°C a 100°C, preferiblemente 0°C a 60°C, por 0.5 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas.

[0039]

A-2) Síntesis de un compuesto ab

[Fórmula química 12]



En donde R^p representa un grupo protector del amino;

R^{3a} es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alqueno más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, alcóxicarbonilo más bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

Y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

[0040]

Primera etapa

Un compuesto **x** se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto **w**, que se puede preparar protegiendo el grupo amino del compuesto **s** con un grupo protector, de 0°C a 80°C, preferiblemente 10°C a 40°C, por 0.5 a 48 horas, preferiblemente 1 a 12 horas bajo las condiciones de la reacción de oxidación de Swern en la que se usan el oxalil cloruro-dimetil sulfóxido, o por adición de un agente oxidante de un grupo alcohol tal como el ácido 2-yodoxybenzoico, en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y

tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

Segunda etapa

Un compuesto y se puede obtener mediante la adición de un reactivo de Grignard correspondiente a una sustancia objetivo tal como bromuro de metilmagnesio al compuesto x y haciéndolos reaccionar entre -80°C y 50°C, preferiblemente -20°C y 20°C, por 0.2 a 48 horas, preferiblemente 1 a 24 horas en un solvente tal como as tolueno, éter, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos. Después de la reacción, el producto se puede mejorar adicionando tetracloruro de titanio.

[0041]

Tercera etapa

Un compuesto aa se puede obtener agregando un agente oxidante de un grupo alcohol tal como cloruro de oxalil cloruro-dimetil sulfóxido o ácido 2-yodoxybenzoico al compuesto y y hacerlos reaccionar entre 0°C y 80°C, preferiblemente 10°C y 40°C, por 0.5 a 48 horas, preferiblemente 1 a 6 horas en un solvente tal como dimetil sulfóxido.

Cuarta etapa

Un compuesto ab se puede obtener por adición de isotiocianato que tiene un grupo protector, e.g. benzil isotiocianato, que se encuentra disponible comercialmente o se prepara por el método conocido, al compuesto aa, haciéndolos reaccionar entre -30°C a 50°C, preferiblemente -10°C a 25°C, por 0.1 a 12 horas, preferiblemente 0.1 a 3 horas en un solvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, y acetona, o un solvente mezclado de ellos y, posteriormente, agregando ácido sulfúrico concentrado o ácido nítrico concentrado, seguido por una reacción de 0°C a 100°C, preferiblemente 0°C a 60°C, por 0.5 a 12 horas, preferiblemente 1 a 6 horas.

[0042]

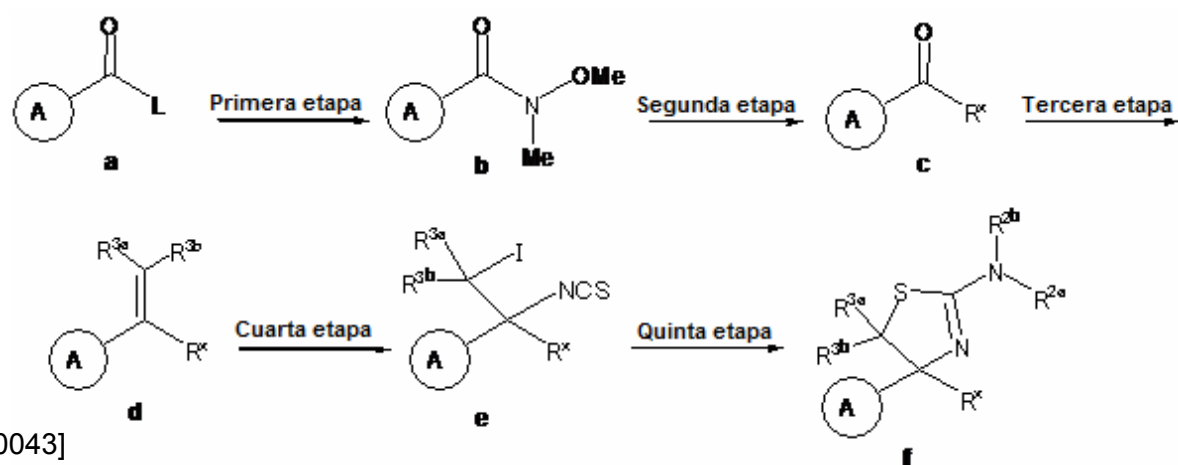
B. Producción del compuesto representado por la fórmula (II)

El compuesto representado por la fórmula (II) se puede producir, por ejemplo, de

acuerdo con un método de síntesis de un compuesto f o un compuesto o mostrados más adelante.

B-1) Síntesis del compuesto f

[Fórmula química 13]



[0043]

En donde R^x es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo más bajo opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alqueno más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalcóxi opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, alcóxicarbonilo más bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

L es un grupo saliente tal como halógeno o un grupo alquilsulfonilo;

Y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

[0044]

Primera etapa

Un compuesto b se puede obtener por reacción de un compuesto a que se encuentra disponible comercialmente, o se puede preparar por el método conocido, con

clorhidrato de N,O-dimetilhidróxilamina o su forma libre entre -40°C y 60°C, preferiblemente -20°C y 30°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.3 a 6 horas en presencia de una base tal como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, y 4-dimetilaminopiridina en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

Segunda etapa

Un compuesto c se puede obtener agregando un reactivo de Grignard correspondiente a una sustancia objetivo tal como bromuro de ciclohexilmagnesio entre -80°C y 50°C, preferiblemente -20°C y 20°C, al compuesto b y hacerlos reaccionar por 0 a 48 horas, preferiblemente 1 a 24 horas en un solvente tal como éter y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

En la primera etapa y en la segunda etapa, si se obtiene directamente un compuesto c a partir de un compuesto a por una reacción de la segunda etapa, se puede omitir la primera etapa.

[0045]

Tercera etapa

Un compuesto d se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto c disuelto en un solvente tal como éter, tetrahidrofurano y dioxano, o un solvente mezclado de ellos con el reactivo de Wittig correspondiente a una sustancia objetivo, que se prepara mediante la adición de una base fuerte tal como un reactivo de metal alcalino, e.g. n-butil-litio a $R^{3a}R^{3b}CHPh_3L$, e.g., yoduro de metiltrifenilfosfonio, que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, entre -40°C y 60°C, preferiblemente -20°C a 30°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.3 a 6 horas, en un solvente tal como éter, tetrahidrofurano, y dioxano, o un solvente mezclado de ellos.

Cuarta etapa

Un compuesto e se puede obtener agregando tiofosgeno o yodo, y tiocianato al compuesto d y haciéndolos reaccionar por 1 a 72 horas, preferiblemente 6 a 48 horas en

un solvente tal como tolueno, diclorometano, tetrahidrofurano, y agua, o un solvente mezclado de ellos. Sobre la reacción, si es necesario, se coloca una cantidad apropiada del catalizador de transferencia de fase, e.g. cloruro de tetra-n-butil amonio, bromuro de tetrametil amonio, se coloca en ella, y la reacción se puede realizar.

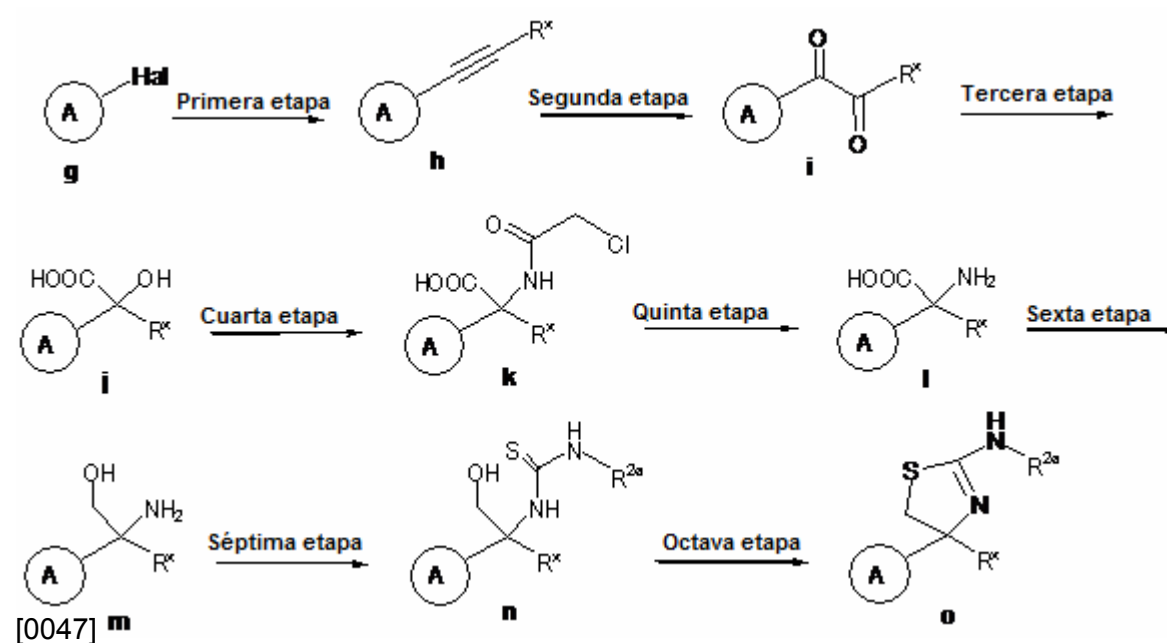
Quinta etapa

Un compuesto f se puede obtener agregando $R^{2a}R^{2b}$ -amina al compuesto e y dejándolos reaccionar de 0°C a 120°C, preferiblemente 20°C a 80°C, por 1 a 72 horas, preferiblemente 6 a 48 horas en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

[0046]

B-2) Síntesis de un compuesto o

[Fórmula química 14]



[0047] **m**

En donde Hal es halógeno, y los otros símbolos son como se definieron antes.

Primera etapa

Un compuesto **h** se puede obtener agregando etinil-R^x y trisbenzilidenoacetona dipaladio, acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina) paladio, o un catalizador de Pd(0) que se prepara *in situ*, y un ligando tal como tri-*t*-butilfosfina, y diciclohexilbifenilfosfina y,

además, agregando yoduro de cobre a un compuesto g, que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, y dejándolos reaccionar entre 20°C a 120°C, preferiblemente 30°C a 80°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.1 a 12 horas en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, y trimetilamina, en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

Segunda etapa

Un compuesto i se puede obtener disolviendo el compuesto h en dimetil sulfóxido, y adicionando yoduro, seguido por una reacción de 20°C a 200°C, preferiblemente 100°C a 180°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas.

Tercera etapa

Un compuesto j se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto i de 20°C a 100°C, preferiblemente 50°C a 100°C, por 0.5 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas en presencia de agua y una base tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio en un solvente tal como metanol, etanol, e isopropil alcohol de acuerdo con el método descrito en Chem. Lett., 3, 373-376(1990).

[0048]

Cuarta etapa

Un compuesto k se puede obtener agregando 2-cloroacetonitrilo y ácido sulfúrico concentrado al compuesto j, seguido por una reacción de -20°C a 100°C, preferiblemente 0°C a 40°C, por 0.2 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas en presencia de un ácido carboxílico tal como ácido acético, ácido fórmico y ácido trifluoroacético.

Quinta etapa

Un compuesto l se puede obtener agregando ácido acético y tiourea al compuesto k, seguido por una reacción de -20°C a 100°C, preferiblemente 0°C a 40°C, por 0.2 a 24

horas, preferiblemente 1 a 12 en un solvente tal como metanol, etanol, e isopropil alcohol.

La cuarta etapa y la quinta se pueden hacer de acuerdo con el método descrito en Synthesis 12, 1709-1712 (2000).

Sexta etapa

Un compuesto m se puede obtener agregando un agente reductor tal como borano, hidruro de sodio, e hidruro de litio y aluminio al compuesto l y dejando que reaccionen de -80°C a 100°C, preferiblemente -20°C a 40°C, por 0.2 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas en un solvente tal como tetrahidrofurano, tolueno y diclorometano.

[0049]

Séptima etapa

Un compuesto n se puede obtener agregando isotiocianato que tiene un grupo protector, e.g. benzoil isotiocianato, que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, al compuesto m y dejando que reaccionen de -30°C a 50°C, preferiblemente -10°C a 20°C, por 0.5 a 24 horas, preferiblemente 0.5 a 12 horas en un solvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, y tolueno, o un solvente mezclado de ellos.

Octava etapa

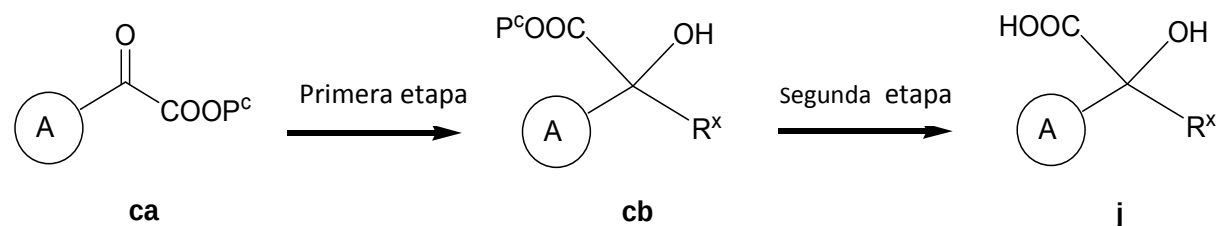
Un compuesto o se puede obtener agregando cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o los similares, y una cantidad catalítica de N, N-dimetilformamida, o agregando un reactivo de cloración tal como 1-cloro-2-trimetilpropenilamina al compuesto n y dejando que reaccionen de 0°C a 100°C, preferiblemente 20°C a 50°C, por 0.5 a 72 horas, preferiblemente 0.5 a 12 horas en un solvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, y tolueno.

[0050]

B-2')

El compuesto j también se puede sintetizar por el siguiente método.

[Fórmula química 15]



En donde P^c es un grupo protector de ácido carboxílico y los otros símbolos son como se definieron antes.

Primera etapa

Un compuesto cb se puede obtener agregando un reactivo de Grignard correspondiente tal como bromuro de Rx magnesio y dejando que reaccione con un compuesto ca que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, de -80°C a 30°C, preferiblemente -40°C a 10°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.1 a 12 horas en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

Segunda etapa

Un compuesto j se puede obtener sometiendo un grupo protector P^c de ácido carboxílico a una reacción de desprotección por un método corriente.

[0051]

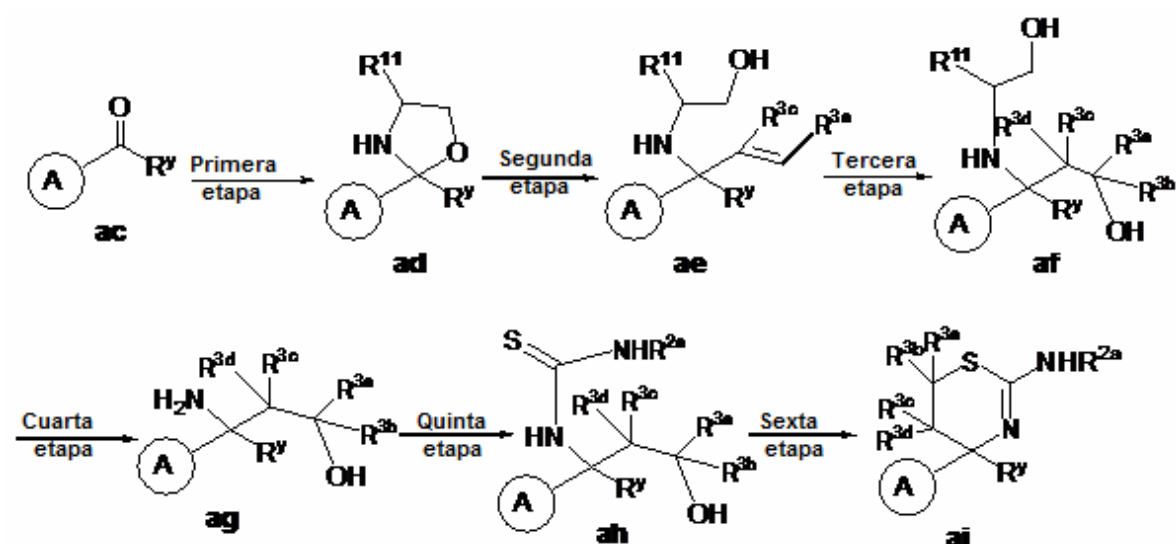
C. Producción de un compuesto representado por la fórmula (III)

El compuesto representado por la fórmula (III) se puede producir, por ejemplo, de

acuerdo con uno de los siguientes métodos para sintetizar un compuesto ai o un compuesto al.

C-1) Síntesis de un compuesto ai

[Fórmula química 16]



En donde R^{11} es arilo opcionalmente sustituido;

R^y es halógeno o alquilo más bajo;

R^{3d} es hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo opcionalmente sustituido, alquenilo más bajo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxi más bajo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, aralquiloxi opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio más bajo opcionalmente sustituido, carboxi, alcoxicarbonilo más bajo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

Y los otros símbolos son como se definieron antes.

[0052]

Primera etapa

Un compuesto ad se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto ac que se

encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, entre 50°C a 200°C, preferiblemente 80°C a 150°C, por 1 a 48 horas, preferiblemente 2 a 24 horas bajo la condición de deshidratación en presencia de un reactivo que corresponde a un compuesto objetivo tal como 2-amino-2-feniletanol, una cantidad catalítica de ácido sulfúrico, y un ácido tal como ácido piridinio para-toluenosulfónico en un solvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, y tolueno, o un solvente mezclado de ellos.

Segunda etapa

Un compuesto ae se puede obtener agregando un reactivo vinil-litio correspondiente a una sustancia objetivo al compuesto ad y dejando que reaccionen de -80°C a 50°C, preferiblemente -80°C a 0°C, por 0.2 a 24 horas, preferiblemente 0.5 a 12 horas en un solvente tal como éter, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

El reactivo vinil-litio se puede obtener agregando un reactivo alquil-litio tal como butil-litio al tetravinilestaño objetivo.

[0053]

Tercera etapa

Un compuesto af se puede obtener agregando un reactivo borano al compuesto ae y dejando que reaccionen de 0°C a 60°C, preferiblemente 20°C a 50°C, por 0.2 a 12 horas, preferiblemente 0.5 a 6 horas en un solvente tal como dioxano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos, agregando álcali acuoso tal como una solución de hidróxido de sodio acuoso, y peróxido de hidrógeno acuoso, y dejando que reaccionen por 0.5 a 12 horas.

Cuarta etapa

Un compuesto ag se puede obtener agregando un catalizador de paladio tal como Pd (OH)₂, o Pd-C al compuesto af y dejándolos reaccionar entre 0°C y 60°C, preferiblemente 20°C a 50°C, por 1 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas bajo corriente de hidrógeno en un solvente tal como metanol, etanol, acetato de etilo, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de éstos.

Quinta etapa

Un compuesto ah se puede obtener agregando isotiocianato que tiene un grupo protector, e.g. benzoil isotiocianato, que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, al compuesto ag dejando que reaccionen de -30°C a 70°C, preferiblemente 0°C a 50°C, por 1 a 12 horas, preferiblemente 1 a 6 horas en un solvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, tolueno y acetona, o un solvente mezclado de ellos.

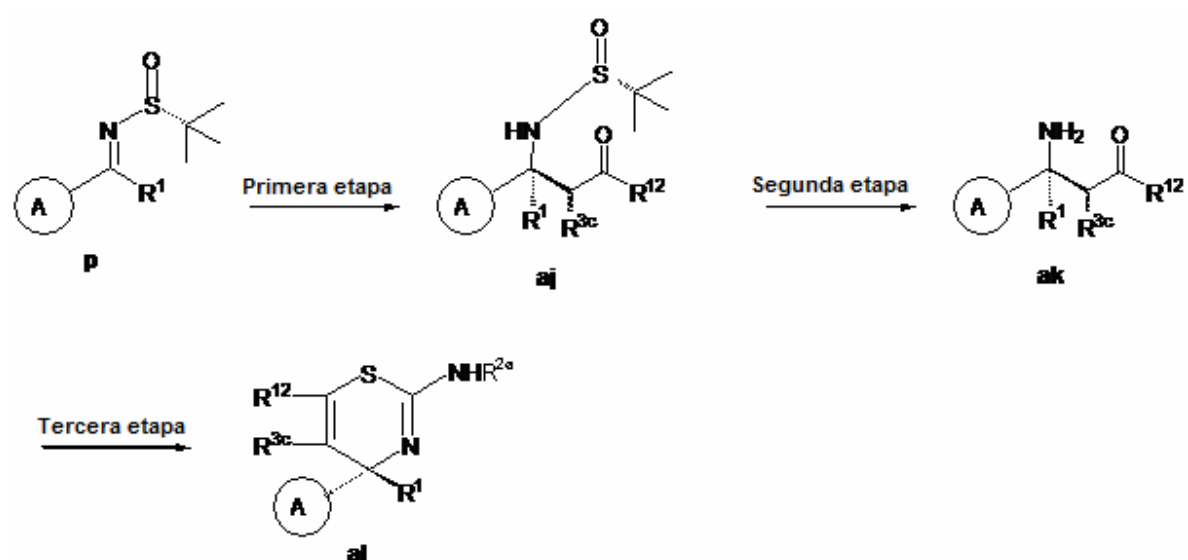
Sexta etapa

Un compuesto ai se puede obtener agregando cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o los similares con una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida, o agregando un reactivo de cloración tal como 1-cloro-2-trimetilpropenilamina, al compuesto ah y dejando que reaccionen de 0°C a 100°C, preferiblemente 10°C a 50°C por 0.5 a 72 horas, preferiblemente 0.5 a 6 horas en un solvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano y tolueno.

[0054]

C-2) Síntesis de un compuesto de fórmula al

[Fórmula química 17]



En donde R^{12} es arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Y los otros símbolos son como se definieron antes.

[0055]

Primera etapa

Un compuesto aj se puede obtener estereoselectivamente agregando un compuesto p que se puede preparar por un método conocido, al enolato obtenido haciendo reaccionar la correspondiente alquil fenil cetona, e.g., acetofenona, en presencia de una base tal como litio di-isopropilamida, y hexametildisilazida de potasio, y dejando que reaccionen de -80°C a 30°C , preferiblemente -80°C a 0°C por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.1 a 12 horas en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

Segunda etapa

Un compuesto ak se puede obtener agregando ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético o los similares, al compuesto aj obtenido en la primera etapa, y dejando que reaccionen de 0°C a 60°C , preferiblemente 0°C a 30°C , por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.5 a 12 horas.

Tercera etapa

Un compuesto al se puede obtener agregando isotiocianato que tiene un grupo protector, e.g. benzoil isotiocianato, que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, al compuesto ak y dejando que reaccionen de -30°C a 70°C , preferiblemente -20°C a 50°C por 0.1 a 12 horas, preferiblemente 0.1 a 6 horas en un solvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, y acetona, o un solvente mezclado de ellos, posteriormente, destilando el solvente, agregando ácido sulfúrico concentrado, ácido nítrico concentrado o los similares, y dejando que reaccionen de -30°C a 70°C , preferiblemente -20°C a 50°C , por 1 a 12 horas, preferiblemente 1 a 6 horas.

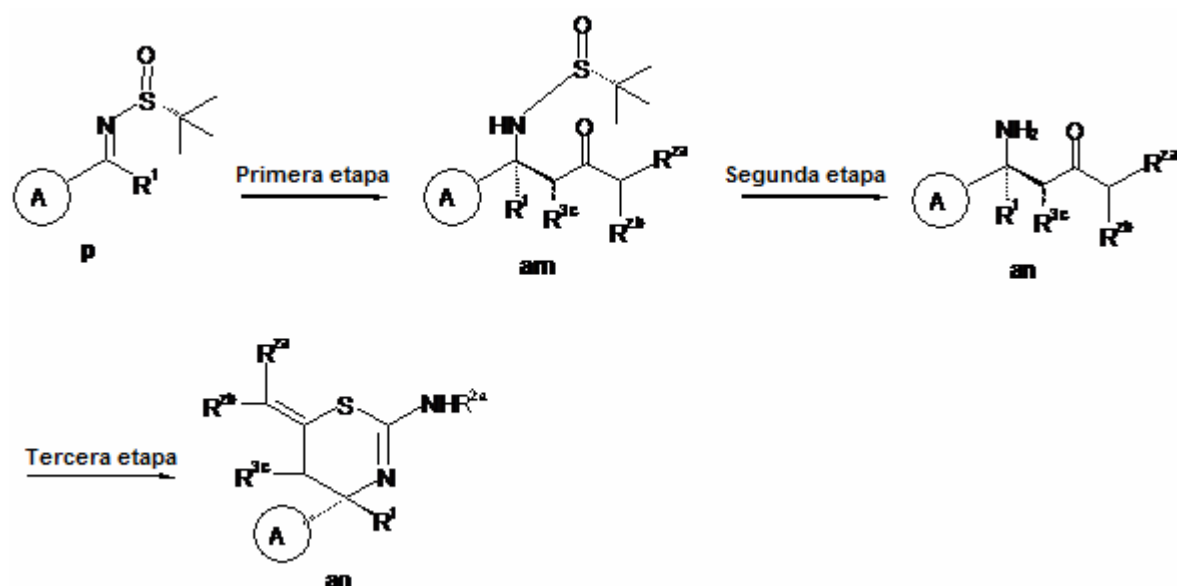
[0056]

D. Producción del compuesto (IV)

El compuesto (IV) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método de síntesis para un compuesto ao, un compuesto be o un compuesto bh.

D-1) Síntesis del compuesto ao

[Fórmula química 18]



En donde R^{Za} y R^{Zb} cada uno representa independientemente alquilo más bajo opcionalmente sustituido, o tomados juntos con un átomo de carbono al cual se unen para formar un carbociclo;

Y los otros símbolos son como se definieron antes.

[0057]

Primera etapa

Un compuesto **am** se puede obtener estereoselectivamente agregando un compuesto **p** que se puede preparar por el método conocido, al enolato obtenido por reacción de la correspondiente alquil cetona, e.g. 3-metil-2-butanona, en presencia de una base tal como litio di-isopropilamida y hexametildisilazida de potasio, y dejando que reaccionen de -80°C a 30°C , preferiblemente -80°C a 0°C , por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.1 a 12 horas en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

Segunda etapa

Un compuesto an se puede obtener agregando ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético o los similares, al compuesto am obtenido en la primera etapa, y dejando que reaccionen de at 0°C a 60°C, preferiblemente 0°C a 30°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.5 a 12 horas.

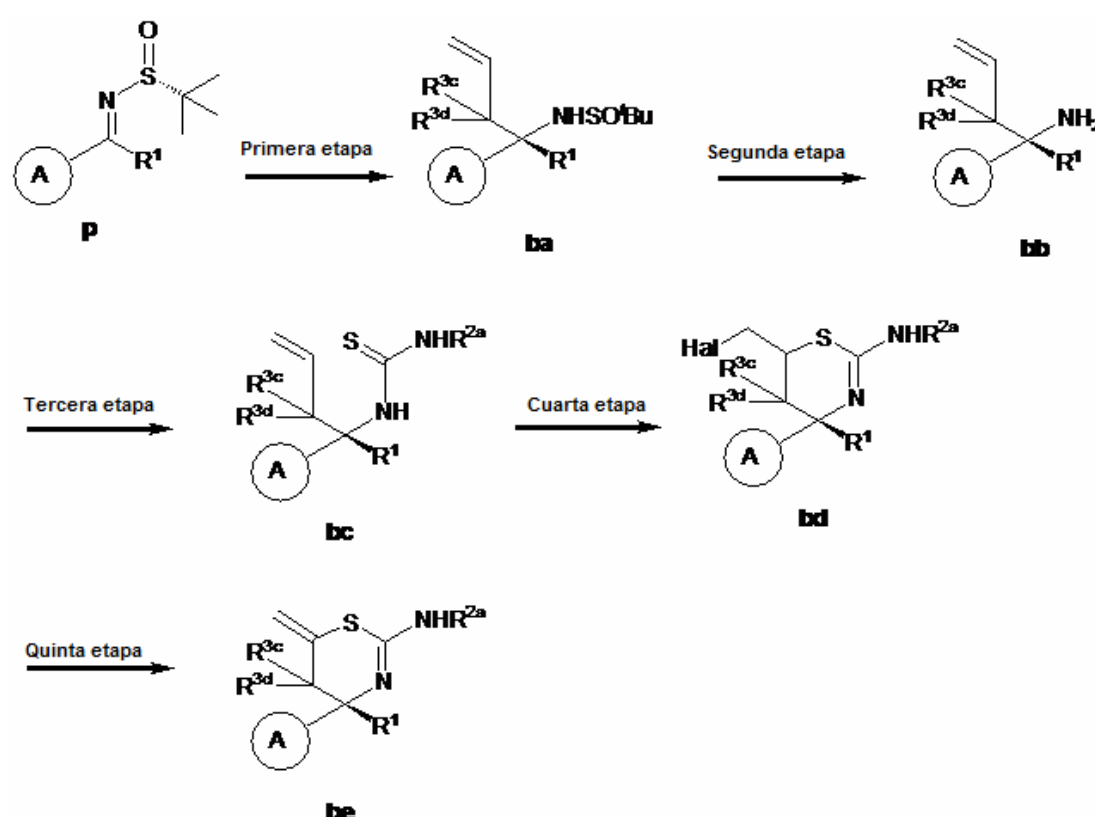
Tercera etapa

Un compuesto ao se puede obtener agregando isotiocianato que tiene un grupo protector, e.g. benzoil isotiocianato, que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, al compuesto an, dejando que reaccionen de -30°C a 70°C, preferiblemente -20°C a 50°C por 0.1 a 12 horas, preferiblemente 0.1 a 6 horas en un solvente tal como dioxano, tetrahydrofurano, tolueno, y acetona, o un solvente mezclado de ellos, posteriormente, destilando el solvente, agregando ácido sulfúrico concentrado, ácido nítrico concentrado o los similares y dejando que reaccionen de -30°C a 70°C, preferiblemente -20°C a 50°C por 1 a 12 horas, preferiblemente 1 a 6 horas.

[0058]

D-2) Síntesis de un compuesto be

[Fórmula química 19]



En donde los símbolos respectivos son como se definieron antes.

Primera etapa

Un compuesto am se puede obtener estereoselectivamente mediante reacción con un reactivo de Grignard tal como bromuro de alil magnesio de -80°C a 30°C , preferiblemente -80°C a 0°C , por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.1 a 12 horas en a en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos.

Segunda etapa

Un compuesto bb se puede obtener agregando una solución de cloruro de hidrógeno al compuesto ba obtenido en la primera etapa, dejando que reaccionen de -20°C a 80°C , preferiblemente 0°C a 30°C , por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.1 a 12 horas en un solvente tal como metanol, etanol y agua, o un solvente mezclado de ellos.

[0059]

Tercera etapa

Un compuesto bc se puede obtener agregando isotiocianato que tiene un grupo protector, e.g. benzoil isotiocianato, que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, al compuesto bb y dejando que reaccionen de -30°C a 70°C , preferiblemente -20°C a 50°C , por 0.1 a 12 horas, preferiblemente 0.1 a 6 horas, en un solvente tal como diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, y acetona, o un solvente mezclado de ellos.

Cuarta etapa

Un compuesto bd se puede obtener agregando una fuente de catión halogenonio tal como yodo, bromo y NBS al compuesto bc y dejando que reaccionen de -20°C a 40°C , preferiblemente 0°C a 20°C , por 0.1 a 12 horas, preferiblemente 0.1 a 6 horas en a en un solvente tal como diclorometano.

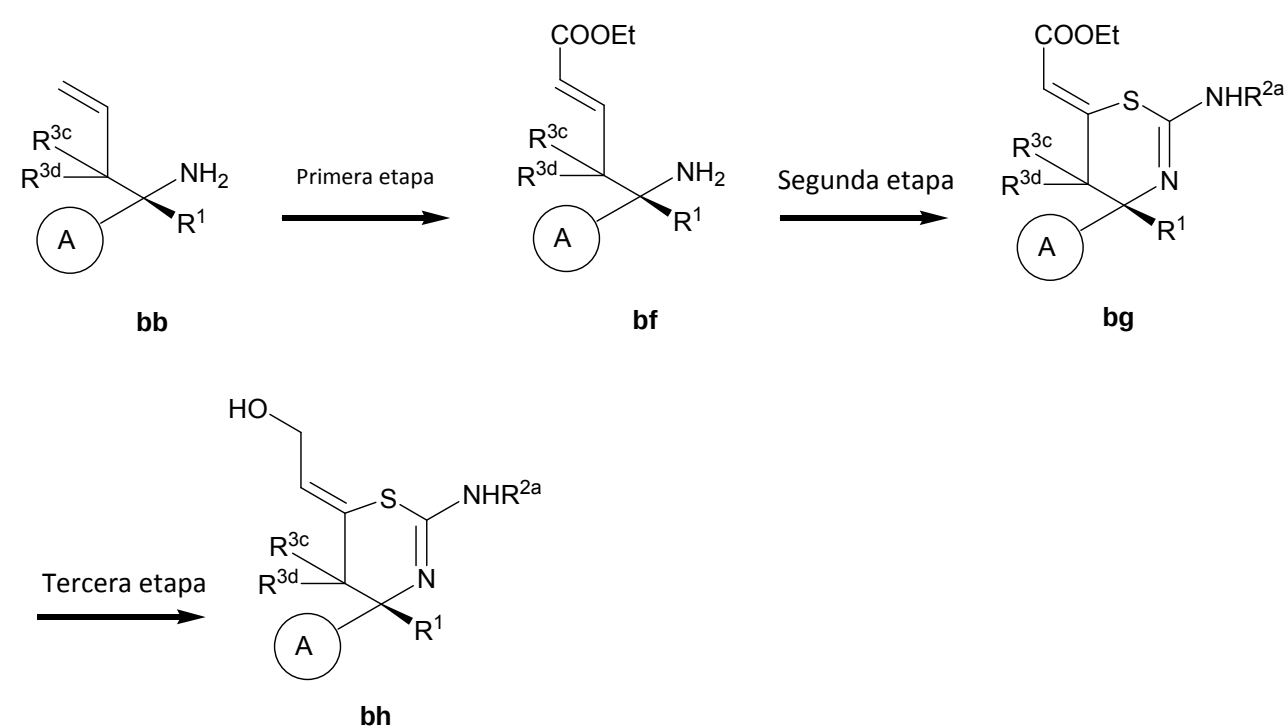
Quinta etapa

Un compuesto bd se puede obtener agregando una base tal como pirrolidina, piperidina, piperazina, y morfolina al compuesto bd y dejando que reaccionen de 20°C a 100°C, preferiblemente 40°C a 80°C, por 0.1 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas en un solvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, y tolueno, o un solvente mezclado de ellos.

[0060]

D-3) Síntesis del compuesto bh

[Fórmula química 20]



En donde los símbolos respectivos son como se definieron antes.

Primera etapa

Un compuesto bf se puede obtener agregando acrilato de etilo y reactivo de Grubbs al compuesto bb en el que el grupo amino está protegido apropiadamente con un grupo protector y se somete a una reacción de olefinametatesis en un solvente tal como tolueno, diclorometano, y tetrahidrofurano, o un solvente mezclado de ellos. La

temperatura de reacción es de -20°C a 60°C, preferiblemente 0°C a 30°C, y el tiempo de reacción es 0.5 a 24 horas, preferiblemente 1 a 12 horas.

Segunda etapa

Un compuesto bg se puede obtener agregando isotiocianato que tiene un grupo protector, e.g. benzoil isotiocianato, que se encuentra disponible comercialmente o se puede sintetizar por el método conocido, al compuesto bf y dejando que reaccionen de -30°C a 70°C, preferiblemente -20°C a 50°C por 0.1 a 12 horas, preferiblemente 0.1 a 6 horas en un solvente tal como diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, y acetona, o un solvente mezclado de ellos.

Tercera etapa

Un compuesto bh se puede obtener agregando hidruro de di-isobutilaluminio, hidruro de litio y aluminio, o hidruro de sodio al compuesto bg, sometiénolo a una reacción de reducción y dejando que reaccionen de -80°C a 0°C, preferiblemente -80°C a -20°C, por 0.1 a 12 horas, preferiblemente 0.1 a 3 horas en un solvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, y tolueno, o un solvente mezclado de ellos.

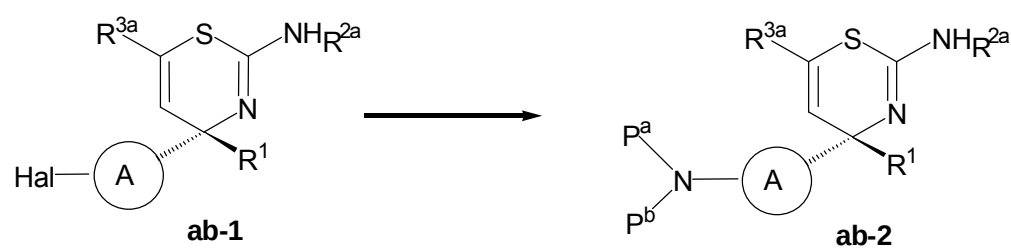
El compuesto bh se puede someter a una reacción apropiada para convertirlo además en un grupo alcohol.

[0061]

E. Conversión del sustituyente (1)

La síntesis del compuesto ab-2 obtenido mediante la conversión de un sustituyente, se describe más adelante.

[Fórmula química21]



En donde P^a y P^b son un grupo protector amino; y los otros símbolos son como se definieron antes.

Un compuesto af-1 se puede obtener agregando tris(dibenzilidenoacetona) dipaladio, acetato de paladio, paladio (0) preparado *in situ* o los similares, y un ligando fosfina tal como tritert-butilfosfina, y dicitclohexilbifenilfosfina al compuesto ab-1 en un solvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, y xileno, agregando un reactivo que tiene un sustituyente correspondiente a un compuesto objetivo tal como hexametildisilazida litio, y benzofenonaimina entre -10°C a 30°C, y dejando que reaccionen de 30°C a 120°C, preferiblemente 50°C a 100°C, por 0.5 a 48 horas, preferiblemente 3 a 20 horas.

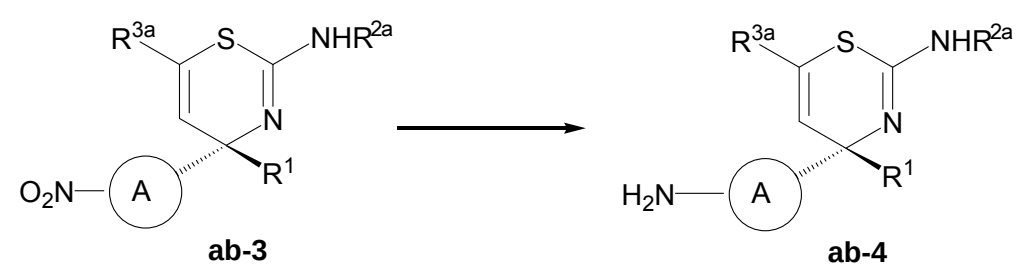
El grupo protector amino puede ser un sustituyente que se puede desproteger por el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons), y ejemplos incluyen, alcóxicarbonilo más bajo, alqueniloxicarbonilo más bajo, trialquilsilil, acilo, metanosulfonil, trifluoroetanosulfonil, toluenosulfonil y los similares.

[0062]

F. Conversión del sustituyente (2)

La síntesis de un compuesto ab-4 obtenido por la conversión de un sustituyente, se describe más adelante.

[Fórmula química 22]



En donde los símbolos respectivos son como se definieron antes.

Un compuesto ab-4 se puede obtener agregando hierro a un compuesto ab-3 en

una mezcla de solventes de ácido acético y agua, seguido por una reacción entre 20°C a 120°C, preferiblemente 50°C a 80°C, por 0.5 a 48 horas, preferiblemente 6 a 20 horas.

Además, el compuesto ab-4 también se puede obtener agregando una cantidad catalítica de un catalizador de reducción tal como 10% paladio/carbono al compuesto ab-3 en un solvente tal como tetrahidrofurano, acetato de etilo, y metanol, y dejando que reaccionen entre 30°C a 120°C, preferiblemente 50°C a 80°C, por 0.5 a 48 horas, preferiblemente 6 a 20 horas bajo atmósfera de hidrógeno a una presión normal hasta 5 atm, preferiblemente a una presión normal hasta 2 atm, o por el método descrito en Comprehensive Organic Transformations, Richard C Larock (Mcgraw-Hill).

[0063]

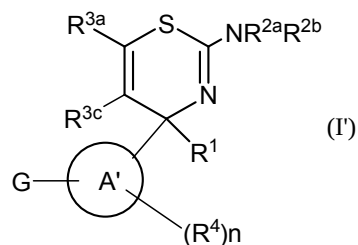
Los compuestos v, ab, al, ao, be y bh se pueden producir por una resolución óptica de cada intermediario y del producto final, o por el siguiente método, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en (1) T. Fujisawa et al., Tetrahedron Lett., 37,3881-3884 (1996), (2) D. H. Hua et al., Sulfur Reports, vol.21, pp.211-239 (1999), (3) Y. Koriyama et al., Tetrahedron, 58, 9621-9628 (2002) o (4) T. Vilavan et al., Current Organic Chemistry, 9, 1315-1392 (2005). Como procedimiento para la resolución óptica, hay un método para separar un isómero óptico usando un columna activa ópticamente; resolución cinética óptica que utiliza una reacción enzimática y las similares; resolución por cristalización de un diastereoisómero por formación de la sal usando un ácido quiral o una base quiral; se prefiere el método de cristalización y los similares.

[0064]

Del presente compuesto, los siguientes compuestos se prefieren.

En la fórmula (I'):

[Fórmula química 23]



1) El compuesto, en donde el anillo A' es fenil o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'1),

El compuesto, en donde el anillo A' es fenil, piridil, indolil, benzoisoxazolil, benzopirazolil o benzofuril, benzotienil, benzodioxolil, o dihidrobenzodioxolanil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'2),

El compuesto, en donde A' es fenil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'3),

El compuesto, en donde el anillo A' es piridil, (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'4),

2) El compuesto, en donde R¹ es alquilo más bajo opcionalmente sustituido (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R¹ es R1-1),

El compuesto, en donde R¹ es metil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R¹ es R1-2),

3) El compuesto, en donde R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo más bajo o acilo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{2a} y R^{2b} son R2-1),

El compuesto, en donde R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{2a} y R^{2b} son R2-2),

4) El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3c} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxilo, alquilo más bajo o amino (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a} y R^{3c} son R3-1),

El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3c} son el mismo sustituyente seleccionado de halógeno o alquilo más bajo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a} y R^{3c} son R3-2),

El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3c} son todos hidrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a} y R^{3c} son R3-3),

[0065]

5) El compuesto, en donde n es 0 a 2, y cada R^4 es independientemente halógeno, alcóxi más bajo, alquilamino más bajo, alquiltio más bajo, oxo, o alquilenodioxo más bajo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^4 es R4-1),

El compuesto, en donde n es 0 a 2, y cada R^4 es independientemente halógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^4 es R4-2),

6) El compuesto, en donde G es el anterior (ii), (iv), (v), (x), (xiii), o (xiv) (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G1),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), (ii''), (iv'), (v'), (x'), (xiii') o (xiv') (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G2),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), (ii''), (iv'), (v'), (x'), (xiii') o (xiv'), y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido, pirazinil opcionalmente sustituido, tiazolil opcionalmente sustituido, isoxazolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolil opcionalmente sustituido, naftiridinil opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido, o piridopirimidinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es de 1 a 3 grupos seleccionados de del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G3),

El compuesto, en donde G el anterior (ii'), y el anillo es piridil opcionalmente sustituido, pirazinil opcionalmente sustituido, tiazolil opcionalmente sustituido, isoxazolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolinil opcionalmente sustituido, naftiridinil opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido, o piridopirimidinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), R⁵ es hidrógeno o alquilo más bajo, W¹ es O, el anillo B es piridil opcionalmente sustituido, o pirazinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G5).

Compuestos en los que, en la fórmula (I'), una combinación del anillo A', R¹, R^{2a} y R^{2b}, R^{3a}, R^{3c}, n y R⁴, y G es como sigue.

52

[illegible]

[illegible]

2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-
 2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
 (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-
 2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-
 2,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-
 2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-
 2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
 (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-
 1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-
 1,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-
 1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-
 1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
 (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-
 1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-
 2,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-
 1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-
 1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
 (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-
 2,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-
 1,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-
 2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-
 1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
 (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-
 1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-
 2,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-
 2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-
 1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
 (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-
 2,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-
 3,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-

1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-
 2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
 (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-
 1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-
 2,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-
 1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-
 2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
 (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-
 1,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-
 3,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-
 2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-
 2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
 (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-
 2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-
 2,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-
 2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-
 2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
 (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-
 1,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-
 3,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-
 2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-
 1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
 (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-
 2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-
 1,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-
 1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-
 1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
 (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-
 1,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-
 3,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-

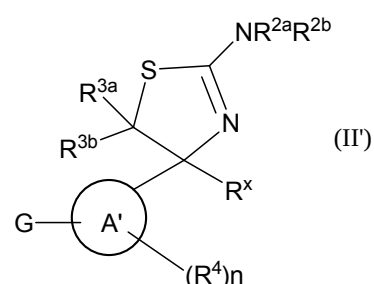
1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-
 1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
 (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-
 1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-
 1,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-
 2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-
 1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
 (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-
 2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-
 3,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-
 2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-
 1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
 (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-
 1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-
 1,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-
 1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-
 2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
 (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-
 2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-
 2,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-
 1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-
 2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
 (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-
 1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-
 1,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-
 2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-
 2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
 (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-
 1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-
 2,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-

2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5).

[0067]

En la fórmula (II'):

[Fórmula química 24]



1) El compuesto, en donde el anillo A' es fenil o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'1),

El compuesto, en donde el anillo A' es fenil, piridil, indolil, benzisoxazolil, benzopirazolil, o benzofuril, benzotienil, benzodioxolil, o dihidrobenzodioxolanil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'2),

El compuesto, en donde el anillo A' es fenil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'3),

El compuesto, en donde el anillo A' es piridil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'4),

[0068]

2) El compuesto, en donde R^x es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^x es Rx-1),

El compuesto, en donde R^x es fenil opcionalmente sustituido, piridil opcionalmente sustituido, pirazinil opcionalmente sustituido, tiazolil opcionalmente sustituido, isoxazolil

opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolil opcionalmente sustituido, naftiridinil opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido, o piropirimidinil opcionalmente sustituido (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^X es Rx-2),

El compuesto, en donde R^X es ciclohexil, pirrolinil, morfolinil, piperidil, o piperazinil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^X es Rx-3),

3) El compuesto, en donde R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo más bajo o acilo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{2a} y R^{2b} son R2-1),

El compuesto, en donde R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{2a} y R^{2b} son R2-2),

4) El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo o amino (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a} y R^{3b} son R3-1),

El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3b} se toman juntos para formar un ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, o ciclohexil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a} y R^{3b} son R3-2),

El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3b} son el mismo sustituyente seleccionado de halógeno o alquilo más bajo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a} y R^{3b} son R3-3),

El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3b} son todos hidrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a} y R^{3b} son R3-4),

[0069]

5) El compuesto, en donde n es 0 a 2, y cada R^4 es independientemente halógeno, alcóxi más bajo, alquilamino más bajo, alquiltio más bajo, oxo, o alquilenodioxo más bajo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^4 es R4-1),

El compuesto, en donde n es 0 a 2, y cada R^4 es independientemente halógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^4 es R4-2),

6) El compuesto, en donde G es el anterior (ii), (iv), (v), (x), (xiii) o (xiv) (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G1),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), (ii''), (iv'), (v'), (x'), (xiii') o (xiv') (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G2),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), (ii''), (iv'), (v'), (x'), (xiii') o (xiv') y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido, pirazinil opcionalmente sustituido, tiazolil opcionalmente sustituido, isoxazolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolil opcionalmente sustituido, naftiridinil opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido, o piridopirimidinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G3),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido, pirazinil opcionalmente sustituido, tiazolil opcionalmente sustituido, isoxazolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolil opcionalmente sustituido, naftiridinil opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido, o piridopirimidinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G4),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), R^5 es hidrógeno o alquilo más bajo, W^1 es O, y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido o pirazinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G5),

[0070]

Compuestos en los que, en la fórmula (II'), una combinación de anillo A', R^x, R^{2a} y R^{2b}, R^{3a} R^{3b}, n y R⁴, y G es como sigue.

(A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-

4,R4-2,G1), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Rx-1,R2-
 2,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Rx-
 2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
 (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-
 2,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-
 1,R4-2,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Rx-2,R2-
 1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Rx-
 2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
 (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-
 1,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-
 3,R4-1,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Rx-2,R2-
 1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Rx-
 2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
 (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-
 1,G5), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-
 4,R4-2,G3), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Rx-2,R2-
 2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Rx-
 2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
 (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-
 2,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-
 2,R4-1,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Rx-2,R2-
 2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Rx-
 2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
 (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-
 1,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-
 3,R4-2,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Rx-2,R2-
 2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Rx-
 2,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
 (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-
 2,G2), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Rx-2,R2-2,R3-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

(A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'3,Rx-1,R2-
1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Rx-
1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-
2,G2), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-
3,R4-2,G5), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'3,Rx-1,R2-
1,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Rx-
1,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
(A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-
1,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-
1,R4-1,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'3,Rx-1,R2-
2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Rx-
1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-
1,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-
2,R4-2,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'3,Rx-1,R2-
2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Rx-
1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
(A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-
2,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-
4,R4-1,G2), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'3,Rx-1,R2-
2,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Rx-
1,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-
1,G3), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-
1,R4-2,G1), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'3,Rx-2,R2-
1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Rx-
2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
(A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-
2,G2), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Rx-2,R2-1,R3-

[illegible]

[illegible]

3,R4-2,G3), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'4,Rx-1,R2-
1,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Rx-
1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
(A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-
2,G4), (A'4,Rx-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-
1,R4-1,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'4,Rx-1,R2-
2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Rx-
1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-
1,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-
2,R4-2,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'4,Rx-1,R2-
2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Rx-
1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-
2,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-
3,R4-2,G5), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Rx-1,R2-
2,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Rx-
1,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
(A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Rx-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-
1,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-
1,R4-1,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'4,Rx-2,R2-
1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Rx-
2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-
1,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-
2,R4-2,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'4,Rx-2,R2-
1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Rx-
2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
(A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-
2,G4), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Rx-2,R2-1,R3-

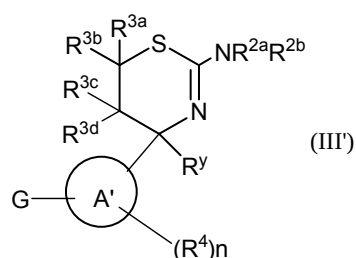
[illegible]

4,R4-2,G1), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G5).

[0071]

En la fórmula (III'):

[Fórmula química 25]



1) El compuesto, en donde el anillo A' es fenil o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'1),

El compuesto, en donde el anillo A' es fenil, piridil, indolil, benzisoxazolil, benzopirazolil, benzofuril, benzotienil, benzodioxolil, o dihidrobenzodioxolanil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'2),

El compuesto, en donde el anillo A' es fenil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'3),

El compuesto, en donde el anillo A' es piridil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que el anillo A' es A'4),

[0072]

2) El compuesto, en donde R^y es alquilo más bajo sustituido con halógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^y es Ry-1),

El compuesto, en donde R^y es trifluorometil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^y es Ry-2),

3) El compuesto, en donde R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo más bajo o acilo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{2a} y R^{2b} son R2-1),

El compuesto, en donde R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{2a} y R^{2b} son R2-2),

4) El compuesto, en donde R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxi, alquilo más bajo o amino (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son R3-1),

El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3b}, o R^{3c} y R^{3d} se toman juntos para formar ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, o ciclohexil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son R3-2),

El compuesto, en donde R^{3a} y R^{3b}, o R^{3c} y R^{3d} son el mismo sustituyente seleccionado de halógeno o alquilo más bajo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son R3-3),

El compuesto, en donde R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} y R^{3d} son todos hidrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son R3-4),

[0073]

5) El compuesto, en donde n es 0 a 2, y cada R⁴ es independientemente halógeno, alcóxi más bajo, alquilamino más bajo, alquiltio más bajo, oxo, o alquilenodioxo más bajo (de

aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^4 es R4-1),

El compuesto, en donde n es 0 a 2, y cada R^4 es independientemente halógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que R^4 es R4-2),

6) El compuesto, en donde G es el anterior (ii), (iv), (v), (x), (xiii), o (xiv) (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G1),

El compuesto, en donde G es (ii'), (ii''), (iv'), (v'), (x'), (xiii') o (xiv') (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G2),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), (ii''), (iv'), (v'), (x'), (xiii') o (xiv') , y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido, pirazinil opcionalmente sustituido, tiazolil opcionalmente sustituido, isoxazolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolil opcionalmente sustituido, naftiridinil opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido o piridopirimidinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G3),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido, pirazinil opcionalmente sustituido, tiazolil opcionalmente sustituido, isoxazolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolil opcionalmente sustituido, naftiridinil opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido o piridopirimidinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G4),

El compuesto, en donde G es el anterior (ii'), R^5 es hidrógeno o alquilo más bajo, W^1 es O, y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido o pirazinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos

seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el que G es G5),

[0074]

Los compuestos en los cuales una combinación de anillo A'; R^y; R^{2a} y R^{2b}; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d}; n, y R⁴; y G es como sigue.

(A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Ry-

1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
 (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-
 1,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-
 4,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-
 2,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Ry-
 2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
 (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-
 2,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-
 1,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-
 1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Ry-
 2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
 (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-
 1,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-
 3,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-
 1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Ry-
 2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2),
 (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-
 1,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-
 4,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-
 2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Ry-
 2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
 (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-
 2,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-
 2,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-
 2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Ry-
 2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
 (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-
 1,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-
 3,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-
 2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Ry-

2,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
 (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-
 2,G2), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-2,R3-
 4,R4-2,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'2,Ry-1,R2-
 1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Ry-
 1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
 (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-
 1,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-
 2,R4-1,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'2,Ry-1,R2-
 1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Ry-
 1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
 (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-
 1,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-
 3,R4-2,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'2,Ry-1,R2-
 1,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Ry-
 1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
 (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-
 2,G4), (A'2,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-
 1,R4-1,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'2,Ry-1,R2-
 2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Ry-
 1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
 (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-
 1,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-
 2,R4-2,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'2,Ry-1,R2-
 2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Ry-
 1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
 (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-
 2,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-
 3,R4-2,G5), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'2,Ry-1,R2-
 2,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Ry-

1,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
 (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-
 1,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-
 1,R4-1,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'2,Ry-2,R2-
 1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Ry-
 2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
 (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-
 1,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-
 2,R4-2,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'2,Ry-2,R2-
 1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Ry-
 2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
 (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-
 2,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-
 4,R4-1,G2), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'2,Ry-2,R2-
 1,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Ry-
 2,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
 (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-
 1,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-
 1,R4-2,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'2,Ry-2,R2-
 2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,Ry-
 2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
 (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-
 2,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-
 2,R4-2,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'2,Ry-2,R2-
 2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,Ry-
 2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
 (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-
 1,G1), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-
 4,R4-1,G4), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'2,Ry-2,R2-
 2,R3-4,R4-2,G2), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'2,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'2,Ry-

2,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
 (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-
 1,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-
 1,R4-2,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'3,Ry-1,R2-
 1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Ry-
 1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
 (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-
 2,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-
 3,R4-1,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'3,Ry-1,R2-
 1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Ry-
 1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
 (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-
 1,G3), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-
 4,R4-2,G1), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'3,Ry-1,R2-
 1,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Ry-
 1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
 (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-
 2,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-
 1,R4-2,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'3,Ry-1,R2-
 2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Ry-
 1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
 (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-
 1,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-
 3,R4-1,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'3,Ry-1,R2-
 2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Ry-
 1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
 (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-
 1,G5), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-
 4,R4-2,G3), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'3,Ry-2,R2-
 1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Ry-

2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
 (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-
 2,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-
 2,R4-1,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'3,Ry-2,R2-
 1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Ry-
 2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
 (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-
 1,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-
 3,R4-2,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'3,Ry-2,R2-
 1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Ry-
 2,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
 (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-
 2,G2), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-1,R3-
 4,R4-2,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'3,Ry-2,R2-
 2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,Ry-
 2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
 (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-
 1,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-
 2,R4-1,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'3,Ry-2,R2-
 2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,Ry-
 2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
 (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-
 1,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-
 3,R4-2,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'3,Ry-2,R2-
 2,R3-4,R4-1,G1), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'3,Ry-
 2,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
 (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-
 2,G4), (A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-
 1,R4-1,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'4,Ry-1,R2-
 1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Ry-

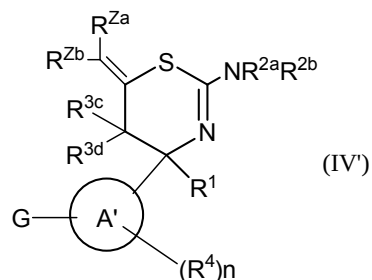
1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
 (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-
 1,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-
 2,R4-2,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'4,Ry-1,R2-
 1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Ry-
 1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
 (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-
 2,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-
 3,R4-2,G5), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Ry-1,R2-
 1,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Ry-
 1,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3),
 (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-
 1,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-
 1,R4-1,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,Ry-1,R2-
 2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Ry-
 1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
 (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-
 1,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-
 2,R4-2,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,Ry-1,R2-
 2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Ry-
 1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
 (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-
 2,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-
 4,R4-1,G2), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'4,Ry-1,R2-
 2,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Ry-
 1,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
 (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-
 1,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-
 1,R4-2,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'4,Ry-2,R2-
 1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Ry-

2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
 (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-
 2,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-
 2,R4-2,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'4,Ry-2,R2-
 1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Ry-
 2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
 (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-
 1,G1), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-
 4,R4-1,G4), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'4,Ry-2,R2-
 1,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Ry-
 2,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
 (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-
 1,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-
 1,R4-2,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'4,Ry-2,R2-
 2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,Ry-
 2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
 (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-
 2,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-
 3,R4-1,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,Ry-2,R2-
 2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Ry-
 2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
 (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-
 1,G3), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-
 4,R4-2,G1), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'4,Ry-2,R2-2,R3-

[0075]

En la fórmula (IV'):

[Fórmula química 26]



Donde R^{Za} y R^{Zb} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, u opcionalmente un alquilo más bajo sustituido,

1) El compuesto, donde el anillo A' es fenilo o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual el anillo A' es A'1),

El compuesto, donde el anillo A' es fenil, piridil, indolil, benzoisoxazolil, benzopirazolil, benzofuril, benzotienil, benzodioxolil, o dihidrobenzodioxolanil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual el anillo A' es A'2),

El compuesto, donde el anillo A' es fenil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual el anillo A' es A'3),

El compuesto, donde el anillo A' es piridil (de aquí en adelante, referido como el compuesto en el cual el anillo A' es A'4),

[0076]

2) el compuesto, donde R^1 es alquilo más bajo opcionalmente sustituido (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual R^1 es R1-1),

El compuesto, donde R^1 es metil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual R^1 es R1-2),

3) el compuesto, donde R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo más bajo o acil (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual R^{2a} y R^{2b} son R2-1),

El compuesto, donde R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual R^{2a} y R^{2b} son R2-2),

4) el compuesto, donde R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo más bajo, o amino (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el

cual R^{3c} y R^{3d} son R3-1),

El compuesto, donde R^{3c} y R^{3d} son los mismos sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo más bajo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual R^{3c} y R^{3d} son R3-2),

El compuesto, donde R^{3c} y R^{3d} son todos hidrógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual R^{3c} y R^{3d} son R3-3),

[0077]

5) el compuesto, donde n es 0 a 2, y cada R^4 es independientemente halógeno, alcoxi más bajo, alquilamino más bajo, alquiltio más bajo, oxo, o alquilendioxi más bajo (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual R^4 es R4-1),

El compuesto, donde n es 0 a 2, y cada R^4 es independientemente halógeno (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual R^4 es R4-2),

6) el compuesto, donde G es el anterior (ii), (iv), (v), (x), (xiii), o (xiv) (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual G es G1),

El compuesto, donde G es alguno de los anteriores (ii'), (ii''), (iv'), (v'), (x'), (xiii') o (xiv') (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual G es G2),

el compuesto, donde G es alguno de los anteriores (ii'), (ii''), (iv'), (v'), (x'), (xiii') o (xiv') , y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido , pirazinil opcionalmente sustituido, tiazolil, isoxazolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolil opcionalmente sustituido, naftiridinil opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido o piridopirimidinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual G es G3),

el compuesto, donde G es el anterior (ii') , y el anillo B es piridil opcionalmente sustituido, pirazinil opcionalmente sustituido, tiazolil opcionalmente sustituido, isoxazolil opcionalmente sustituido, benzotiazolil opcionalmente sustituido, tiazolopiridil opcionalmente sustituido, quinolil opcionalmente sustituido, isoquinolil opcionalmente

sustituido, naftiridinil opcionalmente sustituido, quinazolinil opcionalmente sustituido o piridopirimidinil opcionalmente sustituido, aquí el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual G es G4),

El compuesto, donde G es el anterior (ii'), R⁵ es hidrógeno o alquilo más bajo, W¹ es O, y el anillo B piridil opcionalmente sustituido o pirazinil opcionalmente sustituido, aquí, el sustituyente es 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo α sustituyente y alquilo más bajo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado del grupo α sustituyente, (de aquí en adelante, referido como un compuesto en el cual en el cual G es G5),

[0078]

Los compuestos en los cuales una combinación del anillo A', R¹, R^{2a} y R^{2b}, R^{3c} y R^{3d}, n y R⁴, y G es como sigue.

(A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-

1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
 (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-
 1,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-
 2,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-
 2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-
 1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
 (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-
 2,G4), (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-
 1,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-
 1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-
 2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
 (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-
 1,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-
 2,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-
 1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-
 2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
 (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-
 2,G2), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-1,R3-
 3,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-
 2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-
 2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
 (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-
 1,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-
 2,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-
 2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-
 2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
 (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-
 1,G5), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,R1-2,R2-2,R3-
 3,R4-2,G3), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'2,R1-1,R2-
 1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-

1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
 (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-
 2,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-
 2,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-
 1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-
 1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),
 (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-
 1,G3), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-1,R3-
 3,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-
 1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-
 1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),
 (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-
 2,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-
 1,R4-2,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-
 2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-
 1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
 (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-
 1,G1), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-
 3,R4-1,G4), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'2,R1-1,R2-
 2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'2,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-
 1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),
 (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-
 1,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-
 1,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-
 1,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-
 2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
 (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-
 2,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-
 3,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-
 1,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-

2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
 (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-
 1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-
 1,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-
 2,R3-1,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'2,R1-
 2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
 (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-
 2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-
 2,R4-2,G5), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'2,R1-2,R2-
 2,R3-3,R4-1,G3), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'2,R1-
 2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
 (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'2,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-
 1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-
 1,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-
 1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-
 1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
 (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-
 1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-
 2,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-
 1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-
 1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),
 (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-
 2,G4), (A'3,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-
 1,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-
 2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-
 1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
 (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-
 1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-
 2,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-
 2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-

1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
 (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-
 2,G2), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'3,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-1,R2-2,R3-
 3,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-
 1,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-
 2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),
 (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-
 1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-
 2,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-
 1,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-
 2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
 (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-
 1,G5), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-1,R3-
 3,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-
 2,R3-1,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'3,R1-
 2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
 (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-
 2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-
 2,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-
 2,R3-2,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'3,R1-
 2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
 (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-
 1,G3), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'3,R1-2,R2-2,R3-
 3,R4-2,G1), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'3,R1-2,R2-
 2,R3-3,R4-2,G4), (A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-
 1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
 (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-
 2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-
 1,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-
 1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-

1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
 (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-
 1,G1), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-
 3,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-
 1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-
 1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
 (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-
 1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-
 1,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-
 2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-
 1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
 (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-
 2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-
 3,R4-1,G2), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,R1-1,R2-
 2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-
 1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
 (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-
 1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-
 1,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-
 1,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-
 2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),
 (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-
 2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-
 2,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-
 1,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-
 2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
 (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-
 1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-
 1,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-
 2,R3-1,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,R1-

2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5).

[0079]

Los presentes compuestos son útiles en enfermedades inducidas por la generación, secreción o deposición de proteína β amiloide, y son efectivos en el tratamiento y/o prevención, y el mejoramiento de los síntomas tales como demencia del tipo Alzheimer (Enfermedad de Alzheimer, demencia senil tipo Alzheimer), Síndrome de Down, deterioro de la memoria, enfermedades priónicas (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), deterioro cognitivo leve (MCI), hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, otro tipo de demencia degenerativa, demencia mixta con y tipo vascular de Alzheimer, la demencia con la enfermedad de Parkinson, demencia con parálisis supranuclear progresiva, la demencia con degeneración cortico-basal, la enfermedad de Alzheimer con enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, la degeneración macular relacionada con la edad, la enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide y así sucesivamente

[0080]

Ya que el presente compuesto tiene alta actividad inhibitoria sobre la β secretasa, y/o tiene una alta selectividad sobre otras enzimas, puede ser un medicamento con efectos secundarios reducidos. Además, el compuesto tiene un gran efecto para reducir la producción de β -amiloide en un sistema de células, en particular, tiene alto efecto para reducir la producción de β -amiloide en el cerebro, puede ser un medicamento excelente.

Además, mediante la conversión del compuesto en un compuesto ópticamente activo con la estereoquímica adecuada, puede ser un medicamento que tenga un amplio margen de seguridad sobre los efectos secundarios. Además, el compuesto presente también tiene ventajas como la alta estabilidad de metabolismo, alta solubilidad, las características de absorción oral son altas, y presenta buena biodisponibilidad, el aclaramiento es bueno, la transferencia al cerebro es alta, tiene una vida media alta, la tasa de unión a no-proteínas es alta, la inhibición del canal hERG es baja, la inhibición de CYP es baja, y/o el test de Ames es negativo.

[0081]

Los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con otros agentes farmacéuticos tales como otros medicamentos terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer, e.g., inhibidores de la acetil colinesterasa y similares.

Los presentes compuestos se pueden usar para tratamientos concomitantes con los agentes anti-demencia, tales como Donepezil clorhidrato, Tacrina, Galantamina, Rivastigmina, Zanapezil, Memantina y Vinpocetina.

Cuando los presentes compuestos se administran a un humano, estos se pueden administrar oralmente como polvos, gránulos, tabletas, cápsulas, píldoras, soluciones o los similares, o parentalmente como inyectables, supositorios, agentes de absorción transdérmica, agentes que se pueden absorber, o los similares. Además el presente compuesto se puede formular en preparaciones farmacéuticas por adición de aditivos farmacéuticos tales como excipientes, ligantes, agentes humectantes, agentes desintegrantes, lubricantes y similares, que son adecuados para las formulaciones y una cantidad efectiva del presente compuesto.

La dosis es diferente dependiendo del estado de la enfermedad, de la vía de administración, de la edad y del peso del paciente, y generalmente es de 0.1ug a 1g/día, preferiblemente de 0.01 a 200 mg/día cuando se administra de manera oral a un adulto, y generalmente es de 0.1 ug a 10g/día, preferiblemente de 0.1 a 2g/día cuando se administra parenteralmente.

[Ejemplos]

[0082]

Los siguientes ejemplos y ejemplos de ensayos ilustran la presente invención con más detalle, pero la presente invención no está limitada por estos ejemplos.

En los ejemplos, el significado de cada abreviatura es como siguen.

Me metil

Et etil

iPr o Prⁱ isopropil

Ph fenil

Bn bencil

Bz benzil

Boc t-butoxicarbonil

Fmoc 9-fluoroenilmetiloxycarbonil

Trt tritil

TFA trifluoroacetil

DMAC dimetilacetamida

THF tetrahidrofurano

DMSO dimetil sulfóxido

DMT-MM cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolino

DMF N,N-dimetilformamida

mCPBA ácido metacloroperbenzónico

Catalizador de Grubbs de segunda generación bencilideno[1,3-bis(2,4,6-trimetil fenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(triciclohexilfosfina)rutenio

[0083]

Los datos de LC/MS de los presentes compuestos se midieron bajo cualquiera de las siguientes condiciones (Métodos A y B), y con tiempos de retención y [M+H]⁺ como se muestran.

(Método A)

Columna: Aguas XBridge C18 5 μ m

Dimensiones: 4.6 $\times$ 50 mm

Tasa de flujo: 3 mL/min

Horno de la columna: 50 °C

Longitud de onda de detección UV: PDA (254 nm)

Gradiente Lineal de 10% a 100% de solvente (solución de acetonitrilo que contiene ácido fórmico 0.1%) se llevó a cabo durante 3 minutos, y con solvente 100% (solución de acetonitrilo que contiene ácido fórmico 0.1%) se mantuvo durante 0.5 minutos.

(Método B)

Columna: Shimadzu Shim empacada XR-ODS 50L $\times$ 3.0

Dimensiones: 50 $\times$ 3.0 mm

Tasa de flujo: 1.6 mL/min

Columna del horno: 50°C

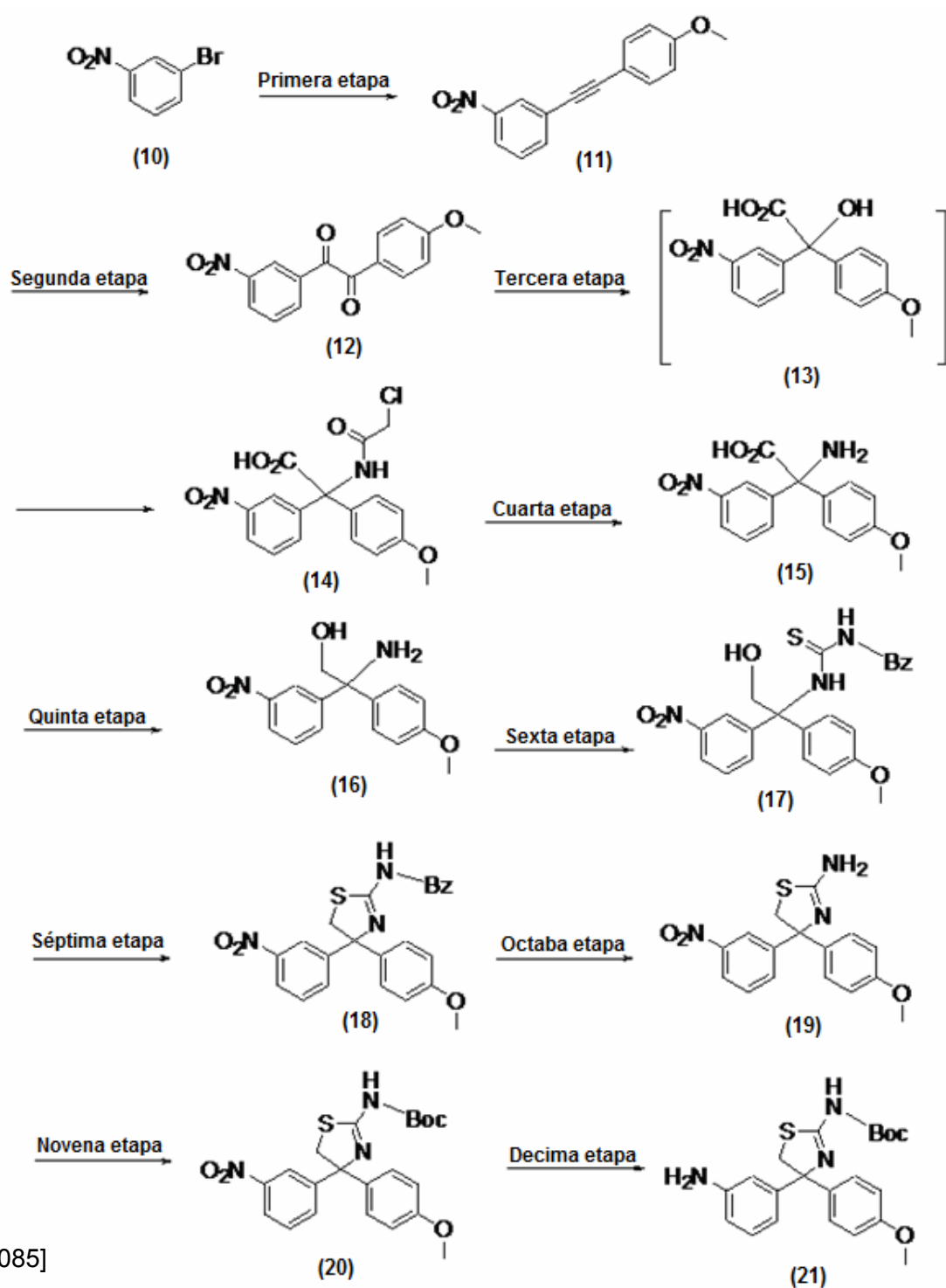
Longitud de onda de detección UV (254 nm)

Gradiente lineal de 10% a 100% solvente (solución de acetonitrilo que contiene ácido fórmico 0.1%) se llevó a cabo durante 3 minutos, y solvente 100% (solución de acetonitrilo que contiene ácido fórmico 0.1%) se mantuvo durante 0.5 minutos.

[0084]

Ejemplo 1 de Referencia

Síntesis del compuesto intermediario (21)



[0085]

Primera Etapa

El compuesto (10) (7.17 g) se disolvió en tetrahidrofurano (70.0 ml), se adicionó 1-etinil-4-metoxibenceno (5.63 g), tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (4.10 g), yoduro de cobre (338 mg), y diisopropilamina (70.0 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. El solvente se evaporó a presión reducida, se adicionó diclorometano, y se eliminaron los insolubles. El residuo se purificó por cromatografía en columna, y se adicionó diclorometano y n-hexano, se colectó el precipitado sólido por filtración para

obtener el compuesto (11) (8.99 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.81 (3H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.30 (1H, s).

Segunda Etapa

El compuesto (11) (1.00 g) se disolvió en dimetil sulfóxido (10.0 ml), se agregó yodo (501 mg), y la mezcla se calentó a 165°C y se agitó durante 2 horas. El solvente de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio y agua estilada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le adicionó diclorometano y diisopropil éter, y se colectó el precipitado sólido por filtración para obtener el compuesto (12) (532mg)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.89 (3H, s), 7.16 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.91 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.58-8.61 (2H, m).

[0086]

Tercera Etapa

El compuesto (12) (2.00 g) se disolvió en etanol (10.0 ml), se adicionó hidróxido de potasio (7.87 g) y agua destilada (10.0 ml), y la mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se extrajo con agua destilada y una solución acuosa de hidróxido de potasio, y la capa acuosa se lavó con cloroformo. La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico, y se extrajo la capa orgánica con una mezcla de cloroformo y metanol. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a presión reducida para obtener el compuesto (13) (2.02 g). Al compuesto resultante (13) (2.02 g) se le adicionó 2-cloroacetnitrilo (10.1 ml), ácido acético (12.8 ml), y ácido sulfúrico concentrado (12.8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se puso en agua con hielo, y el sólido precipitado se colectó por filtración para obtener el compuesto (14) (2.34 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 3.74 (30H, s), 4.26 (2H, dd, J = 20.5, 13.1 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.25 (1H, s), 9.22 (1H, s).

Cuarta Etapa

Al compuesto (14) (2.34 g) se le adicionó tioúrea (564 mg), etanol (12.0 ml), y ácido acético (2.40 ml), y la mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante toda la noche. El solvente se evaporó a presión reducida, se adicionó agua destilada al residuo, y el precipitado sólido se colectó por filtración para obtener el compuesto (15) (4.76 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 3.75 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, br s), 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.34 (1H, s).

[0087]

Quinta Etapa

El compuesto (15) (455 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (5.00 ml), y se adicionó 0.99 mol/L de un complejo borano /tetrahidrofurano (10.0 ml) después de agitar a 0°C durante 1 hora, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas adicionales. A la solución de reacción se le adicionó 2 mol/L de ácido clorhídrico (6.8 ml), el solvente se concentró, y los insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado resultante se extrajo con agua destilada y se lavó con diclorometano. La capa acuosa resultante se neutralizó con ácido clorhídrico, se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol, y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (16) (300 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 3.71 (3H, s), 3.83 (1H, d, J = 9.9 Hz), 4.04 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.10 (1H, s), 5.75 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.04 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.34 (1H, s).

Sexta Etapa

El compuesto (16) (300 mg) se disolvió en acetona (3.00 ml), se adicionó benzoilisotiocianato (187 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó a presión reducida, y al residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto (17) (470 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 3.76 (3H, s), 4.54 (2H, s), 5.42 (1H, s), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.64 (2H, dd, J = 13.6, 7.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.22 (1H, s), 8.31 (2H, s), 11.20 (1H, s), 12.15 (1H, s).

[0088]

Séptima Etapa

El compuesto (17) (31.2 mg) se disolvió en diclorometano (1.00 ml), y se adicionó 1-cloro -2- trimetilpropenilamina (0.0183 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se lavó con agua destilada, y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (18) (15.6 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, dd, J = 20.2, 11.6 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.68 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.08 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.36 (1H, s).

Octava Etapa

El compuesto (18) (320 mg) se disolvió en metanol (3.00 ml), se adicionó monohidrato de hidracina (0.107 ml), y la mezcla se agitó a 40°C durante 3 horas y se agitó a temperatura ambiente por otras 14 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna para obtener el compuesto (19) (128 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 3.71 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.78 (2H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.32 (1H, s).

[0089]

Novena Etapa

El compuesto (19) (120 mg) se disolvió en diclorometano (1.20 ml), se adicionó di-t-butil dicarbonato (564 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto (20) (105 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 1.41 (9H, s), 3.72 (3H, s), 3.90 (2H, dd, J = 22.7, 12.6 Hz), 6.89 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 9.1 Hz).

Décima Etapa

El compuesto (20) (106 mg) se disolvió en metanol, se agregó paladio carbono 10% (52.5 mg) y la mezcla se agitó durante 5 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Los insolubles se eliminaron por filtración con Celita, y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (21) (98.7 mg).

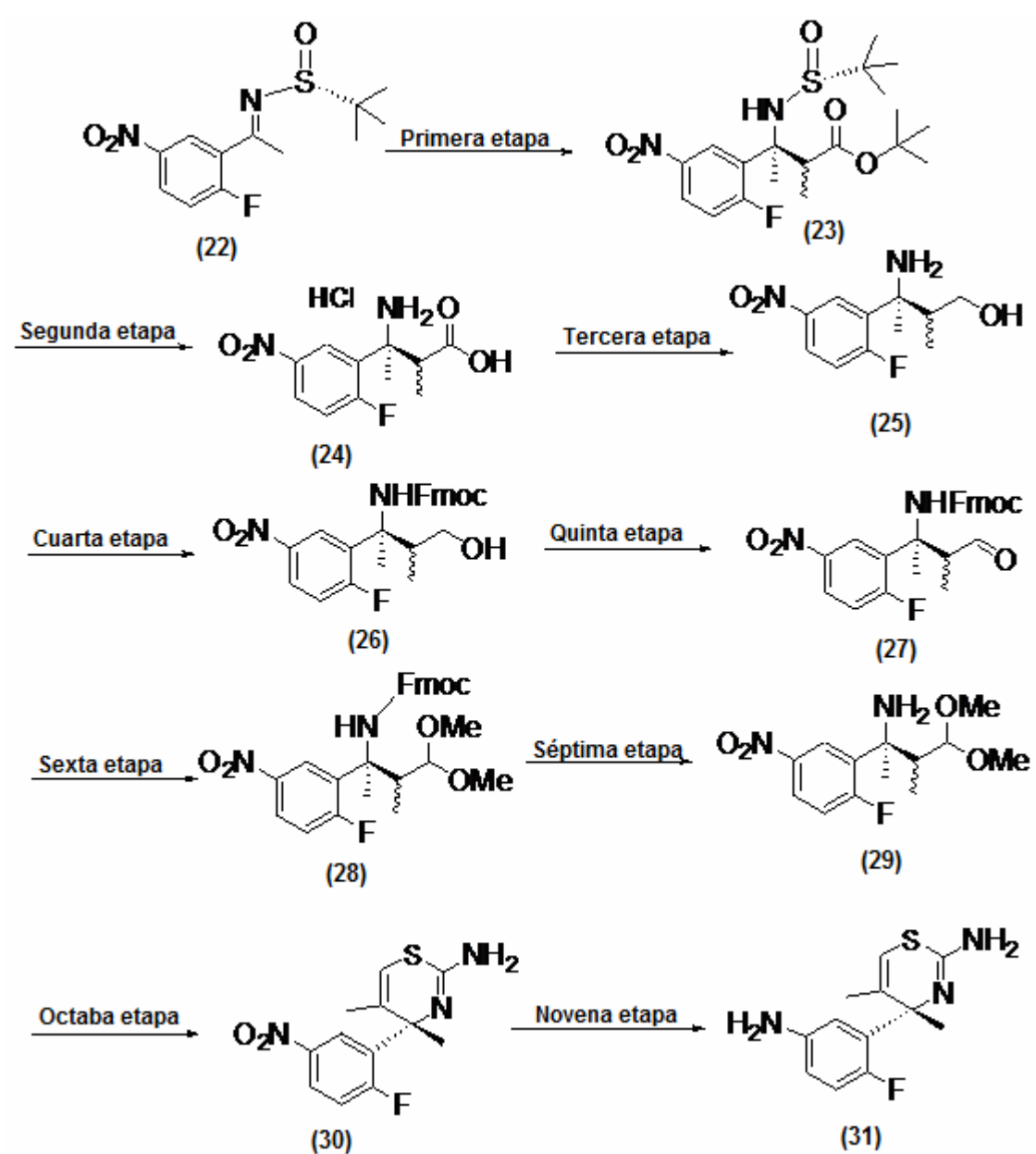
¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 1.40 (9H, s), 3.70-3.73 (4H, m), 3.84 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.85-6.89 (3H, m), 6.96-6.99 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[0090]

Ejemplo de Referencia 2

Síntesis del compuesto intermediario (31)

[Fórmula Química 28]



[0091]

Primera Etapa

A una solución en agitación de disopropilamida de litio 2.0 mol/L en heptano normal/etilbenceno/tetrahidrofurano (16.2 ml) a -78°C se le adicionó gota a gota durante 10 minutos una solución de t-butil propionato (4.73 ml) en tetrahidrofurano (10 ml). Después se agitó a -78°C durante 1 hora y 20 minutos, se adicionó gota a gota durante

40 minutos una solución de clorotitanio triisopropóxido (12.0 g) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de agitar a -78°C durante 1 hora, se adicionó gota a gota durante 30 minutos, una solución del compuesto (22) (3.00g) en tetrahidrofurano (10ml). Después de agitar a -78°C durante 1 hora, la mezcla se adicionó a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en porciones en un baño de hielo, y los insolubles resultantes se separaron por filtración. Los insolubles se lavaron con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (23) (5.00 g) como un producto crudo.

Segunda Etapa

Al compuesto (23) (5.00 g) obtenido en la primera etapa se adicionó una solución de 4 mol/L de ácido clorhídrico /dioxano (39 ml) y metanol (1.2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se adicionó dietil éter (60 ml), se colectó el precipitado por filtración para obtener el compuesto (24) (2.37 g) como un producto crudo.

[0092]

Tercera Etapa

El compuesto (24) (2.37 g) obtenido en la segunda etapa se suspendió en tetrahidrofurano (8 ml), y se adicionó una solución 1 mol/L borano/tetrahidrofurano (24 ml) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3.5 horas, la mezcla se puso en agua con hielo, se adicionó una solución acuosa 1 mol/L de hidróxido de sodio para alcalinizar. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (25) (1.67 g) como un producto crudo.

Cuarta Etapa

A una solución del compuesto (25) (1.67 g) obtenido en la tercera etapa en tetrahidrofurano (16 ml) se adicionó agua (8 ml), hidrógenocarbonato de sodio (1.74 g) e imida del ácido N-(fluorenilmetoxicarboniloxi) succínico (1.74 g), la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas 20 minutos, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (26) (3.72 g) como producto crudo.

Quinta Etapa

A una solución del compuesto (26) (3.72 g) obtenido en la cuarta etapa en dimetil sulfóxido (15 ml) se adicionó ácido 2-yodoxibenzódico (1.93 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. Se adicionó agua y acetato de etilo, los insoluble resultantes se eliminaron por filtración, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (27) (3.77 g) como un producto crudo.

[0093]

Sexta Etapa

A una solución del compuesto (27) (3.77 g) obtenido en la quinta etapa en metanol (60 ml) se adicionó ortoformiato de metilo (38 μ l) y ácido p-toluen sulfónico monohidrato (66 mg), y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 30 minutos. El solvente se evaporó a presión reducida, y al residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (28) (3.55 g) como un producto crudo.

Séptima Etapa

A una solución del compuesto (28) (3.55 g) obtenido en la sexta etapa en dimetilformamida (14 ml) se le adicionó piperidina (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna para obtener la mezcla diasterómera (29) (985 mg) en cerca de 2:3 calculada de

una razón de proton de $^1\text{H-NMR}$.

$^1\text{H-NMR}$ (mezcla de diastereómeros), CDCl_3 δ : 0.80 (d, $J = 7.2$ Hz), 1.06 (d, $J = 7.2$ Hz), 1.48 (d, $J = 1.4$ Hz), 1.62 (d, $J = 1.7$ Hz), 2.40-2.60 (m), 3.17 (s), 3.21 (s), 3.36 (s), 3.41 (s), 3.72 (d, $J = 2.6$ Hz), 4.34 (d, $J = 3.8$ Hz), 7.11-7.20 (m), 8.10-8.19 (m), 8.59 (dd, $J = 6.9, 3.0$ Hz), 8.71 (dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz).

[0094]

Octava Etapa

A una solución del compuesto (29) (985 mg) en acetona (5 ml) se adicionó benzoil isotiocianato (497 μl) a 0°C , la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos, y el solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le adicionó ácido sulfúrico concentrado (6 ml), la mezcla se agitó a 50°C durante toda la noche, se agregó hielo y la mezcla se hizo alcalina con una solución acuosa de amoníaco 28% mientras se agitaba en enfriamiento con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (30) (968 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 1.82 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 6.07 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 10.3, 8.9$ Hz), 8.16 (1H, ddd, $J = 8.9, 4.0, 2.9$ Hz), 8.30 (1H, dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz).

Novena Etapa

A una solución del compuesto (30) (968 mg) en ácido acético (8 ml) y agua (1 ml) se le adicionó hierro (769 mg), y la mezcla se agitó a 60°C . La mezcla se hizo alcalina con una solución acuosa de amoníaco 28%, los insolubles resultantes se eliminaron por filtración, el filtrado se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (31) (968 mg).

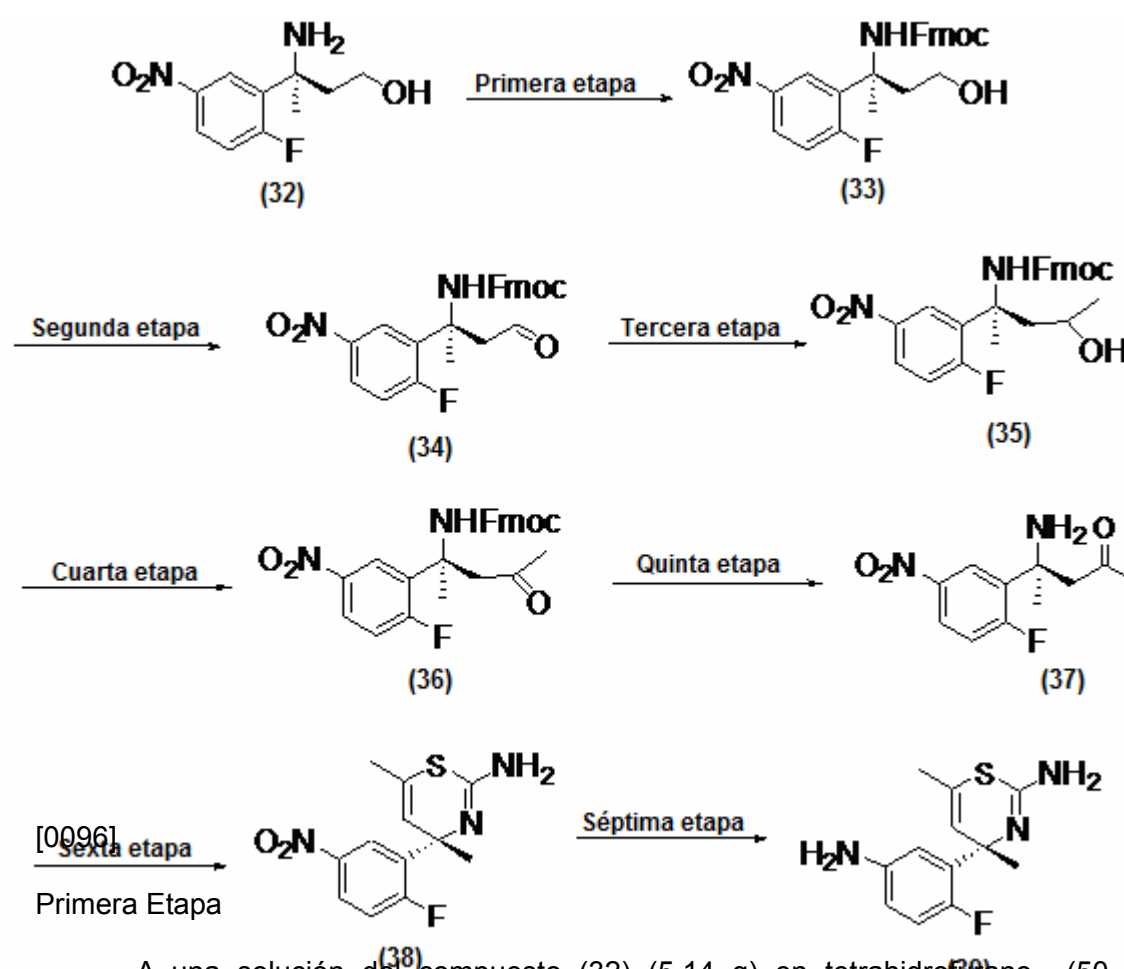
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66 (3H, s), 1.78 (3H, d, $J = 1.3$ Hz), 3.51 (2H, brs), 5.94 (1H, d, $J = 4.7$, 1.5 Hz), 6.51 (1H, ddd, $J = 8.5$, 3.8, 2.8 Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 6.6$, 2.8 Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 11.4$, 8.5 Hz).

[0095]

Ejemplo de Referencia 3

Síntesis del compuesto intermediario (39)

[Fórmula Química 29]



A una solución del compuesto (32) (5.14 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se adicionó agua (40 ml), hidrógenocarbonato de sodio (7.57 g) y la imida del ácido N-(fluorenilmetoxycarbonilo) succínico (8.36 g), la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (33) (11.0 g) como un producto crudo.

Segunda Etapa

A una solución del compuesto (33) (11.0 g) obtenido en la primera etapa en dimetil sulfóxido (40 ml) se adicionó ácido 2-yodoxibenzóico (6.94 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se adicionaron agua y acetato de etilo, y los insolubles resultantes se eliminaron por filtración. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para obtener el compuesto (34) (6.06 g).

MS (M+1) 449.00

Tercera Etapa

A dietiléter (60 ml) se le adicionó tetracloruro de titanio (3.1 ml) a -78°C , y a la suspensión amarilla resultante se le adicionó gota a gota una solución 3 mol/L de bromuro de metil magnesio en dietil éter (9.5 ml). Después se elevó la temperatura de la mezcla a -40°C , y la solución del compuesto (34) (3.18 g) en dietiléter (15 ml) se adicionó gota a gota durante 30 minutos. Después de agitar durante 2.5 horas, se adicionó hielo, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (35) (3.4 g) como un producto crudo.

[0097]

Cuarta Etapa

A una solución del compuesto (35) (3.4 g) obtenido en la tercera etapa en dimetil sulfóxido (16 ml) se adicionó ácido 2-yodoxibenzoico (1.98 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se adicionó agua y acetato de etilo, los insolubles resultantes se eliminaron por filtración. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para obtener el compuesto (36) (2.34 g).

MS (M+1) 463.16

Quinta Etapa

A una solución del compuesto (36) (2.34 g) en dimetilformamida (10 ml) se

adicionó piperidina (600 μ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se adicionó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (37) (928 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.93 (1H, d, J =18 Hz), 3.44 (1H, d, J =18 Hz), 7.13 (1H, dd, J =11.0, 8.9 Hz), 8.13 (1H, ddd, J = 8.9, 4.0, 2.9 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 7.2, 2.9 Hz).

[0098]

Sexta Etapa

A una solución del compuesto (37) (928 mg) en acetona (4 ml) se adicionó benzoil isotiocianato (497 μ l) a 0°C, la mezcla se agitó durante 20 minutos, y el solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le adicionó ácido sulfúrico concentrado (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se adicionó hielo, y la mezcla se hizo alcalina con una solución acuosa de amoníaco 28% mientras se agitaba en enfriamiento con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en etanol, y se agregó monohidrato de hidracina (290 mg). Después de agitar a 50°C por 2 horas se agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna para dar el compuesto (38) (523 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68 (3H, d, J =1.2 Hz), 1.99 (3H, d, J =1.5 Hz), 4.63 (2H, br), 5.93 (2H, dd, J =4.7, 1.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J =10.3, 8.9 Hz), 8.11 (1H, ddd, J = 8.9, 4.1, 2.9 Hz), 8.38 (1H, dd, J = 6.7, 2.9 Hz).

Séptima Etapa

A una solución del compuesto (38) (523 mg) en ácido acético (5 ml) y agua (0.5 ml) se adicionó hierro (415 mg), la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se hizo alcalina con amoníaco acuoso 28%, los insolubles resultantes se eliminaron por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Luego se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (39) (407 mg).

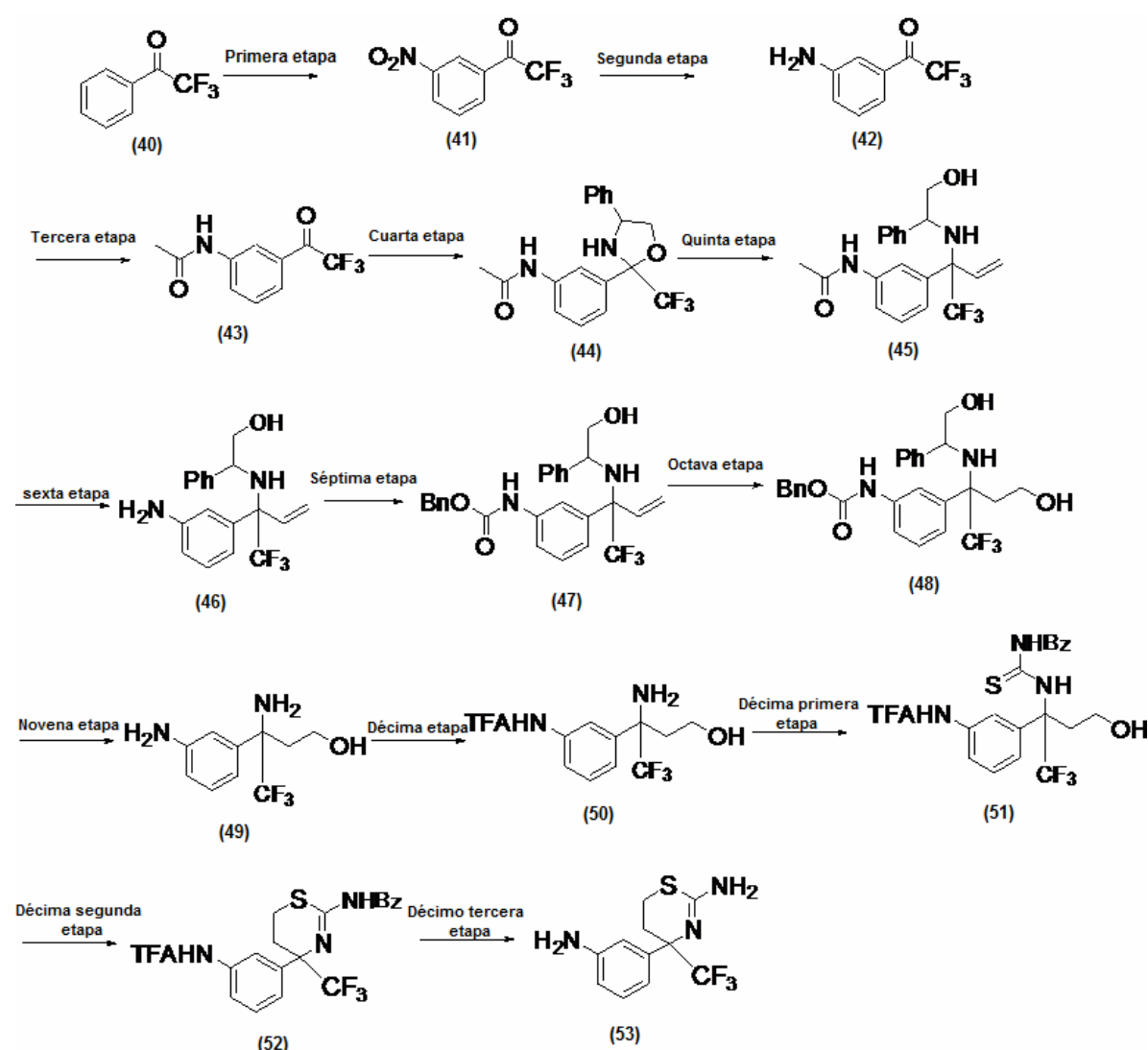
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 1.96 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 3.51 (2H, br), 5.95 (2H, dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz), 6.48 (1H, ddd, $J = 8.5, 3.6, 2.9$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 6.7, 2.9$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 11.4, 8.5$ Hz).

[0099]

Ejemplo de Referencia 4

Síntesis del compuesto intermediario (53)

[Fórmula Química 30]



[0100]

Primera Etapa

A ácido sulfúrico (61 ml) enfriado en un baño de hielo se adicionó gota a gota a ácido nítrico (20 ml) para preparar el reactivo. A -38°C , al compuesto (40) (50 g) se le adicionó gota a gota ácido sulfúrico concentrado (137 ml), seguido por la disolución. A esta solución se le agregó gota a gota el reactivo preparado previamente a -25°C durante 1 hora. Luego de lo cual, la temperatura interna se mantuvo de -15°C a -20°C . Después de agitar por una hora, la solución de reacción se agregó a agua con hielo, se agitó vigorosamente durante 40 minutos en enfriamiento con hielo, la mezcla se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con sílica gel para obtener el compuesto (41) (72.3 g).

$^1\text{H-NMR}$ (mezcla con cuerpo hidratado, CDCl_3) δ : 8.81 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J = 8.1$ Hz),

8.44 (1.5H, s), 8.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.20 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 7.93 (1.5H, d, J = 7.8 Hz), 7.77 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.56 (1.5H, t, J = 16.8 Hz).

Segunda Etapa

El compuesto (41) (10 g) se disolvió en metanol (200 ml), se adicionó hierro (15 g), y se adicionó ácido clorhídrico concentrado (23 mL) gota a gota con enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 5 horas, los insolubles resultantes se eliminaron por filtración a través de Celita, y al filtrado resultante se le adicionó una solución acuosa de hidróxido de sodio 4 mol/L (69 ml) con enfriamiento con hielo. Después la mezcla se filtró a través de Celita, el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de sílica gel para obtener el compuesto (42) (8.63 g).

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 7.43 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.32-7.28 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.93 (2H, br s).

[0101]

Tercera Etapa

El compuesto (42) (37.2 g) se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se agregó anhídrido acético (19.5 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y el solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le adicionó isopropil éter para producir el compuesto (43) (15.8 g). Además de esto, al filtrado resultante se le adicionó agua y acetato de etilo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (43) (10.5 g).

¹H-NMR (mezcla con compuesto hidrato, DMSO-d₆)δ: 10.33 (1H, s), 10.01 (0.7H, s), 8.41 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.78 (0.7H, s), 7.73-7.70 (1.7H, m), 7.59 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.52 (1.4H, s), 7.32-7.27 (1.4H, m), 2.08 (3H, s), 2.04 (2.1H, s).

Cuarta Etapa

El compuesto (43) (2.0 g) se disolvió en tolueno (100 ml), se agregó 2-amino-2-feniletanol (1.2 g) y piridinio para-toluensulfonato (0.22 g), la mezcla se calentó a 130°C en el recipiente equipado con un aparato Deaeen-Stark para deshidratar. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se agregó una solución acuosa de carbonato de sodio hidrato, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con aminosilica gel para producir el compuesto (44) (1.8 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 10.07 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.38-7.27 (7H, m), 4.68-4.61 (1H, m), 4.52 (1H, t, J = 7.1 Hz), 4.08 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.59 (1H, t, J = 8.3 Hz), 2.04 (3H, s).

[0102]

Quinta Etapa

A tetravinilestaño (10 ml) se adicionó gota a gota butillitio (42.2 ml: 2.6 mol/L) en corriente de nitrógeno, se adicionó pentano al sólido blanco resultante, el sobrenadante se decantó, y se disolvió en THF (25 ml). Por otro lado se disolvió el compuesto (44) (3.2 g) en THF (32 ml), y la solución de vinillitio (22.1 ml) previamente preparada se adicionó gota a gota a -78°C. Después de agitar durante 1.5 horas, se adicionó a la mezcla solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriada con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con aminosilica gel para producir el compuesto (45) (1.7 g).

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 7.88 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.39-7.37 (1H, m), 7.24-7.19 (7H, m), 5.74

(1H, dd, J = 17.7, 11.1 Hz), 5.23 (2H, dd, J = 17.7, 11.1 Hz), 3.97-3.95 (1H, m), 3.68-3.66 (1H, m), 3.47-3.45 (1H, m), 3.25-3.23 (1H, m), 2.86-2.84 (1H, m), 2.10 (3H, s).

Sexta Etapa

El compuesto (45) (1.1 g) se disolvió en etanol (11 ml), se adicionó ácido clorhídrico (5.5 ml: 6 mol/L), la mezcla se agitó a 90°C durante 5 horas, y se adicionó solución de hidróxido de sodio (8.7 ml: 4 mol/L). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con sílica gel para producir el producto crudo (46) (728 mg).

Séptima Etapa

El compuesto (46) (728 mg) se disolvió en diclorometano (7 ml), y se adicionó diisopropiletilamina (0.42 ml) y cloroformato de bencilo (0.308 ml) en condiciones de enfriamiento con hielo y con corriente de nitrógeno. Después agitar por 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en condiciones de enfriamiento con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con sílica gel para producir el (47) (839 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 9.79 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.48-7.14 (13H, m), 5.80 (1H, dd, J = 18.1, 11.2 Hz), 5.42-5.38 (2H, dd, J = 18.1, 11.2 Hz), 5.15 (2H, s), 5.08 (1H, s), 3.89-3.87 (1H, m), 3.35-3.25 (2H, m), 3.03-3.00 (1H, m).

[0103]

Octava Etapa

El compuesto (47) (4.8 g) se disolvió en THF (48 ml), se adicionó un complejo de borano/dimetil sulfuro (15.3 ml: 2 mol/L) en condiciones de enfriamiento con hielo con

corriente de nitrógeno, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos. Además la mezcla se calentó a 40°C, se agitó durante 2.5 horas, y se enfrió con hielo. Después se le agregó agua (4.8 ml) a la solución de reacción, solución acuosa de hidróxido de sodio (25.5 ml: 4 mol/L) y solución acuosa de peróxido de hidrógeno (10.4 ml: 30%). Después se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel para producir el compuesto (48) (1.7 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 9.77 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.49-7.12 (13H, m), 5.16 (2H, s), 4.98-4.96 (1H, m), 4.52-4.49 (1H, m), 3.86-3.84 (1H, m), 3.37-3.18 (4H, m), 2.90-2.87 (1H, m), 2.28-2.25 (1H, m), 2.12-2.10 (1H, m).

Novena Etapa

El compuesto (48) (50 mg) se disolvió en metanol (0.5 ml), se adicionó 20% de Pd (OH)₂ (28 mg: 50% de humedad), y la mezcla se agitó durante 8 horas en corriente de hidrógeno. El solvente del filtrado obtenido por filtración con Celita se evaporó para producir el producto crudo (49) (33 mg).

Décima Etapa

El compuesto (49) (24 mg) se disolvió en THF (0.5 ml), se adicionó con enfriamiento con hielo, anhídrido trifluoroacético (0.029 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 horas, y se agregó una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. Además la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel para producir el compuesto (50) (12 mg).

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 8.53 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.61-3.58 (1H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 2.22 (2H, t, J = 5.2 Hz).

[0104]

Décima primera Etapa

El compuesto (50) (68 mg) se disolvió en acetona (1 ml), y se adicionó benzoil isotiocianato (0.043 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar por 15 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2.5 horas y además se agitó a 40°C por 4 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel para producir el compuesto (51) (80 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 12.40 (1H, s), 11.69 (1H, s), 11.30 (1H, s), 8.03-8.01 (2H, m), 7.84-7.81 (2H, m), 7.68-7.66 (1H, m), 7.56-7.54 (2H, m), 7.45-7.43 (1H, m), 7.34-7.33 (1H, m), 4.81-4.79 (1H, m), 3.73-3.62 (2H, m), 3.48-3.45 (1H, m), 2.67-2.65 (1H, m).

Décima segunda Etapa

El compuesto (51) (80 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml), y se adicionó 1-cloro-2-trimetilpropenilamina (0.043 ml) con corriente de nitrógeno. Después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa delgada con sílica gel para producir el compuesto (52) (58 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 11.42 (1H, s), 11.23 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.84-7.81 (2H, m), 7.70-7.46 (5H, m), 3.10-2.99 (1H, m), 2.92-2.82 (1H, m), 2.65-2.59 (1H, m), 2.12-2.05 (1H, m).

Décima tercera etapa

El compuesto (52) (57 mg) se disolvió en etanol (1 ml), y se adicionó una solución

acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/L (0.6 ml). Después de calentar a 70°C y agitar durante 7.5 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. El solvente se evaporó a presión reducida, para producir el compuesto (53) (7.7 mg)

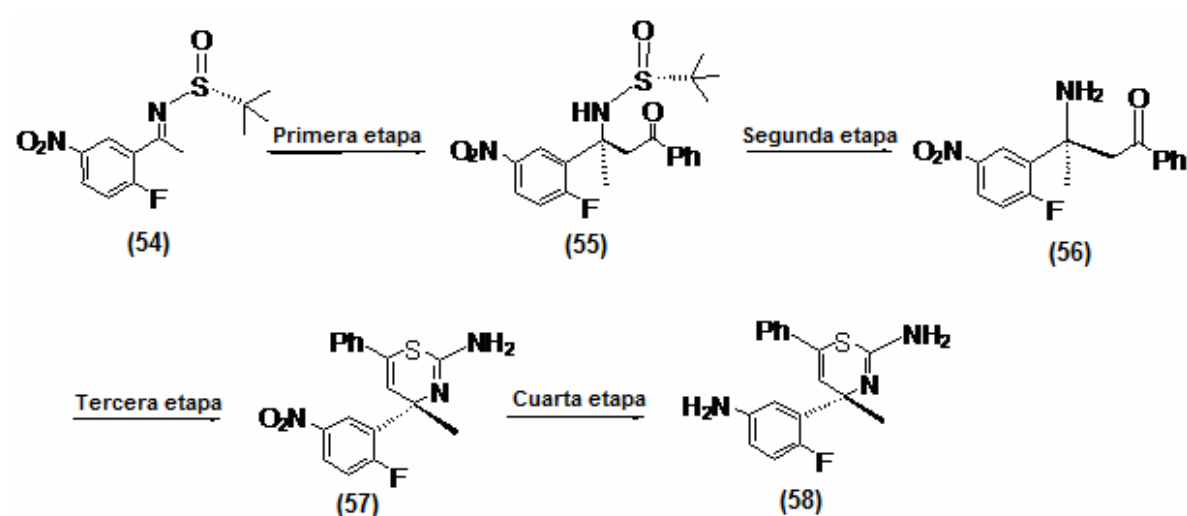
¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 7.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.67 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.29 (2H, s), 5.07 (2H, s), 2.90 (1H, d, J = 10.6 Hz), 2.59-2.49 (2H, m), 1.74 (1H, t, J = 13.4 Hz).

[0105]

Ejemplo de referencia 5

Síntesis del compuesto intermediario (58)

[Fórmula química 31]



[0106]

Primera etapa

A una solución de 0.5 mol/L de hexametildisilazida de potasio en tolueno (7.3 ml) se adicionó tetrahidrofurano (30 ml), y acetofenona (407 µl) lentamente y gota a gota mientras se agitaba a -78°C. Después de agitar a -78°C por 1 hora, se agregó gota a gota una solución del compuesto (54) (500 mg) en tetrahidrofurano (3 ml). Después que la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora, se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio saturada y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El

solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto (55) (380 mg) como la mezcla diasterómera.

Segunda etapa

A la mezcla del compuesto (55) (380 mg) obtenido en la primera etapa se le agregó solución 4 mol/L de ácido clorhídrico/dioxano (1.8 ml) y metanol (45 μ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se agregó agua y dietil éter, la capa acuosa se hizo alcalina con solución acuosa de amoníaco al 28%, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (56) (181 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (3H, s, $J = 1.7$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 18.8$ Hz), 4.02 (1H, d, $J = 18.8$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 11.1, 9.0$ Hz), 7.41-7.59 (3H, m), 7.85-7.90 (2H, m), 8.11 (1H, ddd, $J = 9.0, 4.0, 2.8$ Hz), 8.69 (1H, dd, $J = 7.2, 2.8$ Hz).

[0107]

Tercera etapa

A una solución del compuesto (56) (181 mg) en acetona (1.5 ml) se le agregó benzoi isotiocianato (81 μ l) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y el solvente se evaporó a presión reducida, Al residuo se le adicionó ácido sulfúrico concentrado (1.1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se adicionó agua (500 μ l). y la mezcla se agitó a 50°C por 6 horas. La mezcla se hizo alcalina con solución acuosa de amoníaco al 28%, mientras se agitaba en enfriamiento con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto (57) (112 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 4.80 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.17 (1H,

dd, J =10.5, 8.9 Hz), 7.34-7.49 (5H, m), 8.13 (1H, ddd, J = 8.9, 4.0, 3.0 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 6.8, 3.0 Hz).

Cuarta etapa

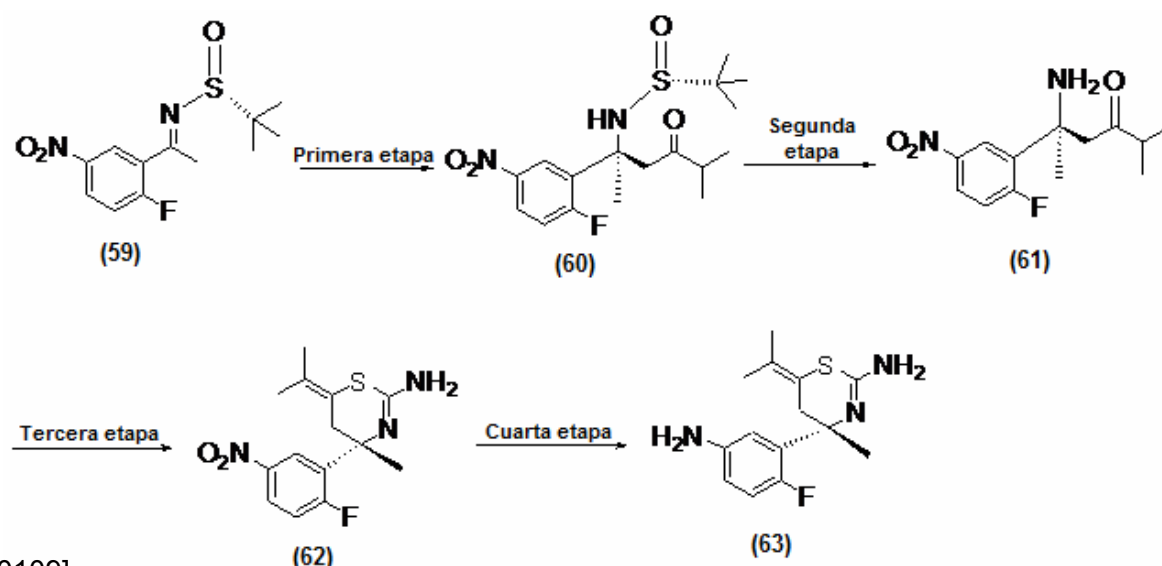
A una solución del compuesto (57) (112 mg) en ácido acético (1 ml) y agua (0.1 ml) se le adicionó hierro (91 mg), y la mezcla se agitó a 50°C por 2.5 horas. Los sólidos resultantes se eliminaron por filtración, el filtrado se hizo alcalino con solución acuosa de amoníaco al 28%, se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (58) (98.7 mg) como un producto crudo.

[0108]

Ejemplo de referencia 6

Síntesis del compuesto intermediario (63)

[Fórmula química 32]



[0109]

Primera etapa

A una solución de 0.5 mol/L de hexametildisilazida de potasio en tolueno (8 ml) se adicionó dietil éter (30 ml), y 3-metil-2-butanona (376µl) lentamente y gota a gota mientras se agitaba a -78°C. Después de agitar a -78°C por 1 hora, se agregó una solución del compuesto (59) (500 mg) en dietil éter (8 ml), gota a gota. Después de agitar a -78°C durante 1.5 horas, se adicionó una solución acuosa de cloruro de amonio

saturada y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto (60) (307 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.06 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.34 (9H, s), 1.77 (3H, s), 2.55 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.41 (1H, d, $J = 18.8$ Hz), 3.72 (1H, d, $J = 18.8$ Hz), 5.46 (1H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 11.3, 8.9$ Hz), 8.13 (1H, ddd, $J = 8.9, 4.0, 2.8$ Hz), 8.56 (1H, dd, $J = 6.9, 2.8$ Hz).

Segunda etapa

Al compuesto (60) (307 mg) obtenido en la primera etapa, se le adicionó una mezcla de ácido clorhídrico/dioxano 4 mol/L en solución (1.65 ml) y metanol (40 μl), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó dietil éter y agua y la capa acuosa se hizo alcalina con solución acuosa de amoníaco al 28%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. Para producir el compuesto (61) (209 mg).

[0110]

Tercera etapa

A una solución del compuesto (61) (209 mg) en acetona (1.0 ml) se le agregó benzil isotiocianato (105 μl) a 0°C , y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y el solvente se evaporó a presión reducida, Al residuo se le adicionó ácido sulfúrico concentrado (1.6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y la mezcla se hizo alcalina con solución acuosa de amoníaco al 28%, mientras se agitaba en enfriamiento con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto (62) (96 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.70 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 2.87 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 4.80 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 11.0, 8.9$ Hz), 8.12 (1H, ddd, $J = 8.9, 4.0, 3.0$ Hz), 8.44 (1H, dd, $J = 6.9, 3.0$ Hz).

Cuarta etapa

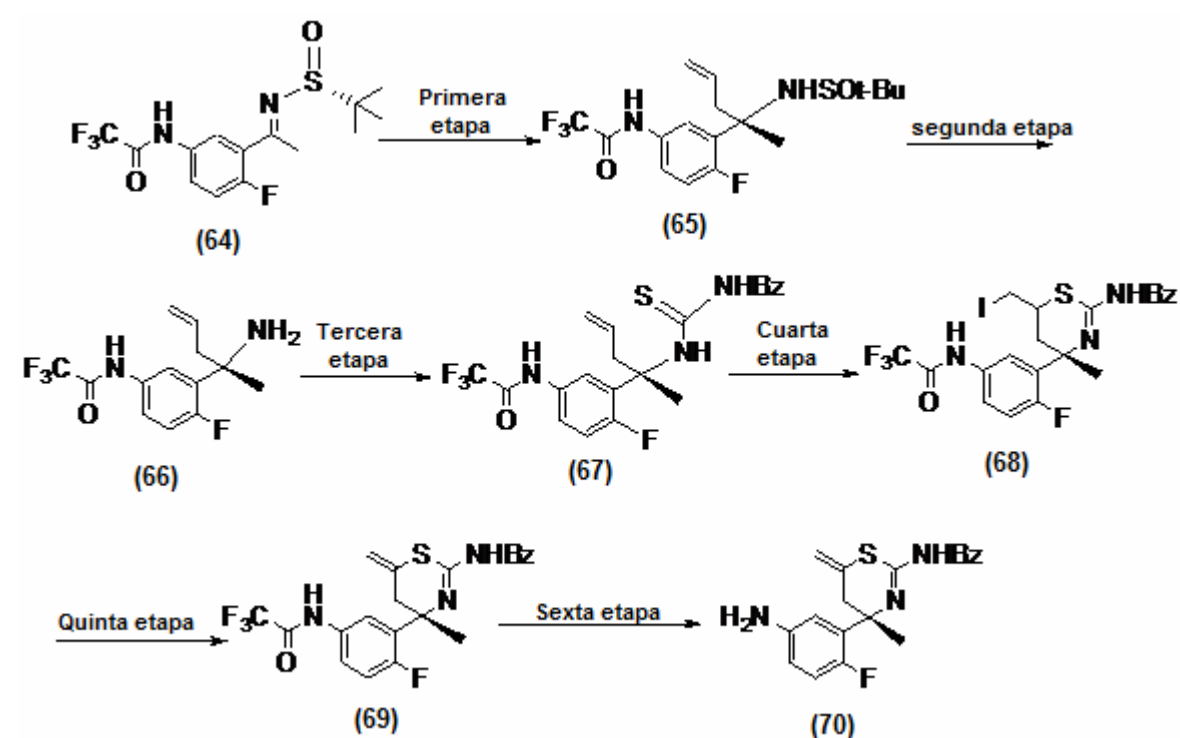
A una solución del compuesto (62) (96 mg) en ácido acético (1 ml) y agua (0.1 ml) se le adicionó hierro (87 mg), y la mezcla se agitó a 50°C por 2 horas. La mezcla se hizo alcalina con una solución acuosa de amoníaco 28%, los insolubles resultantes se eliminaron por filtración, el filtrado se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto (63) (78.3 mg), como un producto crudo.

[0111]

Ejemplo de referencia 7

Síntesis del compuesto intermediario (70)

[Fórmula química 33]



[0112]

Primera etapa

El compuesto (64) (12 g) se disolvió en tetrahidrofurano (240 ml), y se agregó gota

a gota una solución 1 mol/L de bromuro de alil magnesio /éter a -78°C durante 1 hora con agitación. Después de agitar otra hora a -78°C, la mezcla se transfirió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La sustancia inorgánica se eliminó por filtración, el solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (65) (9.7 g).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.21 (9H, s), 1.68 (3H, s), 2.79 (1H, dd, J = 13.4, 7.3 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 13.4, 6.8 Hz), 4.16 (1H, s), 5.10 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.13 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.52-5.66 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J = 10.6, 10.1 Hz), 7.55-7.62 (1H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 9.96 (1H, s).

Segunda etapa

El compuesto (65) (3.99 g) se disolvió en etanol (20 ml), se adicionó una solución de ácido clorhídrico-etanol 1 mol/L a temperatura ambiente con agitación, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, el solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico 2 mol/L. la capa acuosa resultante se hizo básica con carbonato de potasio (pH=8 a 9), la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La sustancia inorgánica se eliminó por filtración, y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (66). Toda la cantidad de este compuesto se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.51 (3H, s), 1.75-1.89 (2H, br), 2.47 (1H, dd, J = 13.1, 8.1 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 13.1, 7.1 Hz), 5.03-5.11 (2H, m), 5.46-5.58 (1H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 7.52-7.60 (2H, m), 8.25-8.36 (1H, br).

[0113]

Tercera etapa

El compuesto resultante (66) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), y se

adicionó benzoil isotiocianato (1.43 ml) gota a gota mientras se agitaba con enfriamiento con hielo, la mezcla se agitó durante 5 minutos con enfriamiento por hielo, y se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (67) (4.34 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2.00 (3H, s), 2.73 (1H, dd, J = 13.1, 6.6 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 13.1, 7.6 Hz), 5.24 (1H, d, J = 10.6 Hz), 5.29 (1H, J = 17.2 Hz), 5.67-5.79 (1H, m), 6.99-7.07 (1H, dd, J = 10.4, 10.4 Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.57-7.65 (2H, m), 7.83 (2H, d J = 7.07 Hz), 8.39 (1H, s), 8.86 (1H, s), 11.36 (1H, s).

Cuarta etapa

El compuesto (67) (4.34 g) se disolvió en cloruro de metileno (220 ml), se le agregó yodo (3.64 g) de una vez mientras que se agitaba con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó por 30 minutos más con enfriamiento con hielo. Después de diluir con agua, el yodo residual se redujo con hiposulfito de sodio, la capa acuosa se neutralizó (pH=8) con hidrógeno carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La sustancia inorgánica se eliminó por filtración y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (68). Toda la cantidad de este compuesto se utiliza en la siguiente reacción sin purificación.

[0114]

Quinta etapa

El compuesto (68) se disolvió en tetrahidrofurano (130 ml), se adicionó pirrolidina (4 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La sustancia inorgánica se eliminó por filtración, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (69) (3.44 g).

Sexta etapa

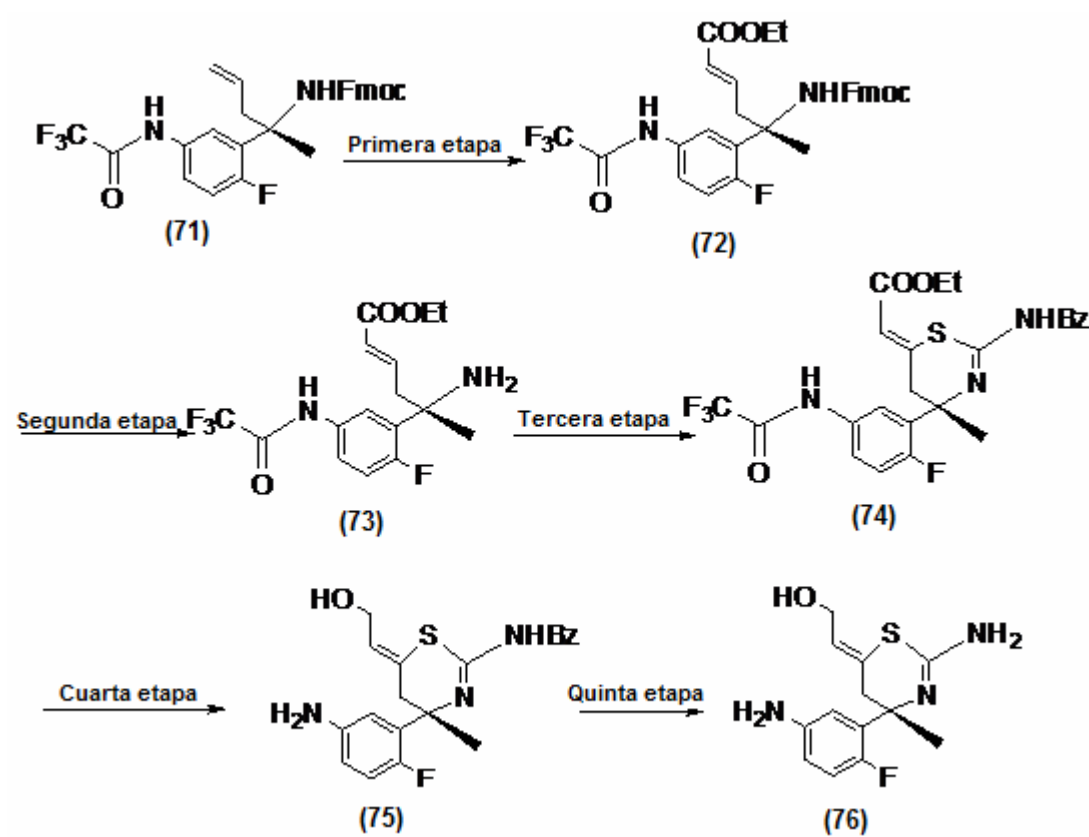
¹H-NMR (CDCl₃)δ: 1.54 (3H, s), 2.53 (1H, d, J = 13.6 Hz), 2.89 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.97 (1H, s), 5.09 (1H, s), 6.45-6.51 (1H, m), 6.73-6.84 (2H, m).

[0115]

Ejemplo de referencia 8

Síntesis del compuesto intermediario (76)

[Fórmula química 34]



[0116]

Primera etapa

El compuesto (71) (8.00 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml), se adicionaron acrilato de etilo (40 ml) y un catalizador de Grubbs de segunda generación (0.412 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. En atmósfera de nitrógeno. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (72) (8.34 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.26 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.53-1.78 (3H, br), 2.72-2.92 (1H, br), 3.14-3.38 (1H, br), 4.23 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.25-4.50 (2H, br), 5.44-5.67 (1H, br), 5.82-5.98 (1H, br), 6.73-6.93 (1H, br), 6.97 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz), 7.19-7.85 (11H, m), 8.67-8.82 (1H, br).

Segunda etapa

El compuesto (72) (8.32 g) se disolvió en N, N-dimetilformamida, se agregó piperidina (0.125 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la solución de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (73) (4.81 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.55 (3H, s), 1.65-1.88 (2H, br), 2.66 (1H, dd, $J = 14.1, 8.1$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 14.1, 8.1$ Hz), 4.15 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.86 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.69 (1H, ddd, $J = 15.2, 8.1, 8.1$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 10.1, 8.1$ Hz), 7.56-7.64 (2H, m), 8.14-8.26 (1H, br).

[0117]

Tercera Etapa

El compuesto (73) (0.950 g) se disolvió en cloruro de metileno (14 mL), se adicionó gota a gota durante 10 minutos y con enfriamiento con hielo benzoil isotiocianato (0.370 ml), y la mezcla se agitó por 30 minutos, con enfriamiento con hielo. Después se

adicionó yodo (0.732 g) a la vez que se enfriaba con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se enfrió con hielo y se adicionó gota a gota durante 5 minutos una solución de 1,8-biciclo [5.4.0] undec-7-eno (1.581 ml) disuelto en cloruro de metileno (10 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, se adicionó sulfito de sodio, la mezcla se neutralizó con hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (74) (0.939 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.73 (3H, s), 2.93 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 3.58 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.09 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.83 (1H, s), 7.14 (1H, dd, $J = 11.1, 9.1$ Hz), 7.31-7.45 (3H, m), 7.58 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 9.62-9.76 (1H, br).

Cuarta Etapa

El compuesto (74) (0.700 mg) se disolvió en tolueno, y la temperatura interna se mantuvo bajo -50°C . Se adicionó una solución 1 mol/L de hidruro de diisobutil de aluminio en tolueno, durante 5 minutos, gota a gota, la mezcla se enfrió en un baño de hielo seco con acetona, y además se agitó durante 30 minutos. Después se interrumpió con metanol, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (75) (0.183 g).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.52-1.98 (1H, br), 1.78 (3H, s), 2.75 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.44-3.87 (2H, br), 4.07 (1H, dd, $J = 13.1, 5.1$ Hz), 4.14 (1H, dd, $J = 13.1, 3.5$ Hz), 5.63 (1H, dd, $J = 5.1, 3.5$ Hz), 6.46-6.59 (2H, m), 6.87 (1H, dd, $J = 11.1, 9.1$ Hz), 7.46 (2H, dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 8.25 (2H, d, $J = 7.1$ Hz).

[0118]

Quinta Etapa

El compuesto (75) (60.4 mg) se disolvió en etanol (600 μ l), se agregó hidracina monohidrato (38 μ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada con cloruro de sodio, se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después se filtró, y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (76) como una mezcla con benzoilhidracina. El compuesto (76) se usó en la siguiente reacción sin purificación.

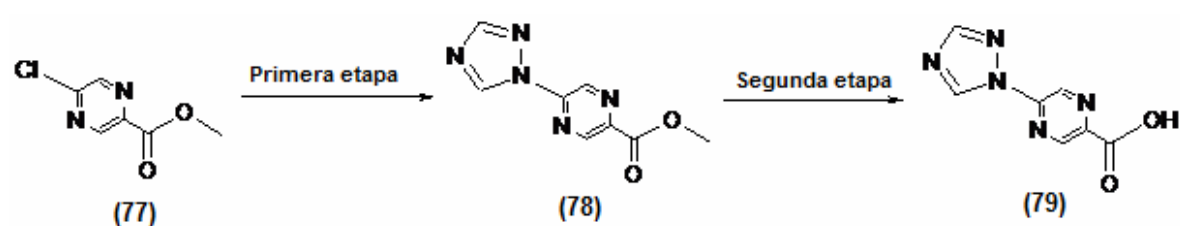
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.45 (3H, s), 2.41 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.82 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.29-3.80 (4H, br), 3.98 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.49 (1H, m), 6.36-6.41 (1H, m), 6.60-6.65 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J = 12.1, 9.1 Hz).

[0119]

Ejemplo de Referencia 9

Síntesis del Compuesto Intermediario (79)

[Fórmula Química 35]



[0120]

Primera Etapa

El compuesto (77) (500 mg) se disolvió en dimetilacetamida (7.5 ml), se agregó carbonato de potasio (440 mg) y 1H-1,2,4-triazol (200 mg), y la mezcla se agitó a 130°C durante 10 minutos en irradiación en un horno de microondas. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con

diisopropil alcohol para producir el compuesto (78) (451 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.96 (3H, s), 8.48 (1H, s), 9.16 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.29 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.56 (1H, s).

Segunda Etapa

El compuesto (78) (50 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml), se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/L, (0.12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó ácido clorhídrico 2 mol/L, (0.12 ml), el solvente se evaporó a presión reducida, y al residuo se le agregó cloroformo, para producir por filtración el compuesto (79) (27 mg) (que contiene cloruro de sodio).

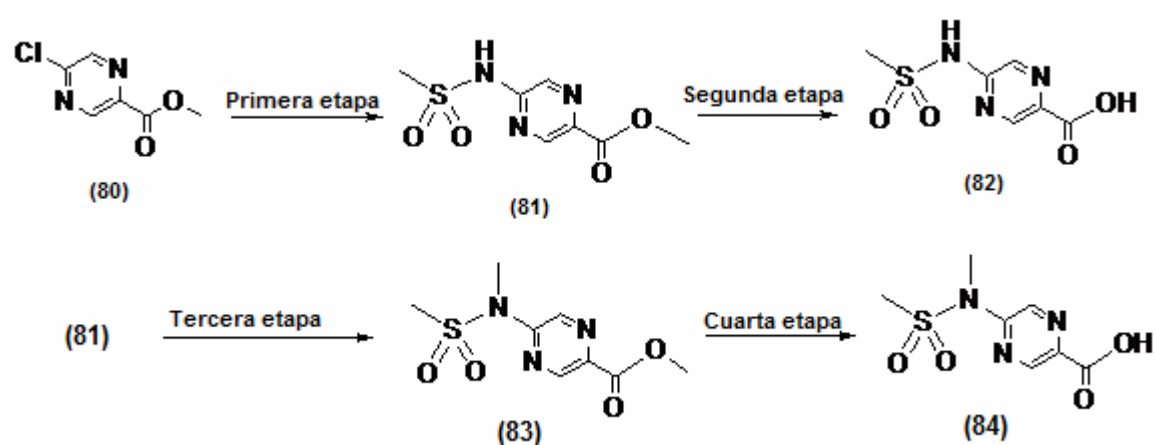
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.48 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.55 (1H, s), 14.18 (1H, s).

[0121]

Ejemplo de Referencia10

Síntesis del compuesto intermediario (84)

[Fórmula Química 36]



[0122]

Primera Etapa

El compuesto (80) (1.0 g) se disolvió en dimetil sulfóxido (10 ml), y se agregó metanosulfonaamida (0.66 g) y carbonato de potasio (1.6 g), y la mezcla se agitó a 120°C durante 1 hora. Se adicionaron 0.2 mol/L de ácido clorhídrico para ajustar el pH a 4, y la

mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, en ese orden, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con dietil éter para producir el compuesto (81) (1.1 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.40 (3H, s), 3.88 (3H, s), 8.35 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.90 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 11.68 (1H, s).

Segunda Etapa

El compuesto (81) (200 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (4 ml), se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/L (1.3 ml) la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó ácido clorhídrico 2 mol/L (1.3 ml), y el solvente orgánico se evaporó a presión reducida. Se agregó agua, y el residuo se colectó por filtración, y se lavó con tetrahidrofurano para producir el compuesto (82) (161 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.39 (3H, s), 8.34 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.87 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 11.62 (1H, s), 13.35 (1H, s).

[0123]

Tercera Etapa

El compuesto (81) (300 mg) y carbonato de potasio (197 mg) se disolvieron en dimetilformamida (3 ml), y se agregó yoduro de metilo (203 mg), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en sílica gel para producir el compuesto (83) (162 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.39 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.91 (3H, s), 8.87 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.99 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

Cuarta Etapa

El compuesto (83) (153 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (3 ml), se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/L, (0.31 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó ácido clorhídrico 2mol/l (0.31ml), el solvente orgánico se evaporó a presión reducida, y se agregó agua. El residuo se colectó por filtración, se lavó con agua para producir el compuesto (84) (121 mg).

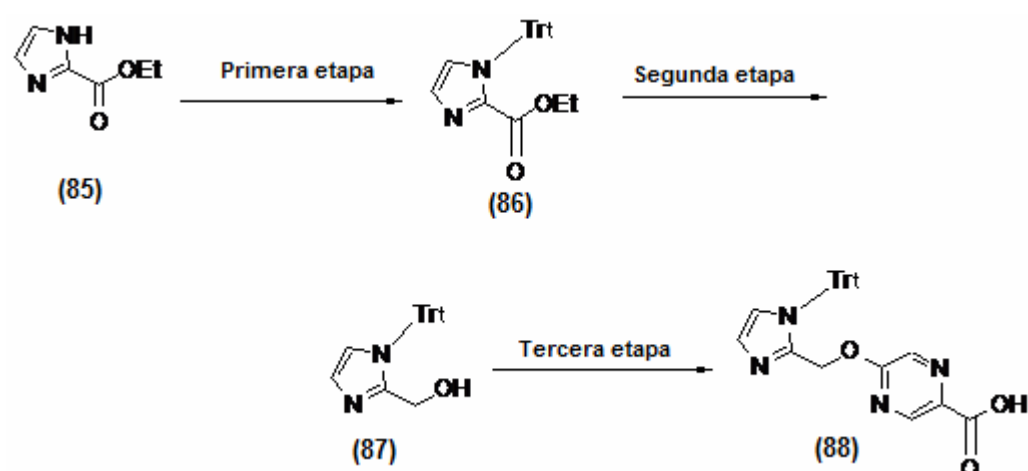
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.37 (3H, s), 3.41 (3H, s), 8.85 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.97 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 13.53 (1H, s).

[0124]

Ejemplo de Referencia 11

Síntesis del compuesto intermediario (88)

[Fórmula Química 37]



[0125]

Primera Etapa

El compuesto (85) (2.50 g) se disolvió en piridina (25 ml), y se agregó cloruro de tritilo (5.47 g) y dimetilaminopiridina (2.40 g), la mezcla se agitó a 100°C durante 22 horas. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se

sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (86) (2.81 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.82 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.12 (7H, m), 7.28-7.30 (9H, m).

Segunda Etapa

A tetrahidrofurano (25 mL), enfriado con hielo y agitado, se le agregó hidruro de aluminio y litio (333mg), y se agregó gota a gota una solución del compuesto (86) (2.80 g) en tetrahidrofurano (40 mL). Después reaccionó a temperatura ambiente durante una 1 hora, se agregaron una solución acuosa de hidróxido de sodio (0.35 mL), 2 mol/L y agua (1.05 mL) con agitación y con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los insoluble resultantes se eliminaron a través de Celita, y los insolubles sobre la Celita se lavaron con cloroformo caliente y metanol. Estas soluciones de lavado se evaporaron a presión reducida para producir el compuesto (87) (960 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.09 (1H, s), 3.65 (2H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.80 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.11 (6H, m), 7.34 (9H, m).

Tercera Etapa

El compuesto (87) (681 mg), y ácido 5-cloropirazina-2-carboxílico (317 mg) se disolvieron en DMF (20 ml), se agregó hidruro de sodio (240 mg) mientras se agitaba en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 75°C durante 3 horas. Después de que reaccionó, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL), y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le agregó etanol caliente, la mezcla se extrajo y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (88) (497 mg, que contiene impurezas).

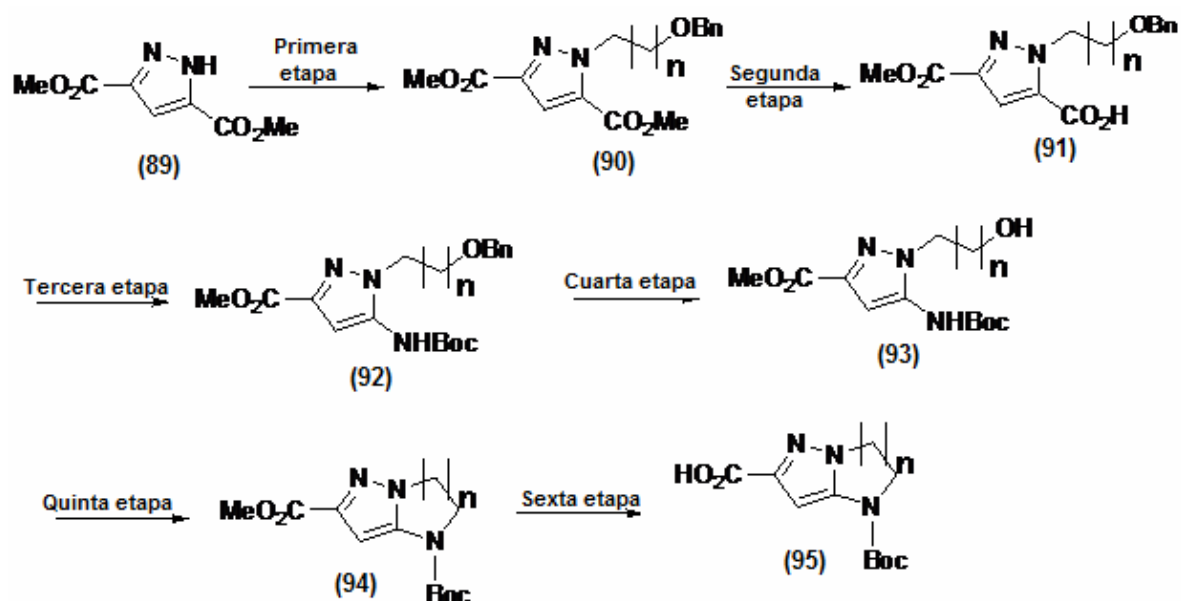
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.85 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.00-7.42 (16H, m), 7.84 (1H, s), 8.59 (1H, s).

[0126]

Ejemplo de Referencia 12

Síntesis del compuesto intermediario (95)

[Fórmula Química 38]



[0127]

Donde, n representa 1 o 2.

Primera Etapa

Cuando n es 1,

El compuesto (89) (10.0 g) se disolvió en acetonitrilo (200 ml), y se agregó bencil 2-bromoetil éter (9.5 ml) y carbonato de potasio (11.3 g), y la mezcla se agitó a 85°C durante 1.5 horas. Después se le permitió enfriarse a temperatura ambiente, el solvente se evaporó a presión reducida, y se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (90) (17.0 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.84 (3H, d, J = 2.5 Hz), 3.86 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.94 (3H, s), 4.47 (2H, s), 4.90 (2H, t, J = 5.8 Hz), 7.19-7.36 (6H, m).

Cuando n es 2

El compuesto (89) (10.0 g) se disolvió en acetona (100 ml), bencil 3-bromopropil

éter (11.2 ml) y carbonato de potasio (11.3 g) y la mezcla se agitó a 85°C durante 1.5 horas. Después se le permitió enfriarse a temperatura ambiente, el solvente se evaporó a presión reducida, y se adicionó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (90) (18.0 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.16-2.23 (2H, m), 3.50 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.77 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.26-7.35 (6H, m).

Segunda Etapa

Cuando n es 1

El compuesto (90) (17.0 g) se disolvió en MeOH, y se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.7 mol/L, (32 ml), mientras se agitaba en enfriamiento con hielo. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se adicionó ácido clorhídrico 0.2 mol/L. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (91) (16.0 g) como un producto crudo.

Cuando n es 2, el compuesto fue sintetizado de manera similar.

No se midió el espectro del producto crudo.

[0128]

Tercera Etapa

Cuando n =1

El compuesto (91) (16.0 g) se disolvió en t-butil alcohol, y se agregó di fenilfosforil azida (14 ml) y trietilamina (10 ml), y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se adicionó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a

cromatografía de columna con sílica gel para producir el compuesto (92) (15.0 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 3.85 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.37 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.52 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.28 (5H, m), 7.90 (1H, s).

Cuando n es 2, el compuesto se sintetiza de manera similar.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.08-2.14 (2H, m), 3.35 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.23 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.57 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.35 (5H, m, Hz), 7.75 (1H, s).

Cuarta Etapa

Cuando $n=1$

El compuesto (92) (15.0 g) se disolvió en metanol (150 ml), y se agregó hidróxido de paladio (1.40 g), y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente en una corriente de hidrógeno. Después de cinco horas, los insolubles se eliminaron por filtración con Celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto (93) (11.4 g) como un producto crudo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 3.89 (3H, s), 4.03-4.05 (2H, m), 4.28-4.31 (2H, m), 6.77 (1H, s), 7.75 (1H, s).

Cuando n es 2, el compuesto se sintetizó de manera similar.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, d, $J = 19.8$ Hz), 2.07-2.12 (2H, m), 3.56 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.26 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.76 (1H, s), 7.76 (1H, s).

[0129]

Quinta Etapa

Cuando $n=1$

El compuesto (93) (11.4 g) se disolvió en THF (400 ml), y se agregó 1,1'-(azodicarbonil) dipiperazina (12.1 g) y tributilfosfina (13 ml), y la mezcla se agitó a 75°C durante 15 minutos. Después de reaccionar, a la mezcla se le permitió enfriarse a temperatura ambiente. Los insolubles precipitados se eliminaron por filtración, y el filtrado

se concentró a presión reducida. Al residuo se le agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna con silica gel para producir el compuesto (94) (7.60 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (9H, s), 3.91 (3H, s), 4.39 (4H, s), 6.17 (1H, s).

Cuando n es 2, el compuesto se sintetizó de manera similar.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (9H, s), 2.20 (2H, m), 3.84 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.91 (3H, s), 4.24 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.80 (1H, s).

Sexta Etapa

Cuando n=1

El compuesto (94) (1.01 g) se disolvió en THF (10ml) y MeOH (10 ml), se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio 4 mol/L, (1.9 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. A la solución de reacción se le adicionó ácido clorhídrico 0.1 mol/L, la mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (95) (844 mg) como un producto crudo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (9H, s), 4.41 (4H, s), 6.21 (1H, s).

Cuando n es 2, el compuesto se sintetiza de manera similar.

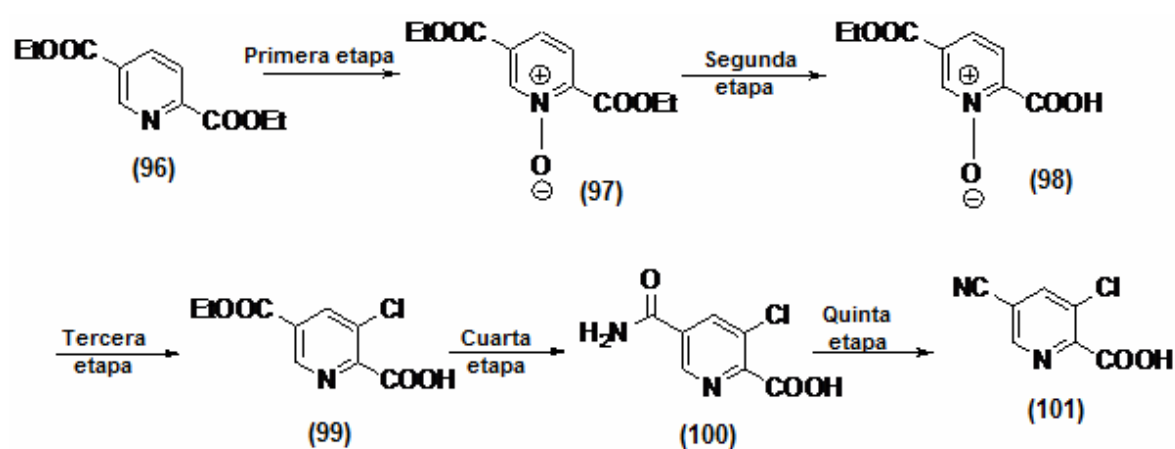
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (9H, s), 2.18-2.24 (2H, m), 3.85 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.25 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.82 (1H, s).

[0130]

Ejemplo de Referencia 13

Síntesis del compuesto intermediario (101)

[Fórmula Química 39]



[0131]

Primera Etapa

El compuesto (96) (15 g) se disolvió en diclorometano (150 ml), se agregó mCPBA (21.4 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (97) (14.3 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.60-8.58 (1.0H, m), 7.85-7.83 (2.0H, m), 4.40-4.32 (4.0H, m), 1.33-1.31 (6.0H, m).

Segunda Etapa

El compuesto (97) (14.3 g) se disolvió en etanol (72 ml) y se adicionó agua (72 ml), y ácido clorhídrico concentrado (14.3 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 14.5 horas. Después del enfriamiento con hielo, el sólido resultante se colectó por filtración, y se lavó con agua para producir el compuesto (98) (9.8 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.00-8.97 (1.0H, m), 8.41-8.39 (1.0H, m), 8.28-8.26 (1.0H, m), 4.40 (2.0H, q, $J = 6.91$ Hz), 1.36 (3.0H, t, $J = 6.95$ Hz).

[0132]

Tercera Etapa

Se disolvió cloruro de tionilo (13.5 ml) en diclorometano (200 ml), se adicionó DMF (4.7 ml), con enfriamiento con hielo, se agregó el compuesto (98) (9.7 g), a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a 65°C durante 2.5 horas. Se le permitió enfriarse a temperatura ambiente, y se agregó agua (31 ml) enfriada con hielo. El diclorometano se evaporó a presión reducida, el precipitado sólido se colectó por filtración, y se lavó con agua para producir el compuesto (99) (9.3 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.99 (1.0H, d, J = 1.68 Hz), 8.42 (1.0H, d, J = 1.68 Hz), 4.36 (2.0H, q, J = 7.07 Hz), 1.34 (3.0H, t, J = 7.09 Hz).

Cuarta Etapa

Al compuesto (99) (6 g) se le agregó solución acuosa de amoníaco 28%, (40.2 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se agregó ácido clorhídrico concentrado (44.1 ml), gota a gota con enfriamiento con hielo. El precipitado sólido se colectó por filtración, y se lavó con agua para producir el compuesto (100) (4.6 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.97-8.95 (1.0H, m), 8.43-8.40 (1.0H, m), 8.33 (1.0H, br s), 7.84 (1.0H, br s).

Quinta Etapa

El compuesto (100) (1.5 g) se disolvió en DMF (15 ml), se agregó oxalil cloruro (1.9 ml) bajo enfriamiento con hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura por 1.5 horas, y se agregó hidróxido de sodio 4 mol/L, (9.4 ml). El precipitado sólido se colectó por filtración, y se lavó con agua para producir el compuesto (6) (706 mg). Además, el filtrado se extrajo con éster acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con agua, y se colectó por filtración para producir el compuesto (101) (305 mg).

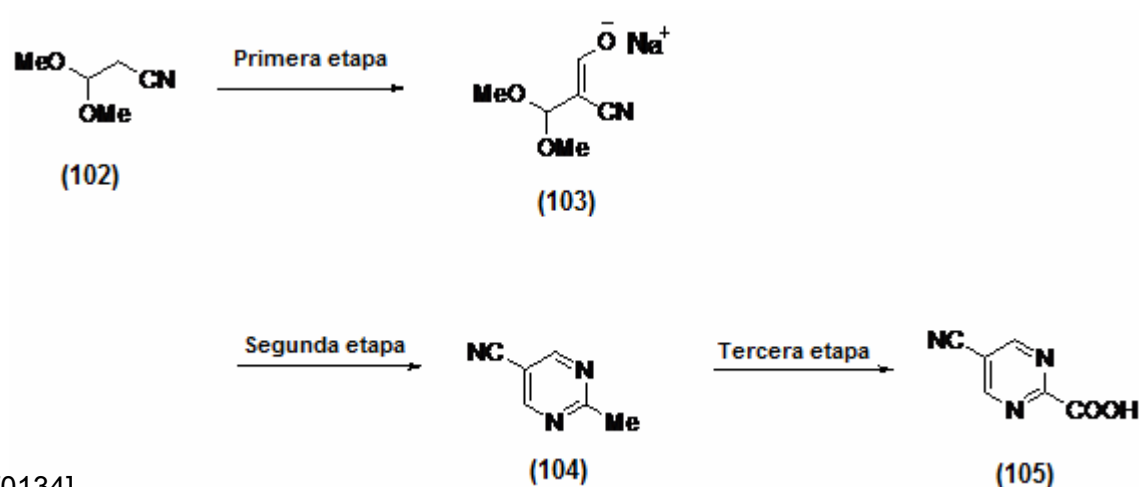
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.03-9.00 (1.0H, m), 8.75-8.72 (1.0H, m).

[0133]

Ejemplo de Referencia 14

Síntesis del compuesto intermediario (105)

[Fórmula Química 40]



[0134]

Primera Etapa

A una suspensión de hidruro de sodio (3.90 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se le agregó el compuesto (102) (9.8 ml) y formiato de etilo (10.8 ml) a 15°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El sólido resultante se colectó por filtración, se lavó con éter y se secó naturalmente para producir el compuesto (103) (11.7 g).

Segunda Etapa

El compuesto (103) (1.05 g) se disolvió en etanol (3 ml), y se agregó clorhidrato de acetamidina (500 mg), la mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. Después de que el solvente se evaporó a presión reducida, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después el solvente se evaporó a presión reducida, El residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (104) (294 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84(3H, s), 8.90(2H, s).

Tercera Etapa

A una solución del compuesto (104) (2.15 g) en piridina (20 ml), se le adicionó dióxido de selenio (4.01 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. A la mezcla se le permitió reposar a temperatura ambiente toda la noche, los insolubles resultantes se eliminaron por filtración, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió

en agua, y la mezcla se pasó a través de una columna de cromatografía HP-20SS, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con acetona para producir el compuesto (105) (491 mg).

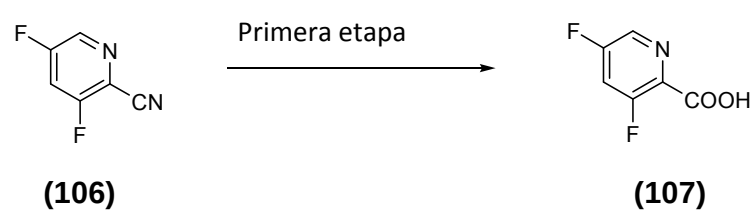
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.44(2H, s).

[0135]

Ejemplo de Referencia 15

Síntesis del compuesto intermediario (107)

[Fórmula Química 41]



[0136]

Primera Etapa

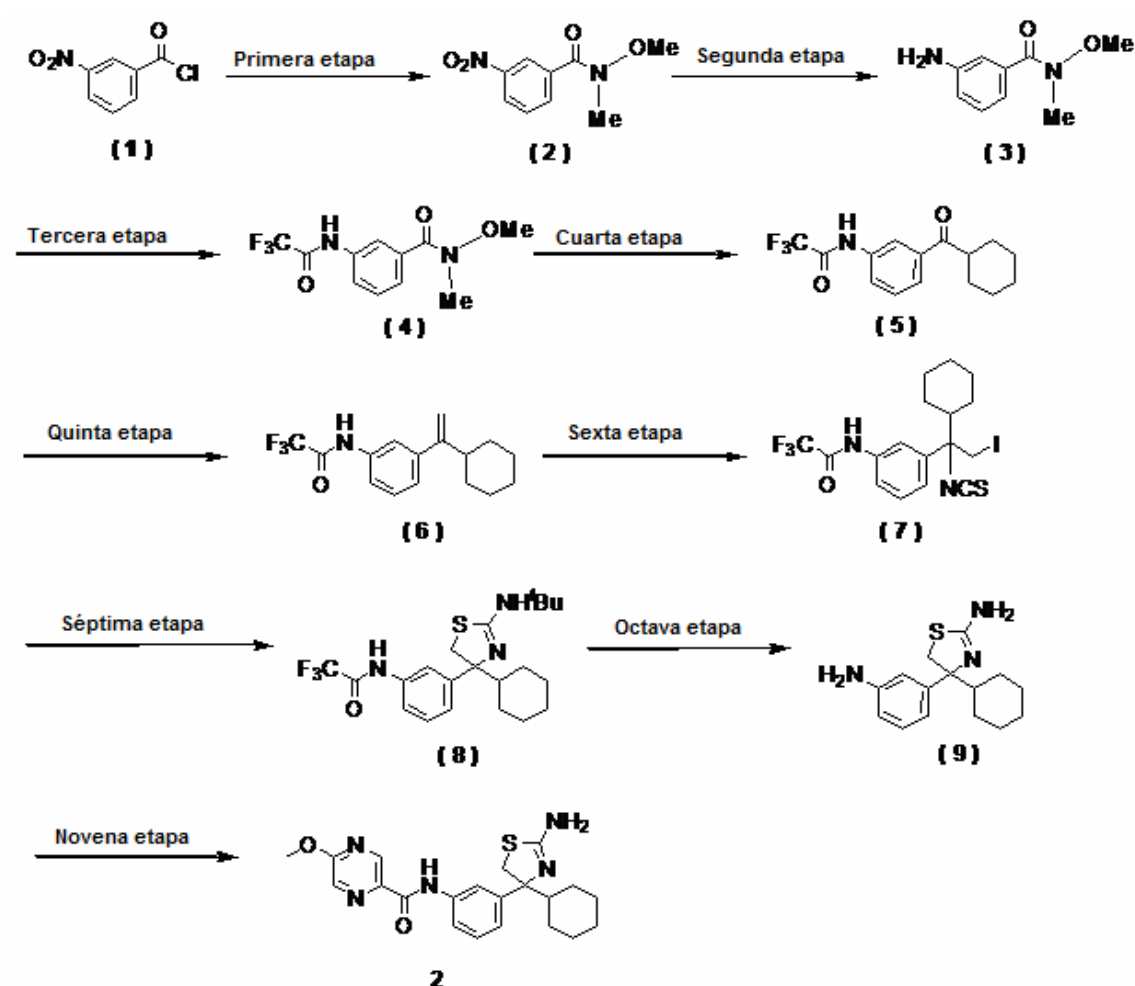
Una solución del compuesto (106) (1.0 g) en ácido sulfúrico concentrado (5.4 ml) y agua (600 μl) se agitaron a 110°C durante 22 horas, la mezcla se puso en agua con hielo, y el precipitado sólido se colectó por filtración. El sólido se lavó con agua, y se secó naturalmente para producir el compuesto (107) (1.02 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.08 (1H, m), 8.60 (1H, m).

[0137]

Ejemplo 1

Síntesis del compuesto 2



[0138]

Primera Etapa

El compuesto **(1)** (21.25 g) se disolvió en diclorometano (106 ml), se agregaron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (12.29 g) y piridina (23.2 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó por 20 minutos. Se agregó ácido clorhídrico diluido, la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido, una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le agregó hexano, y el precipitado sólido se colectó por filtración para producir el compuesto **(2)** (22.47 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.41 (3H, s), 3.57 (3H, s), 7.62 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 8.05 (1H, dt, $J = 8.1$, 1.2 Hz), 8.33 (1H, ddd, $J = 8.1$, 2.1, 1.2 Hz), 8.59 (1H, t, $J = 2.1$ Hz).

Segunda Etapa

El compuesto (2) (22.26 g) se disolvió en metanol (111 ml) y se agregó paladio carbono 5% (6.68 g), y la mezcla se agitó por 7 horas en corriente de hidrógeno. Además se agregó paladio carbono 5% (4.45 g), la mezcla se agitó por 1.5 horas en corriente de la atmósfera de hidrógeno, la solución de reacción se filtró, y el licor madre se concentró a presión reducida para producir el residuo (15.86 g) del compuesto (3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.33 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.74 (2H, brs), 6.76 (1H, ddd, $J = 7.8, 2.4, 1.2$ Hz), 6.95 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 7.02 (1H, dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.17 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

[0139]

Tercera Etapa

El compuesto (3) (15.81 g) se disolvió en diclorometano (79 ml), y se agregó anhídrido trifluoroacético (13.6 ml) y piridina (7.8 ml) con enfriamiento por hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó ácido clorhídrico diluido, la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido, solución saturada acuosa de hidrógenocarbonato de sodio, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le agregó hexano y se colectó el precipitado sólido por filtración para producir el compuesto (4) (14.92 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.37 (3H, s), 3.58 (3H, s), 7.42 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.52 (1H, dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.80-7.88 (2H, m), 8.78 (1H, brs).

Cuarta Etapa

El compuesto (4) (4.00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (32 ml), se agregó con enfriamiento con hielo, una solución de bromuro de ciclohexilmagnesio- tetrahidrofurano 1 mol/L, (43.5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16.5 horas. Se agregó una solución acuosa de cloruro de amonio con enfriamiento por hielo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los insolubles se eliminaron por filtración. La capa orgánica se lavó con agua, y en ese orden una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía para producir el compuesto (5) (833 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.96 (10H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 7.52 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.76 (1H, dt, $J = 8.1, 1.2$ Hz), 7.92 (1H, ddd, $J = 8.1, 1.7, 1.2$ Hz), 8.03 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 8.07 (1H, brs).

Quinta Etapa

Ioduro de metiltrifenilfosfonio (5.73 g) se suspendió en tetrahidrofurano (21 ml), y se agregó solución de n-butilitio-hexano 1.57mol/ (9.0 ml) gota a gota con enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 50 minutos, se agregó una solución del compuesto (5) (1.42 g) en tetrahidrofurano(8 ml) con enfriamiento por hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregó acetato de etilo y agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y en orden una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía para producir el compuesto (6) (1.47 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.88 (10H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 5.05 (1H, t, $J = 1.2$ Hz), 5.14 (1H, s), 7.21 (1H, dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.34 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.47 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.52 (1H, ddd, $J = 7.8, 2.1, 1.2$ Hz), 7.85 (1H, brs).

Sexta etapa

El compuesto (6) (1.20 g) se disolvió en cloroformo (60 ml), y se agregó yodo (2.46 g), tiocianato de potasio (1.96 g), cloruro de tetra n-butilamonio (50 mg) y agua (3 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 45.5 horas. Se agregó una solución acuosa de tiosulfato de sodio con enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía para producir el compuesto (7) (619 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-2.10 (11H, m), 3.67, 4.00 (2H, ABq, $J = 10.7$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.41-7.48 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.03 (1H, brs).

[0140]

Séptima etapa

El compuesto (7) (70 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (0.7 ml), se agregó t-butilamina (0.046 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 26 horas. Se agregó acetato de etilo y agua, la mezcla se extrajo. La capa orgánica se lavó con agua, y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. Similarmente, se llevó a cabo una reacción, utilizando el compuesto (7) (578 mg), tetrahidrofurano (5.8 ml), y t-butilamina (0.378 ml). Los residuos de ambas reacciones se combinaron, y se purificaron por cromatografía para producir el compuesto (8) (511 mg).

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 0.90-2.00 (11H, m), 1.47 (9H, s), 3.35, 3.63 (2H, ABq, J = 10.4 Hz), 7.26-7.37 (2H, m), 7.47-7.60 (2H, m).

Octava etapa

El compuesto (8) (464 mg) se suspendió en ácido clorhídrico concentrado (4.6 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2.5 horas. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 mol/L, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía para producir el compuesto (9) (280 mg).

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 0.94-1.95 (11H, m), 3.52, 3.71 (2H, ABq, J = 10.7 Hz), 3.63 (1H, brs), 4.63 (1H, brs), 6.55 (1H, ddd, J = 7.8, 2.0, 1.2 Hz), 6.73 (1H, dt, J = 7.8, 1.2 Hz), 6.76 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.8 Hz).

Novena etapa

Se suspendió ácido 5-metoxipirazina-2-carboxílico (47 mg) en metanol (1.4 ml), y se agregaron DMT-MM (88 mg) en metanol (0.7 ml), seguida por el compuesto (9) (70 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregaron acetato de etilo y una solución acuosa de carbonato de potasio 5%, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y con una solución acuosa saturada de cloruro

de sodio en ese orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía para producir el compuesto (2) (63 mg).

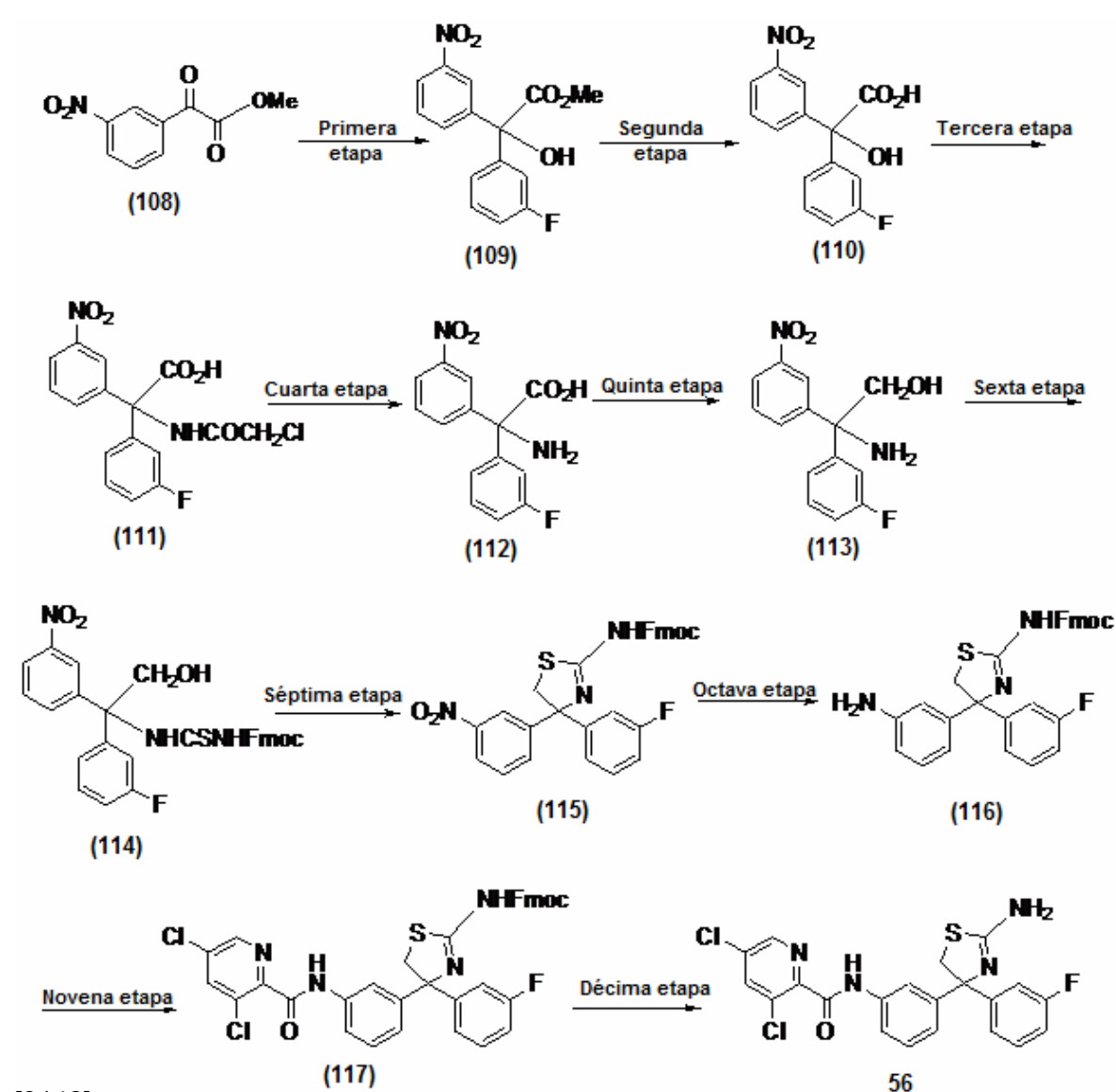
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80-2.10 (11H, m), 3.59, 3.79 (2H, ABq, $J = 11.1$ Hz), 4.07 (3H, s), 4.67 (1H, brs), 7.15 (1H, dt, $J = 8.1, 1.2$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.68 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.74 (1H, ddd, $J = 8.1, 1.8, 1.2$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.03 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.53 (1H, s).

[0141]

Ejemplo 2

Síntesis del compuesto 56

[Fórmula química 43]



[0142]

Primera etapa

A una solución del compuesto (108) (4.00 g), en tetrahidrofurano (40 ml) en agitación y con enfriamiento con hielo se adicionó gota a gota solución de bromuro de 3-bromo fenilmagnesio/tetrahidrofurano (24.9 ml). Después de reaccionar durante 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (109) (3.24 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 4.37 (1H, s), 7.02-7.19 (3H, m), 7.31-7.38 (1H, m), 7.52 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.78 (1H, dq, $J = 8.2, 1.0$ Hz), 8.19 (1H, dq, $J = 8.2, 1.0$ Hz), 8.35 (1H, t, $J = 2.1$ Hz).

Segunda etapa

A una solución en agitación y enfriada con hielo del compuesto (109) (3.24 g) en metanol (32 ml) se agregó gota a gota una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/L (15.9 ml), y la mezcla se agitó por 30 minutos. A la solución de reacción se le agregó ácido clorhídrico 2 mol/L para hacer la solución ácida, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (110) (2.77 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.04-7.40 (4H, m), 7.54 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.84 (1H, dq, $J = 8.2, 1.1$ Hz), 8.21 (1H, dq, $J = 8.2, 1.1$ Hz), 8.43 (1H, t, $J = 1.9$ Hz).

[0143]

Tercera etapa

A una solución en agitación y enfriada con hielo del compuesto (110) (0.96 g) en 2-cloroacetoniitrilo (4.98 g) se agregó ácido sulfúrico concentrado (3.23 g), y la mezcla se agitó durante 4 horas. A la reacción se le adicionó agua, la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (111) como un producto crudo.

Cuarta etapa

A una solución en agitación y enfriada con hielo del compuesto (111) (24 ml), disuelto en diclorometano, obtenido en la tercera etapa se le agregó N,N-dimetilfomamida (0.024 g) y oxalil cloruro (1.16 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La solución de reacción se puso en metanol (20 ml) y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (112) como un producto crudo.

[0144]

Quinta etapa

A una solución en agitación y enfriada con hielo del compuesto (112) en tetrahidrofurano (10 ml), obtenido en la cuarta etapa, se adicionó gota a gota una solución de borano/ tetrahidrofurano 1 mol/L (66.0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La solución de reacción se puso en hielo, se agregó ácido clorhídrico concentrado para hacer la solución ácida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 4 mol/L para hacer la solución básica, la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (113) como un producto crudo.

Sexta etapa

A una solución en agitación y enfriada con hielo del compuesto (113) en acetona (3.6 ml) obtenido en la quinta etapa, se agregó Fmoc-isotiocianato (0.40 g), y la mezcla se agitó durante 1.5 horas. La solución de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (114) (0.57 g).

[0145]

Séptima etapa

El compuesto (114) (0.57 g) se disolvió en diclorometano (31 ml), y 1-cloro-N,N-2-trimetil-1-propenilamina (0.27 g) se agregó mientras se agitaba con enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente por 2 horas, se agregó agua, la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (115) (0.24 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.90 (1H, d, J = 11.9 Hz), 3.95 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.25 (1H, t, J = 6.5 Hz), 4.52 (2H, d, J = 6.5 Hz), 6.96-6.99 (1H, m), 7.08-7.13 (2H, m), 7.29-7.34 (3H, m), 7.40-7.42 (2H, m), 7.49 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.69 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.76 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.29 (1H, t, J = 2.0 Hz).

Octava etapa

A una solución del compuesto (115) (0.22 g) en acetato de etilo (2.2 ml) y metanol (2.2 ml) se agregó paladio carbono en polvo (0.07 g), 10%, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 7 horas. Los insolubles se eliminaron por filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (116) (0.18 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.73 (2H, br s), 3.82 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.91 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.27 (1H, t, J = 7.1 Hz), 4.46 (2H, d, J = 7.1 Hz), 6.59-6.71 (2H, m), 6.94-7.18 (4H, m), 7.29-7.32 (4H, m), 7.40 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.62 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.76 (2H, d, J = 7.7 Hz).

[0146]

Novena etapa

A una solución en agitación y enfriada con hielo del ácido 3,5-dicloropiridina-2-carboxílico en N,N-dimetilformamida (0.5 ml), se agregó 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (0.05 mg) y trietilamina (0.01 mg). Después de agitar durante 10 minutos, se agregó una solución del compuesto (116) (0.05 g) en N,N-dimetilformamida (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas. Se

agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (117) (0.05 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.89 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.99 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.26 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.47 (3H, d, J = 6.8 Hz), 6.96 (2.0 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.77 (1H, s).

Décima etapa

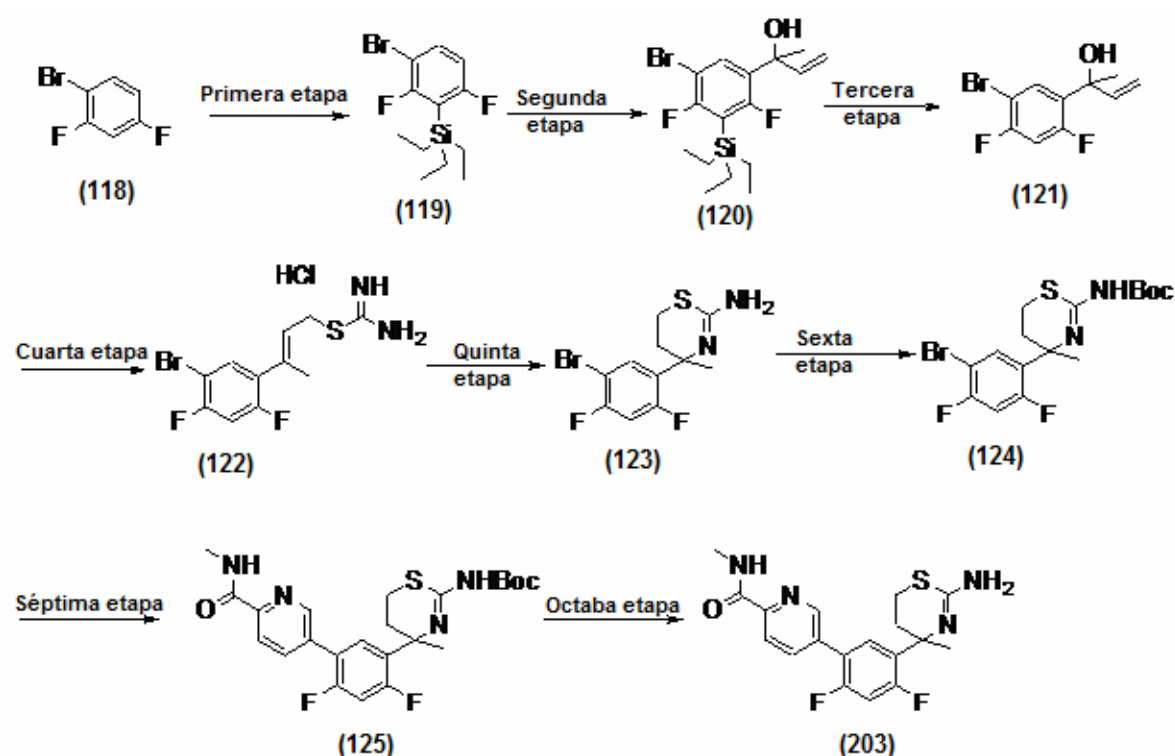
A una solución en agitación y enfriada con hielo del compuesto (117) (0.05 g) in diclorometano (0.5 ml) se agregó piperidina (0.03 mg), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (56) (0.02 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.97 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.06 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.78 (2H, br s), 6.88-6.94 (1H, m), 7.17-7.21 (4H, m), 7.33 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.69 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.78-7.81 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.73 (1H, s).

[0147]

Ejemplo de referencia 16

Síntesis del compuesto 203



Primera etapa

Un material de partida (118) (500 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), LDA (2 mol/L: 2.59 mL) se agregó gota a gota a -78°C , y la mezcla se agitó durante cerca de 1 hora. Después, se adicionó gota a gota clorotriethylsilano (0.527 mL), la mezcla se agitó durante cerca de 5 horas, se calentó a 0°C , y se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después se extrajo con éter, la capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se sometió a cromatografía para producir el producto crudo (119) (932 mg).

Segunda etapa

Diisopropilamina (0.554 mL) se disolvió en tetrahidrofurano (8 mL), se agregó gota a gota butillitio (1.66 mol/L: 1.873 mL) a -78°C , y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Luego, la solución del producto crudo (119) (796 mg) en tetrahidrofurano (4 mL) se agregó gota a gota, la mezcla se agitó durante 10 minutos, y se agregó gota a gota metil vinil cetona (0.315 mL), y la mezcla se agitó durante cerca de 3 horas. La mezcla se calentó a 0°C , se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla se extrajo

con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio para producir el producto crudo (120) (1.26 g).

Tercera etapa

El producto crudo (120) (978 mg) se disolvió en etanol (8 mL) y agua (2 mL), se agregó hidróxido de potasio (291 mg), y la mezcla se calentó a reflujo por cerca de 4 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se adicionó agua, acetato de etilo y éter, y la mezcla se extrajo con éter. Después de lavar con solución acuosa de cloruro de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el residuo resultante se sometió a cromatografía para producir el producto crudo (121) (200 mg).

Cuarta etapa

Al producto crudo (121) (200 mg) se adicionó solución de ácido clorhídrico y ácido acético (1 mol/L: 1.901 mL) y tiourea (63.7 mg), la mezcla se agitó a 40°C por 4.5 horas, y se calentó a 50°C. Después se agitó durante toda la noche, la solución de reacción se concentró para producir el producto crudo (122) (272 mg).

Quinta etapa

Al producto crudo (122) (272 mg) se le agregó ácido trifluoroacético (3 mL) y ácido sulfúrico concentrado (0.162 mL), y la mezcla se agitó a 60°C por cerca de 7 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró, se neutralizó con solución acuosa de carbonato de potasio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se purificó por cromatografía para producir el compuesto (123) (146 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.62 (1.0H, t, $J = 8.24$ Hz), 6.86 (1.0H, dd, $J = 11.44, 8.08$ Hz), 4.40 (2.0H, br s), 3.00 (1.0H, ddd, $J = 12.35, 7.32, 3.66$ Hz), 2.71 (1.0H, ddd, $J = 12.35, 9.76, 3.66$ Hz), 2.26 (1.0H, ddd, $J = 14.03, 7.32, 3.66$ Hz), 1.95 (1.0H, ddd, $J = 14.03, 9.76, 3.66$ Hz), 1.56 (3.0H, d, $J = 1.53$ Hz).

Sexta etapa

El compuesto (123) (146 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1.5 mL), y se agregó Boc_2O (298 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por cerca de 1 hora. Se agregó agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se purificó por cromatografía para producir el compuesto (124) (174 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.50 (1.0H, t, $J = 8.08$ Hz), 6.94-6.89 (1.0H, m), 2.89-2.85 (1.0H, m), 2.66-2.59 (2.0H, m), 2.12-2.05 (1.0H, m), 1.68 (3.0H, s), 1.52 (9.0H, s).

Séptima etapa

Al compuesto (124) (47 mg), N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida (38 mg) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (9.11 mg) se agregó DME (1 mL), se agregó una solución acuosa de carbonato de sodio (1 mol/L: 0.335 mL), se irradió en un horno de micro-ondas a 70°C , y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción resultante se sometió a cromatografía para producir el producto crudo (125) (24 mg).

Octava etapa

El producto crudo (125) (24 mg) se disolvió en cloroformo (0.5 mL), y se adicionó ácido trifluoroacético (0.5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La solución de reacción se concentró, se neutralizó, con una solución acuosa de carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se purificó por cromatografía, y se lavó con éter isopropílico para producir el compuesto (203) (3.5 mg).

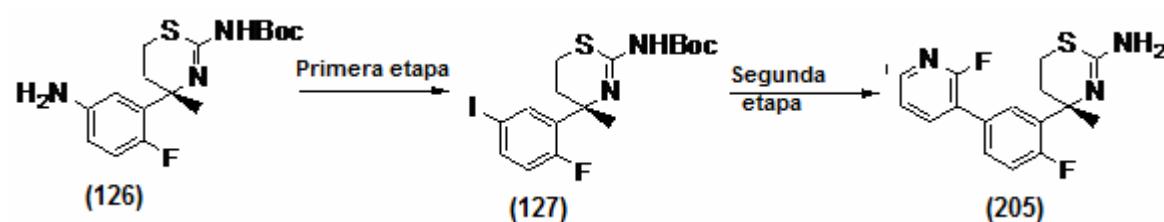
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.85 (1.0H, s), 8.71 (1.0H, s), 8.15-8.08 (2.0H, m), 7.64 (1.0H, t, $J = 9.09$ Hz), 7.45-7.39 (1.0H, m), 6.00 (2.0H, br s), 3.09-2.99 (1.0H, m), 2.85 (3.0H, d, $J = 3.54$ Hz), 2.71-2.59 (1.0H, m), 2.15-2.02 (1.0H, m), 1.96-1.85 (1.0H, m), 1.49 (3.0H, s).

[0148]

Ejemplo de referencia 17

Síntesis del compuesto 205

[Fórmula química 45]



Primera etapa

El compuesto (126) (200 mg) se disolvió in acetonitrilo (4 mL), y se agregó una solución acuosa de ácido tetrafluorobórico (0.096 mL). posteriormente, se agregó isopentil nitrito (0.098 mL) a 0°C, la mezcla se agitó durante 30 minutos, se adicionó una solución acuosa de yoduro de potasio (293 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por cerca de 3.5 horas. Se adicionó hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó por cromatografía para producir el compuesto (127) (87 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.75 (1.0H, s), 7.76-7.61 (2.0H, m), 7.07-6.98 (1.0H, m), 3.03-2.93 (1.0H, m), 2.63-2.54 (1.0H, m), 2.25-2.03 (2.0H, m), 1.50 (3.0H, s), 1.42 (9.0H, s).

Segunda etapa

Al compuesto (127) (100 mg), ácido 2-fluoropiridina-3-borónico (40.7 mg), Pd(PPh₃)₄ (25.7 mg) y carbonato de sodio (47.1 mg) se adicionó DME (2 mL) y agua (0.5 mL), la mezcla se agitó a 50°C durante toda la noche, se calentó a 70°C, y se agitó cerca de 7.5 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico 2 mol/L, la mezcla se agitó durante toda la noche, se agregó ácido trifluoroacético, y se agitó por 9 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio y se purificó por cromatografía, se lavó

con isopropil éter, y se purificó por MS de impacto para producir el compuesto (205) (9.3 mg).

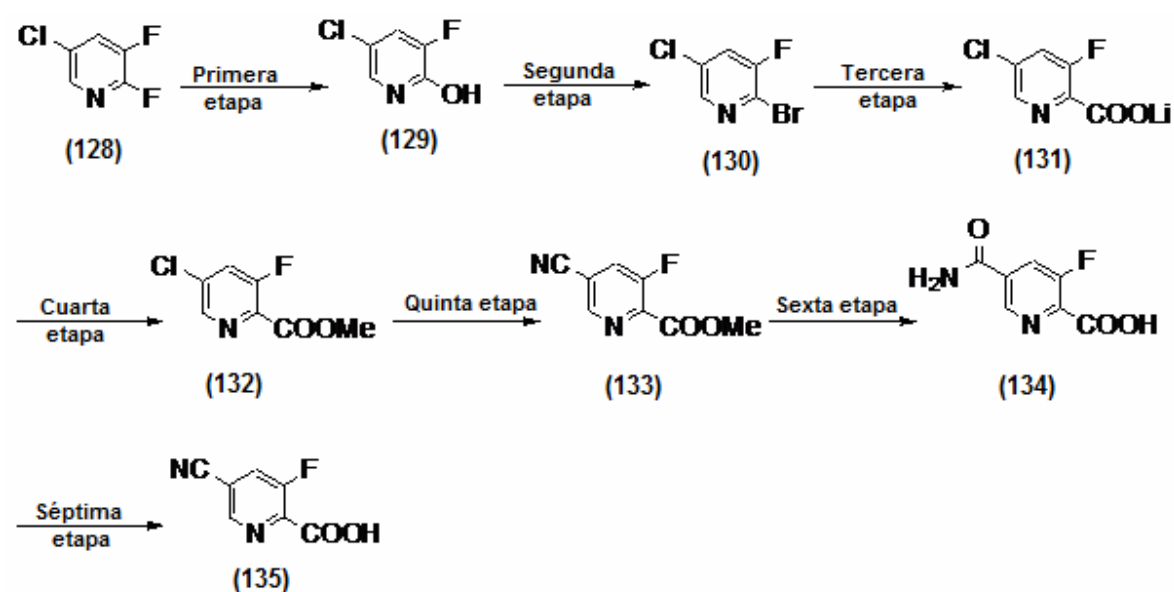
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.31-8.23 (2.0H, m), 8.10-8.03 (1.0H, m), 7.53-7.45 (2.0H, m), 7.42-7.34 (1.0H, m), 3.16-3.09 (1.0H, m), 2.66-2.57 (2.0H, m), 2.08-1.98 (1.0H, m), 1.65 (3.0H, s).

[0149]

Ejemplo de referencia 18

Síntesis del compuesto intermediario (135)

[Fórmula química 46]



Primera etapa

Un material de partida (128) (35 g) e hidróxido de sodio (20.6 g) se disolvieron en agua (300 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por 2.5 horas. Después se enfrió a 0 °C, se adicionó ácido clorhídrico concentrado (44.7 mL), y agua (120 mL), y el sólido precipitado se colectó por filtración para producir el producto crudo (129) (25.9 g). Al filtrado filtrado se le agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 4 mol/L para hacer la solución neutra, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio para producir el producto crudo (2) (5.29 g).

Segunda etapa

Oxibromuro de fósforo (100 g) se disolvió en tolueno (100 mL), y la mezcla se calentó y sedisolvió a 60°C. El producto crudo (129) (25.7 g) se añadió lentamente a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a 110°C por 4 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, se agregó hielo de agua a 0°C, se adicionó hidróxido de sodio 10 mol/L (174 mL) a la misma temperatura, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrógeno carbonato de sodio y con solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio para producir el producto crudo (130) (40.3 g).

Tercera etapa

Butilitio (2.73 mol/L: 0.914 mL) se disolvió en tolueno (5 mL) y hexano (3 mL), y una solución del producto crudo (130) (500 mg) en tolueno (1 mL) se agregó gota a gota a -78°C. Después de agitar por 45 minutos, se adicionó hielo seco lentamente, la mezcla se agitó durante 40 minutos, y se calentó a temperatura ambiente. Después se agregó éter, el precipitado sólido se colectó por filtración para producir el producto crudo (131) (461 mg).

Cuarta etapa

El producto crudo (131) (361 mg) se disolvió en metanol (8mL), se adicionó cloruro de tionilo (0.218 mL), y la mezcla se calentó a reflujo por cerca de 2 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, la solución se concentró, y se agregó hidrógeno carbonato de sodio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio para producir el producto crudo (132) (243.6 mg).

Quinta etapa

El producto crudo (132) (100 mg), Pd(OCOCF₃)₂ (17.54 mg), cinc en polvo (6.55 mg), 1,1'-binaftil-2-ildi-ter-butilfosfina (18.5 mg) y cianuro de cinc (57.8 mg) se disolvieron en DMAC (3 mL) en corriente de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 80°C por cerca de 3 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo, el sólido

resultante se filtró, se agregó agua al filtrado, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. Este se purificó por cromatografía para producir el compuesto (133) (54.3 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.97 (1.0 H, S), 8.62 (1.0H,d,J=9.35 Hz), 3.93 (3.0 H,s).

Sexta etapa

El compuesto (133) (64 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL), se adicionó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/L (0.391 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas. La solución se concentró, y se agregó ácido clorhídrico 2 mol/L (0.195 mL) a 0°C, y el sólido resultante se colectó por filtración para producir el producto crudo (134) (47 mg).

Séptima etapa

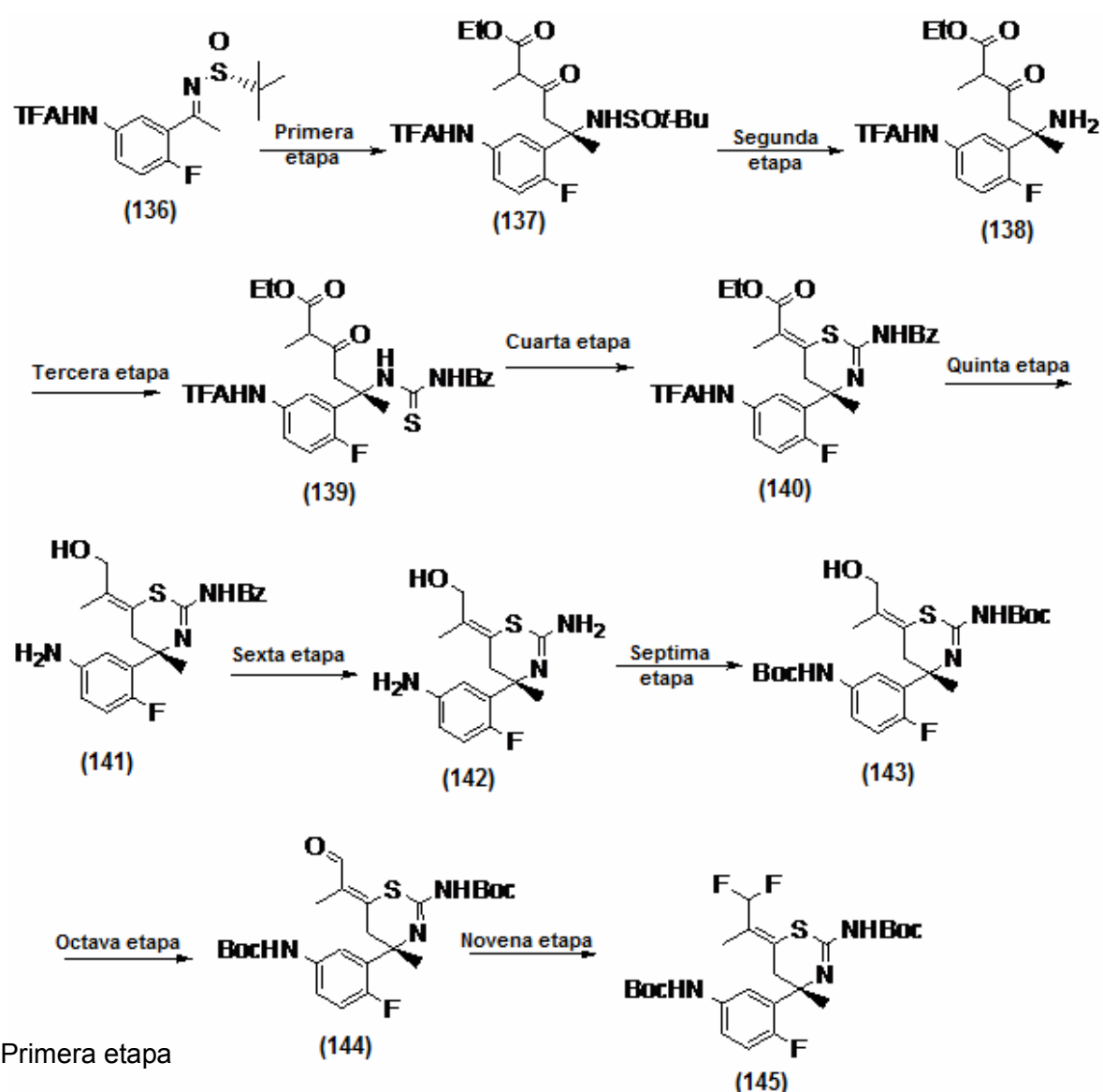
El producto crudo (134) (47 mg) se disolvió en DMF (1 mL), se agregó oxalil cloruro (0.066 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/L (0.638 mL) a la misma temperatura, y la mezcla se extrajo con éster acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio para producir el producto crudo (135) (8 mg). De otra lado, la capa acuosa en extracción se concentró, se agregó tetrahidrofurano al residuo resultante, y se filtró la mezcla. El filtrado se concentró para producir el producto crudo (135) (28 mg).

[0150]

Ejemplo de referencia 19

Síntesis del compuesto intermediario 145

[Fórmula química 47]



A una solución de diisopropilamina (13.1 g) diluida con tetrahidrofurano (75 ml) se adicionó gota a gota, una solución 2.67 mol/L de n-butilitio/hexano (48.6 ml) de -25 a -40°C durante 5 minutos mientras se agitaba. Además, la mezcla se agitó a la misma temperatura por 20 minutos, y se agregó una solución de etil 2-metil-3-oxobutanoato (9.36 g) diluida con tetrahidrofurano (75 ml), durante 10 minutos. La mezcla se agitó durante 50 minutos, y se agregó gota a gota una solución del compuesto (136) (7.63 g) disuelto en tetrahidrofurano (150 ml), durante 10 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura por 75 minutos, se transfirió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (137) (6.57 g).

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.03-1.21 (15H, m), 1.69-1.77 (3H, m), 3.41-3.70 (3H, m), 4.01-4.12 (2H, m), 5.23-5.33 (1H, m), 7.11-7.23 (1H, m), 7.62-7.69 (1H, m), 7.87-7.96 (1H, m), 11.28-11.37 (1H, m).

Segunda etapa

El compuesto (137) (7.57 g) se disolvió en 22 ml of etanol, se agregó una solución 2 mol/L de ácido clorhídrico/etanol (22 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua, se lavó con hexano-dietil éter (1:1), la capa acuosa se hizo básica con carbonato de potasio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (138). Toda la cantidad se utilizó en la siguiente reacción sin purificar

Tercera etapa

El compuesto (138) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), se agregó con enfriamiento con hielo benzoil isotiocianato (2.05 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 30 minutos. El solvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (139). La cantidad total se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

Cuarta etapa

Al compuesto (139) se adicionó ácido sulfúrico concentrado (30 ml), preenfriado en hielo para que se disolviera gradualmente, y la solución se agitó a 15°C por 40 minutos. Otra vez se agregó ácido sulfúrico concentrado preenfriado en hielo (10 ml), y la mezcla se agitó a 20°C por 20 minutos. La solución de reacción se transfirió a agua con hielo, se neutralizó con carbonato de potasio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (140) (2.86 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.74 (3H, s), 1.93 (3H, s), 2.71 (1H, d, J = 14.9

Hz), 3.97 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.6, 9.1 Hz), 7.29-7.38 (3H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.1 Hz), 8.00 (2H, d, J = 7.1 Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 9.55-9.68 (1H, br), 12.06-12.36 (1H, br).

Quinta etapa

El compuesto (140) (296.6 g) se disolvió en tolueno (3 ml), se agregó una solución 1 mol/L de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno (3.31 ml), gota a gota a -78°C durante 5 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura por 1 hora más, y se agitó por 1 hora con enfriamiento por hielo. Se agregaron 10 ml de una solución acuosa al 20 p/p% de tartrato de sodio y potasio, se agregaron 10 ml de acetato de etilo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (141). La cantidad total se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

Sexta etapa

El compuesto (141) se disolvió en etanol (3.0 ml), se agregó hidracina monohidrato (0.268 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (142) (94.4 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.46 (1H, d, J = 13.9 Hz), 3.20 (1H, d, J = 13.9 Hz), 2.79-3.69 (5H, br), 4.00 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.08 (1H, d, J = 12.1 Hz), 6.42-6.50 (1H, m), 6.63-6.69 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J = 11.1, 8.6 Hz).

Séptima etapa

El compuesto (142) (94 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), se agregó t-butil dicarbonato (209 mg), y la mezcla se agitó a 60°C por 2 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el

compuesto (143) (111 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (3H, s), 1.46-1.50 (21H, m), 1.69-1.75 (1H, br), 2.55 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.51 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.00 (1H, d, J = 12.6 Hz), 4.08 (1H, d, J = 12.6 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 10.6, 9.6 Hz), 6.98-7.06 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.77-7.85 (1H, m).

Octava etapa

El compuesto (143) (110 mg) se disolvió en cloruro de metileno (2 ml), se agregó dióxido de manganeso (510 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celita, y el filtrado se evaporó a presión reducida para producir el compuesto (144). La cantidad total se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

Novena etapa

El compuesto (144) se disolvió en cloruro de metileno (2 ml), se agregó N,N-dietilaminosulfuro trifluro (88 μl) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 1 hora, a 50°C por 3 horas, y a 65°C por 3 horas. A la solución de reacción se le adicionó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (145) (30.2 mg).

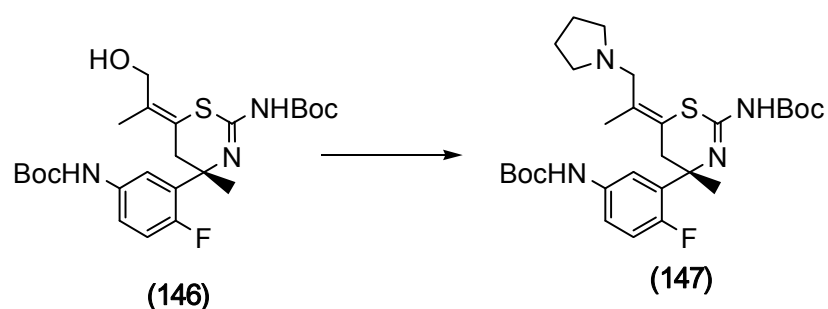
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 1.52 (3H, s), 1.53 (9H, s), 1.74 (3H, s), 2.73 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.00 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.49 (1H, t, J = 53.8 Hz), 6.50-6.54 (1H, m), 6.91-7.07 (3H, m), 7.47-7.62 (1H, m).

[0151]

Ejemplo de referencia 20

Síntesis del compuesto intermediario (147)

[Fórmula química 48]



El compuesto (146) (126 mg) se disolvió en cloruro de metileno (1.3 ml), y se agregó dióxido de manganeso (600 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se filtró a través de Celita, y el solvente del filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno-ácido acético (9:1) (1.3 ml), se agregaron; pirrolidina (210 μ l) y triacetilborohidruro de sodio (109 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto (147) (65.4 mg).

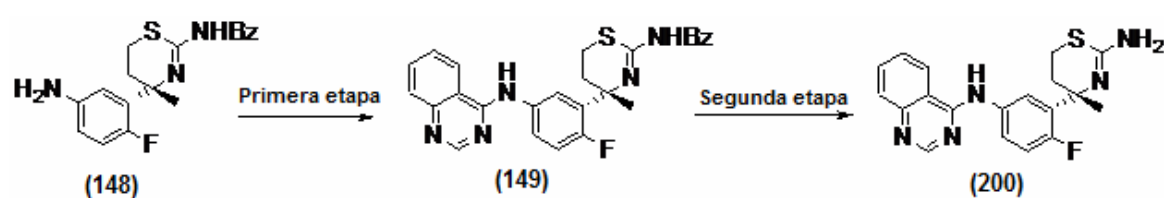
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 1.52 (1H, s), 1.53 (9H, s), 1.67-1.73 (2H, m), 1.77 (3H, s), 1.94-2.03 (2H, m), 2.12-2.23 (2H, m), 2.42-2.56 (3H, m), 2.91 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.00 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.47-6.63 (1H, m), 6.69-6.77 (1H, m), 6.92-7.08 (3H, m), 7.57-7.68 (1H, m).

[0152]

Ejemplo de referencia 21

Síntesis del compuesto 200

[Fórmula química 49]



Primera etapa

El compuesto (148) (100 mg) se disolvió in 2-propanol (2 ml), se agregó 4-cloroquinazolina (52.7 mg), y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo. Después de 6 horas, se agregó 4-cloroquinazolina (24.0 mg), y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo 2 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto (149) (126 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.83 (3H, s), 2.11-2.18 (1H, m), 2.75-2.82 (1H, m), 2.90-2.92 (1H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.40-7.51 (6H, m), 7.60 (1H, s), 7.77 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.88-7.90 (2H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 8.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.71 (1H, s).

Segunda etapa

El compuesto (149) (131 mg) se disolvió in etanol (1 ml), se agregó hidracina hidrato (0.067 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 días. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna con sílica gel para producir el compuesto 200 (57 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.50 (3H, s), 1.81-1.87 (1H, m), 2.18-2.20 (1H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 5.84 (2H, s), 7.16 (1H, dd, J = 11.9, 8.9 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.73 (1H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 7.85 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.54 (2H, t, J = 4.1 Hz), 9.89 (1H, s).

[0153]

Similarmente, los siguientes compuestos se sintetizaron si es necesario, se llevó a cabo una reacción de condensación con un precursor en el que se protegió un grupo amino de una parte del anillo tiazol, por ejemplo, como el compuesto (21) descrito en el ejemplo de referencia 1, y finalmente, se eliminó el grupo protector para obtener una sustancia objetivo.

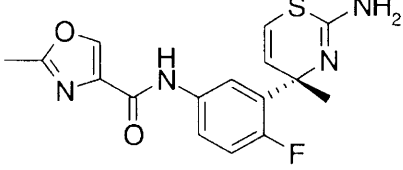
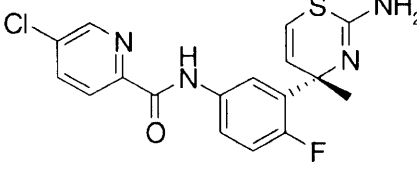
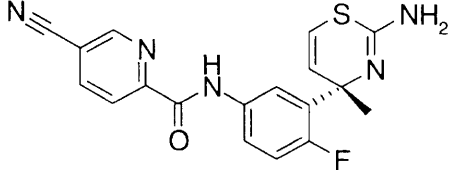
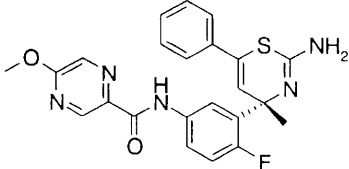
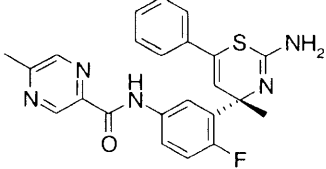
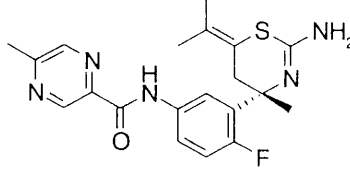
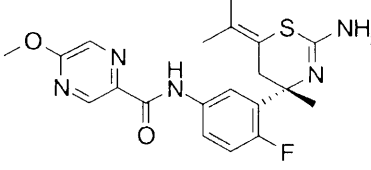
[Tabla 1]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	NMR (solvente, δ)	uv
1		456		
2		412	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 0.80-2.10 (11H, m), 3.59, 3.79 (2H, ABq, J = 11.1 Hz), 4.07 (3H, s), 4.67 (1H, brs), 7.15 (1H, dt, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.74 (1H, ddd, J = 8.1, 1.8, 1.2 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.03 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.53 (1H, s).	
3		397		
4		473		
5		422		
6				
7				

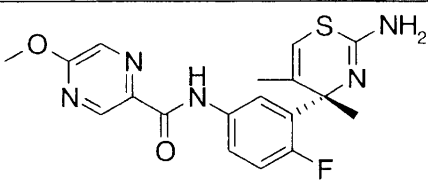
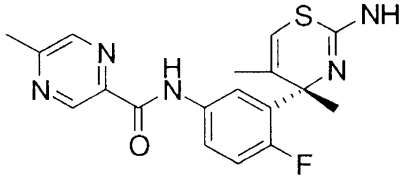
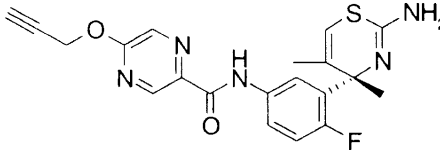
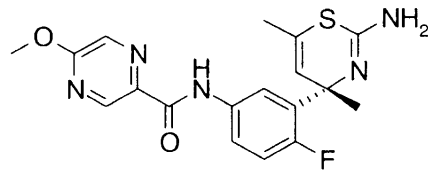
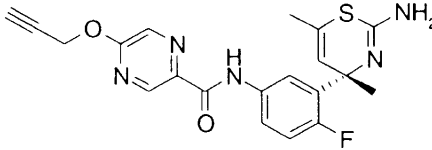
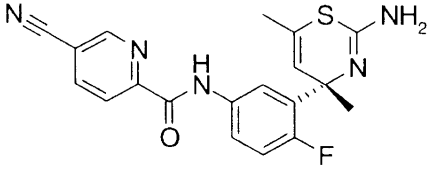
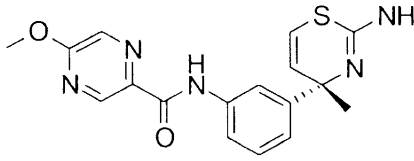
[0154]
[Tabla 2]

Compuesto No.	Esruectura	MS [M+1]	NMR solvente, δ)	uv
8				
9		461		
10		473		
11		473		
12		358		
13			1H-NMR (CDCl3) d : 1.71 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.28 (2H, d, J = 2.1 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.60 (2H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.83 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.00 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.45 (1H, s).	
14		398		231, 259

[0155]
[Tabla 3]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	NMR solvente, δ)	uv
15			1H-NMR (CDCl3) d : 1.70 (3H, s), 2.52 (3H, s), 6.27 (2H, d, J = 2.0 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.56 (2H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.74 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 2.8 Hz), 8.15 (1H, s), 8.61 (1H, s).	
16		377		
17			1H-NMR (CDCl3) d : 1.71 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.29 (2H, d, J = 2.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.65 (2H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.86 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.81 (1H, s).	
18			1H-NMR (CDCl3) d : 1.81 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.52 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.30-7.39 (3H, m), 7.48 (2H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.62 (2H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.83 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.01 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.45 (1H, s).	
19				201, 213
20			1H-NMR (CDCl3) d : 1.56 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.65 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.69 (3H, s), 2.96 (1H, d, J = 14.2 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.8, 8.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.0, 2.9 Hz), 7.98 (1H, ddd, J = 8.8, 3.9, 2.9 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.35 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.59 (1H, s).	
21			1H-NMR (CDCl3) d : 1.58 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.65 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.99 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.07 (3H, s), 7.04 (1H, dd, J = 11.8, 8.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.98 (1H, ddd, J = 8.6, 3.9, 2.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.01 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.47 (1H, s).	

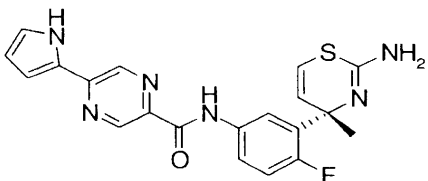
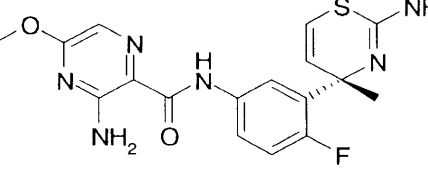
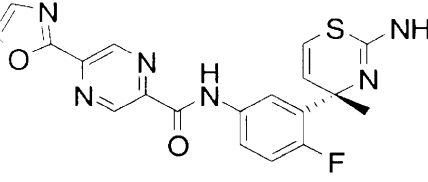
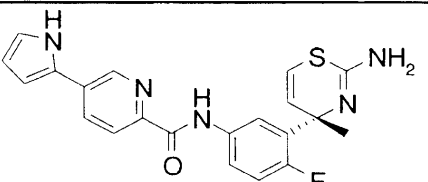
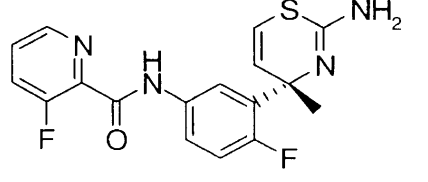
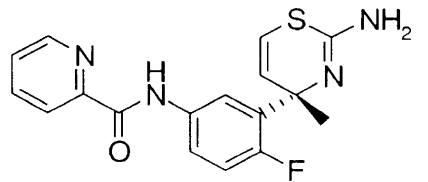
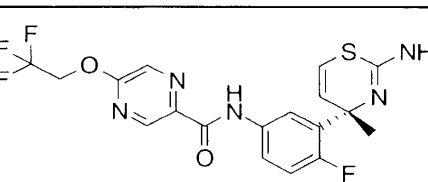
[0156]
[Tabla 4]

Compuesto No.	Esructura	MS [M+1]	NMR (solvente, δ)	uv
22				193
23				201, 212
24			1H-NMR (CDCl3) d : 1.74 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.56 (1H, t, J = 2.4 Hz), 5.09 (2H, d, J = 2.4 Hz), 6.01 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.65-7.74 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.04 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.46 (1H, s).	
25				222
26				196, 207
27			1H-NMR (CDCl3) d : 1.69 (3H, s), 1.98 (3H, d, J = 1.5 Hz), 5.98 (2H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.86 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1, 0.9 Hz), 8.88 (1H, dd, J = 2.0, 0.9 Hz), 9.80 (1H, s).	
28				201, 211

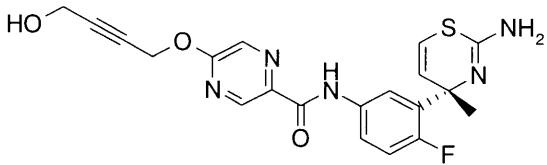
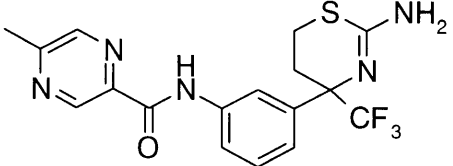
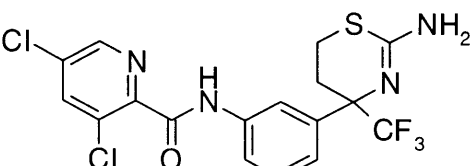
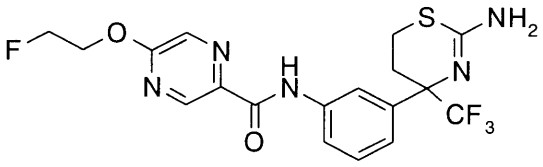
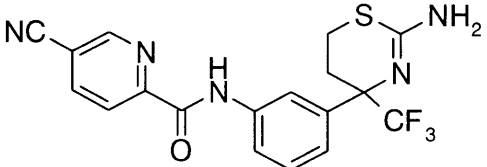
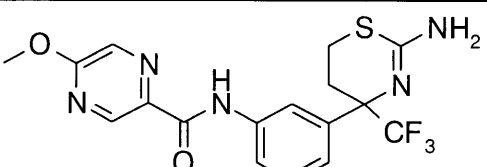
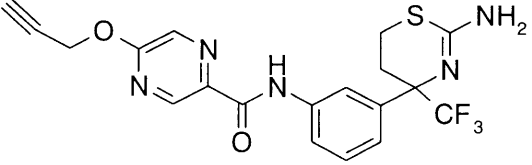
[0157]
[Tabla 5]

Compuesto No.	Esstructura	MS [M+1]	NMR (solvente, δ)	uv
29				193
30				199
31			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 4.63 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.71 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.76 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.88 (1H, t, J = 3.8 Hz), 6.15 (1H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 6.29 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.72 (1H, dt, J = 8.3, 3.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 7.1, 2.5 Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.87 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.45 (1H, s).	
32			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 4.41 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.49 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.75 (1H, t, J = 3.8 Hz), 4.87 (1H, t, J = 3.8 Hz), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.30 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.75 (1H, dt, J = 8.3, 3.6 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.39 (1H, s).	
33			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 3.71 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.29 (2H, dd, J = 5.3, 3.3 Hz), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.30 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.6, 3.0 Hz), 7.75 (1H, dt, J = 8.3, 3.6 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.40 (1H, d, J = 3.0 Hz), 10.37 (1H, s).	
34			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 3.72 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.53 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.29 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.72 (1H, t, J = 3.8 Hz), 7.9 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.86 (1H, s), 10.43 (1H, s).	
35			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.54 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.29 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.80 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.57-7.61 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 10.16 (1H, s).	

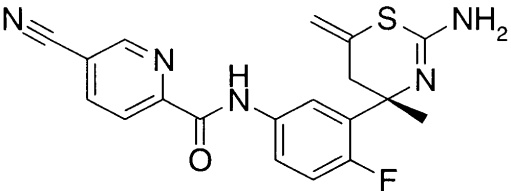
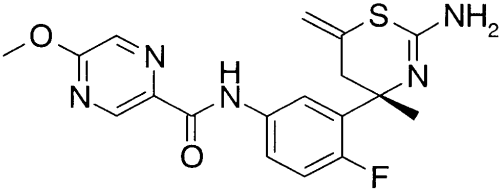
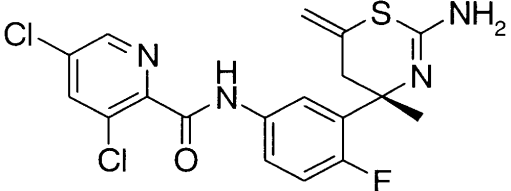
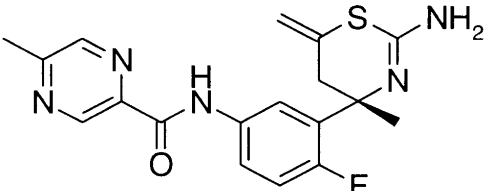
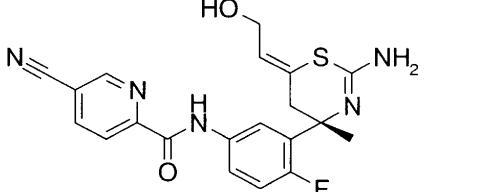
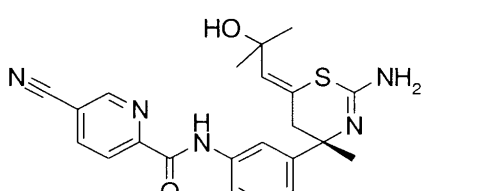
[0158] [Tabla 6]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	NMR (solvente, δ)	uv
36			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.30 (3H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.10-7.17 (3H, m), 7.74 (1H, dt, J = 8.8, 3.6 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 7.1, 2.5 Hz), 9.08 (2H, d, J = 13.2 Hz), 10.50 (1H, s), 11.97 (1H, s).	
37			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.54 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.15 (1H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 6.31 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.52 (1H, s), 7.63-7.67 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 10.08 (1H, s).	
38			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.57 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.31 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.64 (1H, s), 7.74-7.76 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 8.49 (1H, s), 9.37 (2H, dd, J = 3.5, 1.5 Hz), 10.84 (1H, s).	
39			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.23 (1H, dd, J = 5.6, 2.5 Hz), 6.32 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.85 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J = 4.1, 2.5 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.76-7.79 (1H, m), 7.90 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 8.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.45 (1H, s), 11.70 (1H, s).	
40				
41				
42				

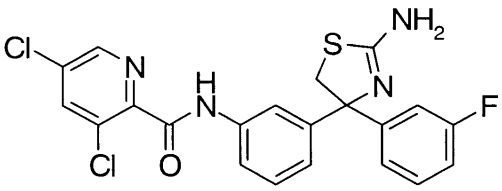
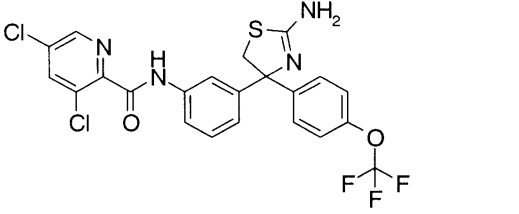
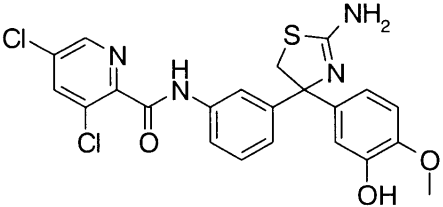
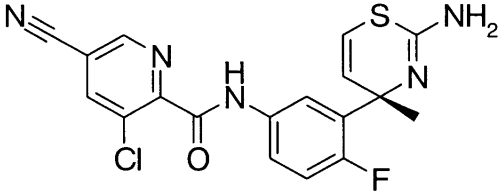
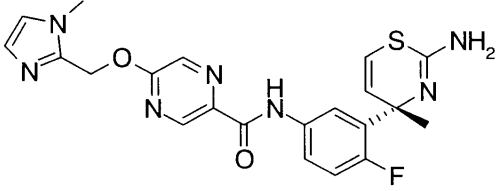
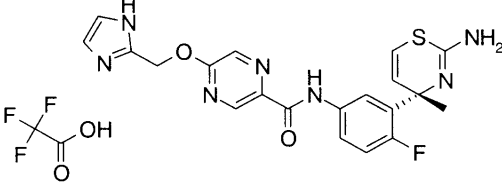
[0159]
[Tabla 7]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
43			
44		396	0.98 (Método A)
45		449	1.29 (Método A)
46		444	1.2 ((Método A)
47		406	1.17 ((Método B)
48		412	1.12 ((Método A)
49		436	1.32 ((Método B)

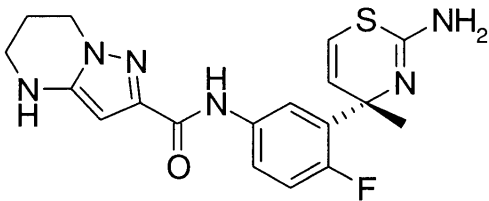
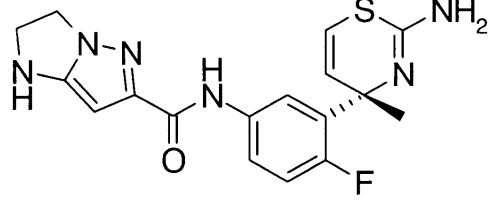
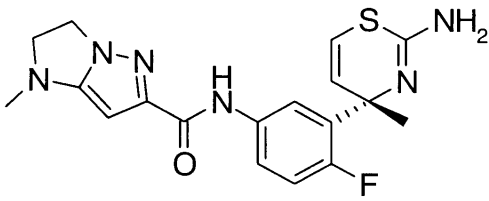
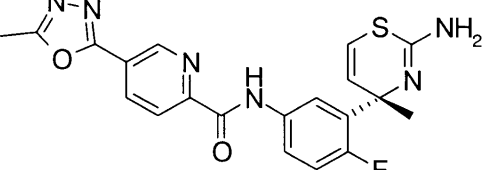
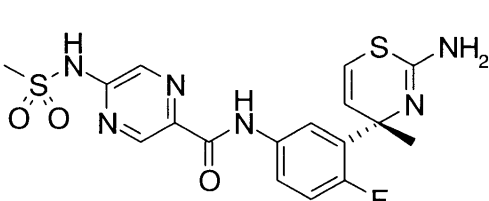
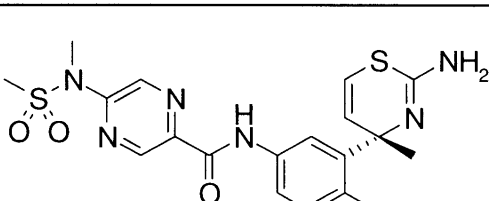
[0160] [Tabla 8]

	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendentshift value' ascending order)
50		382	1.22 (Método B)
51		388	1.25 (Método B)
52		425	1.35 (Método B)
53		372	1.37 (Método B)
54		412	1.19 (Método B)
55		440	1.24 (Método B)

[0161]
[TABLA 9]

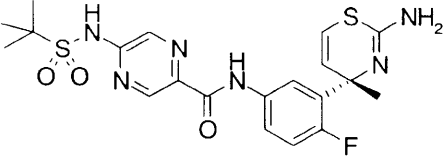
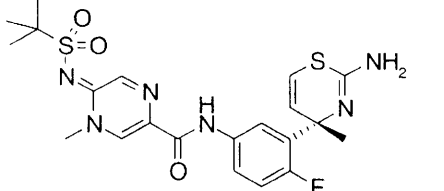
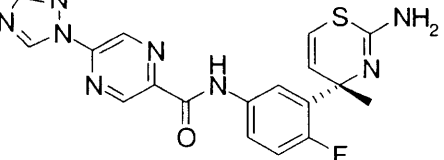
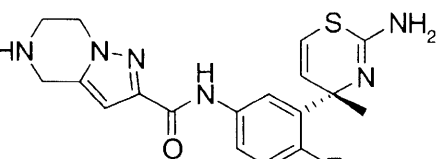
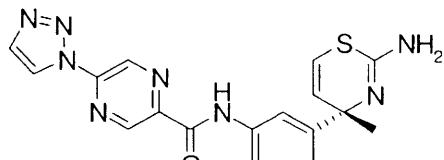
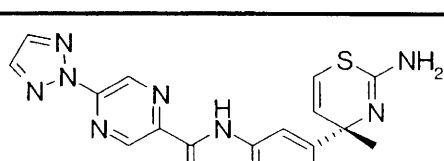
Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
56		461	
57		527	
58		489	
59		402	1.05 (Método A)
60			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.29 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.71-7.73 (1H, m), 7.91 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.91 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.45 (1H, s).
61			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.83 (3H, s), 5.68 (2H, s), 6.38 (1H, dd, J = 9.6, 2.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.55 (2H, s), 7.92-7.96 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J = 7.1, 2.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.91 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.78 (1H, s).

[0162]
[Tabla 10]

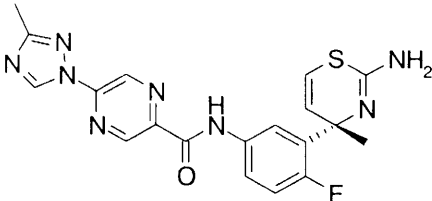
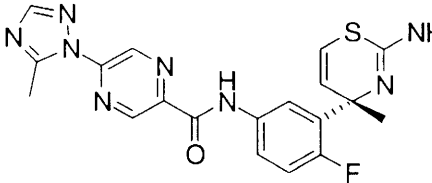
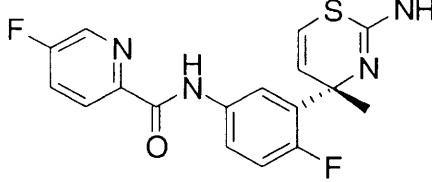
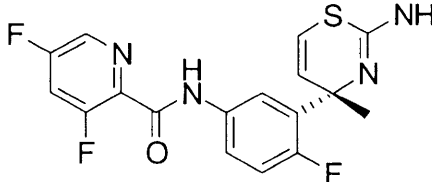
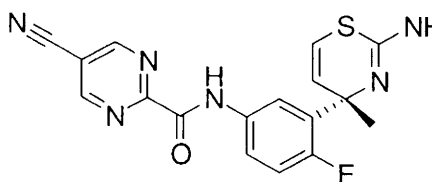
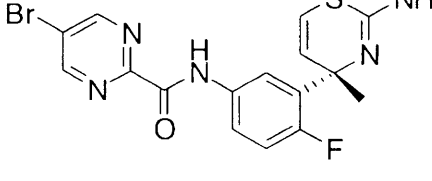
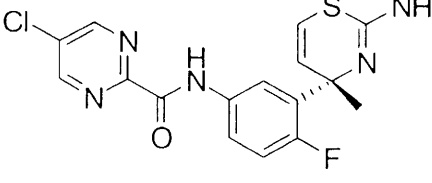
Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
62			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.53 (3H, s), 2.00-2.06 (2H, m), 3.18-3.19 (2H, m), 4.08 (2H, t, J = 6.1 Hz), 5.65 (1H, s), 6.13 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.26 (3H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.62-7.64 (1H, m), 7.81 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 9.67 (1H, s).
63			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.53 (3H, s), 3.88-3.90 (2H, m), 4.16-4.19 (2H, m), 5.71 (1H, s), 5.91 (1H, t, J = 2.5 Hz), 6.13 (1H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 6.25 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.60-7.64 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 9.76 (1H, s).
64			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.54 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.73 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.20 (2H, t, J = 7.9 Hz), 5.85 (1H, s), 6.13 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.24 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.62-7.64 (1H, m), 7.82 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 9.78 (1H, s).
65			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 2.65 (3H, s), 6.11-6.20 (1H, m), 6.31 (2H, s), 6.42-6.51 (1H, m), 7.08-7.20 (1H, m), 7.72-7.82 (1H, m), 7.95 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.54-8.62 (1H, m), 9.26 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.76 (1H, s).
66			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.80 (3H, s), 3.39 (3H, s), 6.36 (1H, dd, J = 9.6, 3.0 Hz), 6.62 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.86-7.92 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.94 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.69 (1H, s), 11.26 (1H, s).
67			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.43 (3H, s), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.29 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.7, 8.6 Hz), 7.69-7.75 (1H, m), 7.93 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.84 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.06 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.59 (1H, s).

LC/MS retention time (measurement)

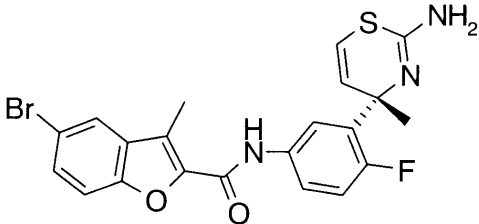
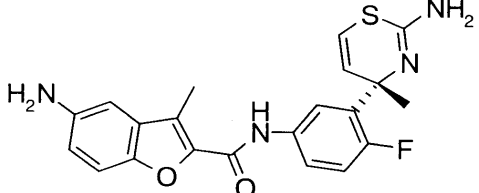
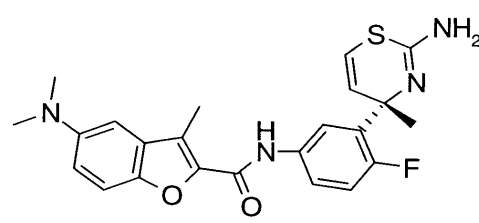
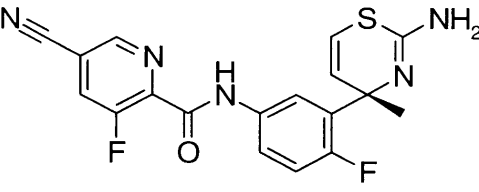
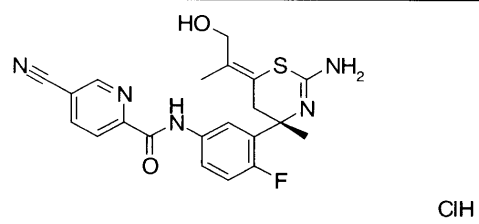
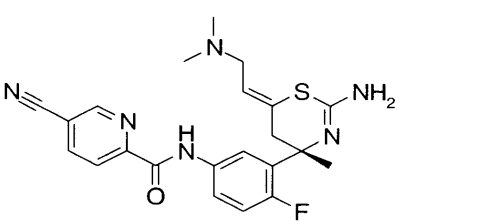
[163]
[Tabla 11]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	NMR (solvente, δ)
68			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.37 (9H, s), 1.74 (3H, s), 6.31 (1H, dd, J = 9.6, 3.0 Hz), 6.58 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.82-7.88 (1H, m), 7.98 (1H, dd, J = 7.4, 2.3 Hz), 8.64 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.66 (1H, s), 11.14 (1H, s).
69			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.40 (9H, s), 1.55 (3H, s), 3.68 (3H, s), 6.14 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.27 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.65-7.71 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.76 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.37 (1H, s).
70			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.30 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.7, 8.6 Hz), 7.71-7.78 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.49 (1H, s), 9.22 (2H, dd, J = 10.9, 1.3 Hz), 9.58 (1H, s), 10.79 (1H, s).
71			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.54 (3H, s), 1.99 (1H, s), 3.15 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.92 (2H, s), 4.08 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.13 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.26 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.48 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.61-7.68 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 9.93 (1H, s).
72			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.57 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.29 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.72-7.79 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.13 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.50 (1H, s), 10.83 (1H, s).
73			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.57 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.29 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.72-7.78 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.38 (2H, s), 9.25 (1H, d, J = 1.0 Hz), 9.39 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.78 (1H, s).

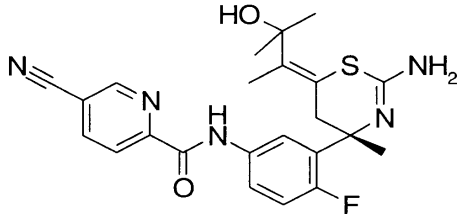
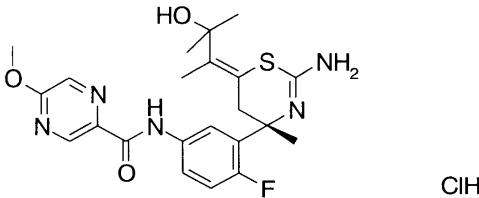
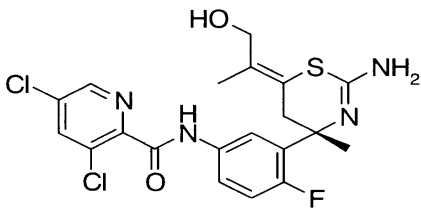
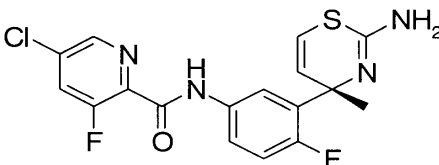
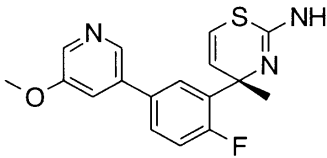
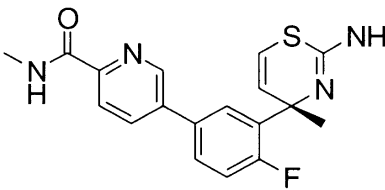
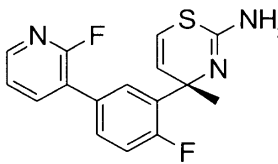
[0165]
[Tabla 12]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	NMR (solvente, δ)
74			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 2.46 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 6.30 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.71-7.77 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 9.16 (2H, dd, J = 9.4, 1.3 Hz), 9.42 (1H, s), 10.78 (1H, s).
75			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.57 (3H, s), 2.83 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.1, 3.5 Hz), 6.32 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.14 (1H, t, J = 9.9 Hz), 7.70-7.79 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.25 (1H, s), 9.21 (2H, d, J = 6.6 Hz), 10.78 (1H, s).
76			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.2 Hz), 6.30 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.2, 9.2 Hz), 7.74 (1H, m), 7.90 (1H, m), 7.98 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.65 (1H, s), 10.54 (1H, s)
77			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.55 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.2 Hz), 6.31 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.69 (1H, m), 7.79 (1H, m), 8.15 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.65 (1H, s), 10.57 (1H, s)
78			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.2 Hz), 6.31 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.75 (1H, m), 7.86 (1H, m), 9.52 (2H, s), 10.90 (1H, s)
79			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 3.6 Hz), 6.32 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.75 (1H, m), 7.84 (1H, m), 9.21 (2H, s), 10.74 (1H, s)
80			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.56 (3H, s), 6.17 (1H, dd, J = 9.6, 4.0 Hz), 6.33 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.75 (1H, m), 7.85 (1H, m), 9.14 (2H, s), 10.74 (1H, s)

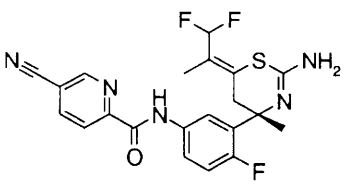
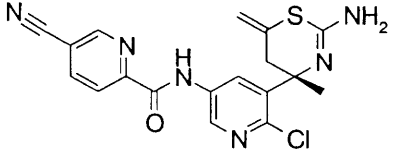
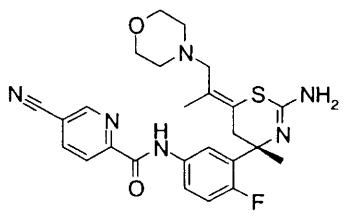
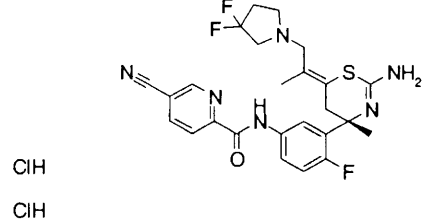
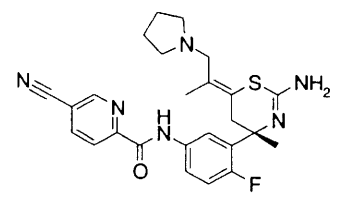
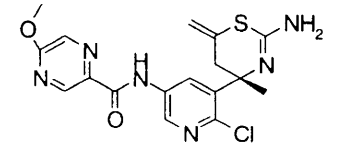
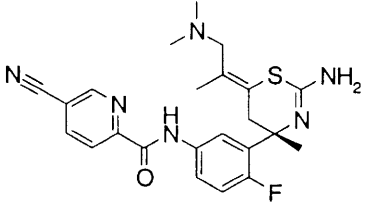
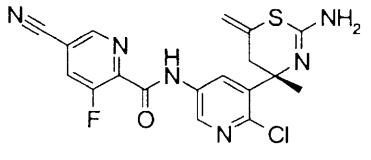
[0165]
[Tabla 13]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
81			1H-NMR (CDCl3) d: 1.72 (3H, s), 2.51 (3H, s), 4.77 (2H, brs), 6.28 (2H, m), 6.98 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.73 (2H, m), 8.28 (1H, brs)
82			
83			
84		386	1.04 (Método B)
85		426	1.21 (Método B)
86			

[0166]
[Tabla 14]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
87		454	1.36 (Método B)
88	 ClH	460	1.38 (Método B)
89		469	1.3 (Método B)
90		395	1.14 (Method A)
91		330	0.8 (Método A)
92		357	0.92 (Método A)
93		318	0.99 (Método A)

[0167] [Tabla 15]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
94		446	1.38 (Método B)
95		399	1.08 (Método B)
96		495	0.89 (Método B)
97	 ClH ClH	512	1.43 (Método B)
98		479	0.81 (Método B)
99		405	1.18 (Método B)
100		453	0.88 (Método B)
101		417	1.02 (Método B)

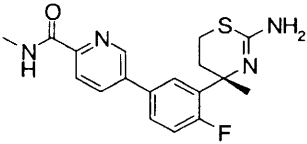
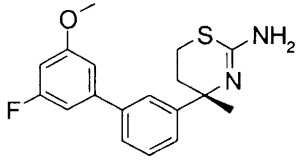
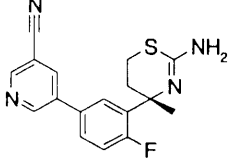
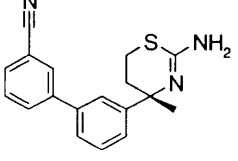
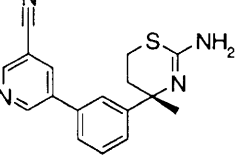
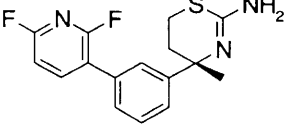
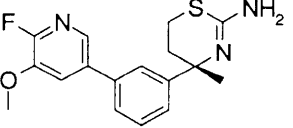
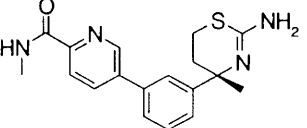
[0168]
[Tabla 16]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
102		385	0.88 (Método B)
103		379	0.85 (Método B)
104		371	0.98 (Método B)
105		365	0.92 (Método B)
106		442	1.26 (Método B)
107		408	1.23 (Método B)
108		365	0.96 (Método B)
109		433	1.34 (Método B)

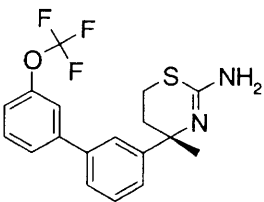
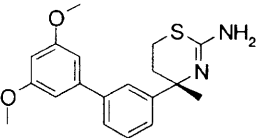
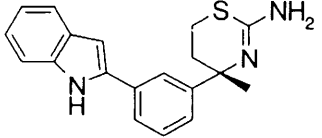
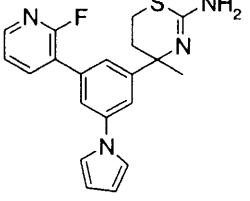
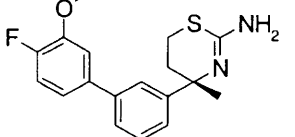
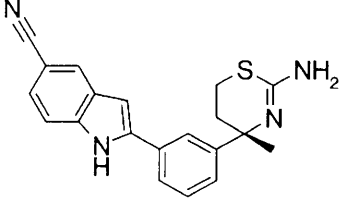
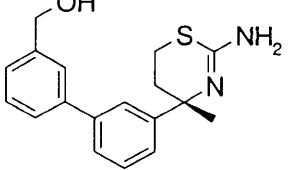
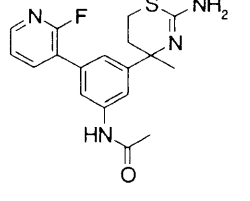
[0169]
[Tabla 17]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
200			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.50 (3H, s), 1.81-1.87 (1H, m), 2.18-2.20 (1H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 5.84 (2H, s), 7.16 (1H, dd, J = 11.9, 8.9 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.73 (1H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 7.85 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.54 (2H, t, J = 4.1 Hz), 9.89 (1H, s).
201			1H-NMR (DMSO-d6) d: 1.51 (3H, s), 1.79-1.81 (1H, m), 2.22-2.22 (1H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 5.87 (2H, br s), 7.08 (1H, dd, J = 12.2, 8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 7.79-7.81 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.19 (1H, s).
202		350	
203		377	
204		332	
205		320	
206		338	
207		347	

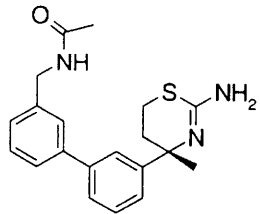
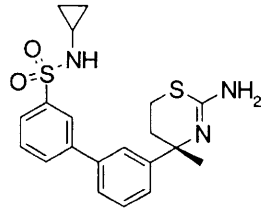
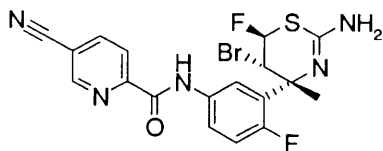
[0170]
[Tabla 18]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
208		359	0.93 (Método A)
209		331	1.33 (Método A)
210		327	0.96 (Método A)
211		308	1.13 (Método A)
212		309.0	0.88 (Método A)
213		320	1.11 (Método A)
214		332	1.06 (Método A)
215		341	0.96 (Método B)

[0171] [Tabla 19]

Compuesto No.	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
216		367	1.4 (Método A)
217		343	1.37 (Método A)
218		322	1.34 (Método A)
219		367	1.43 (Método A)
220		331	1.32 (Método A)
221		347	1.25 (Método A)
222		313	1.02 (Método A)
223		359	0.87 (Method B)

[0172]
[Tabla 20]

	Estructura	MS [M+1]	LC/MS tiempo de retención (condición de medida) o NMR (solvente, valor de cambio orden ascendente)
224		354	0.94 (Método A)
225		402	1.11 (Método A)
226		466	1.51 (Método B)