SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 15-187152- -00000-0000

Fecha: 2015-08-11 16:34:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 302

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-065672- -00005-0000

Fecha. 2015-08-11 16:34:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 302

Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** COMPUESTO DE QUINOLONA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO Tokyo, Japón

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

(FORMA P-10)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 15-187152- -00000-0000

Fecha: 2015-08-11 16:34:57 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 302

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-065672- -00005-0000

Fecha: 2015-08-11 16:34:57 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 302

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **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 ☒

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	2-9 Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japón	Tokyo

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ **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 apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
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 de poder general		

2

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____ De: _____ A: _____	Expediente : **14.065.672** De: _____ A: _____	Expediente_____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No. 15-0085728 **Fecha:** 2015/08/03
Comprobante de Pago No. 15-0087770 **Fecha:** 2015/08/10

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $478.000.
- [x] Comprobante de pago por 17 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $544.000.
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Páez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

SGD

SGD\SDC\ID-AF282115\WPC14055

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **14.065.672**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No 3356 notificado por fijación en lista del 31 de marzo de 2015. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 27 de marzo de 2014 y las prioridades que allí se reivindican el 31 de agosto de 2011 y el 06 de agosto de 2012.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **14.065.672**

4

DESCRIPCIÓN

COMPUESTO DE QUINOLONA

Campo Técnico

La presente invención se refiere a compuestos de quinolona y el uso farmacéutico de los mismos.

Técnica Anterior

La infección por *Clostridium difficile* está asociada con el consumo de antibióticos que alteran la flora microbiana normal del intestino, permitiendo que *Clostridium difficile* se establezca y produzca una enfermedad. En la actualidad, únicamente se recomienda vancomicina o metronidazol para su tratamiento y muchos pacientes sufren de recaídas en la infección (Expert Opin. Ther. Patents (2010) 20(10), pp. 1389-1399).

EP2177214 A1 describe el uso de ozenoxacina para *Clostridium difficile*.

Algunos compuestos de quinolona útiles como agentes antibacterianos se revelan en JP1-319463 A, WO99/51588, WO99/03465, JP3-66301 B y WO99/07682.

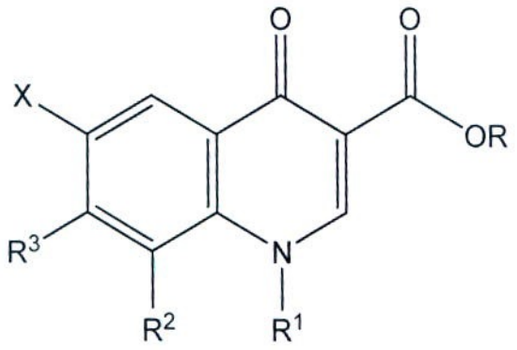
Síntesis de la Invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de quinolona novedoso que tiene una actividad

antimicrobiana excelente, en particular una actividad antimicrobiana excelente contra *Clostridium difficile*. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contenga dicho compuesto de quinolona, que sea útil para la prevención o tratamiento de varias enfermedades infecciosas que incluyen diarrea asociada a antibióticos (AAD) tales como diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD). Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un método para prevenir o tratar una infección bacteriana que incluye AAD tal como CDAD, que comprende la administración de dicho compuesto de quinolona a un humano o un animal.

La presente invención proporciona un compuesto de quinolona, una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, el uso de dicho compuesto, y un método para prevenir o tratar una infección bacteriana, de acuerdo con lo descripto en Ítems 1 a 27 a continuación.

Ítem 1. Un compuesto representado por la fórmula (I)



(I)

donde

X es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R es un átomo de hidrógeno o alquilo;

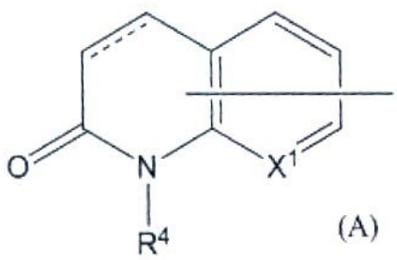
R^1 es (1) ciclopropilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno o (2) fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno;

R^2 es un átomo de hidrógeno; alquilo sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno e hidroxilo; alcoxi; haloalcoxi; un átomo de halógeno; ciano; ciclopropilo; nitro; amino; formilo; alquenilo o alquinilo; o

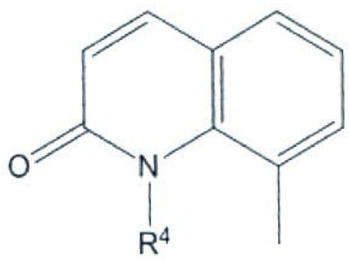
R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por alquilo;

R^3 es

(1) un grupo heterocíclico fusionado de la fórmula



(A) o



(B)

donde

====== representa un enlace simple o un enlace doble,

X^1 es $C(R^5)$ o N,

R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo, y

R^5 es (a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) nitro,

(e) hidroxi,

(f) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

(g) alquenilo o alquinilo,

(h) arilo, o

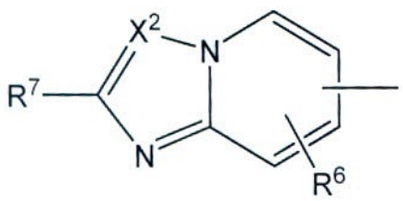
(i) alcoxi sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

cuando X^1 es $C(R^5)$, R^4 y R^5 se unen en forma opcional para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido en forma

opcional por oxo,

dicho grupo heterocíclico fusionado está sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxi y alquilo,

(2) un grupo de la fórmula



(C)

donde

X^2 es $C(R^8)$ o N, y

R^6, R^7 y R^8 son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) nitro,

(e) amino,

(f) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alcoxi y amino,

(g) alquenilo,

(h) alquinilo,

(i) arilo,

(j) formilo o CH=N-OH,

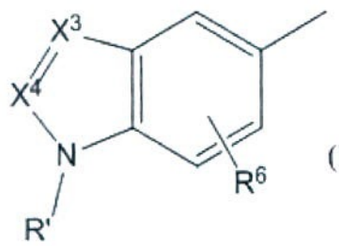
(k) carboxi,

(l) carbamoílo,

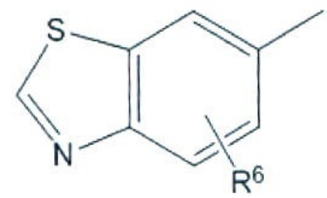
(m) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo, o

(n) alqueniloxi,

(3) un grupo de la fórmula



(D) o



(E)

donde

X^3 y X^4 son N, o

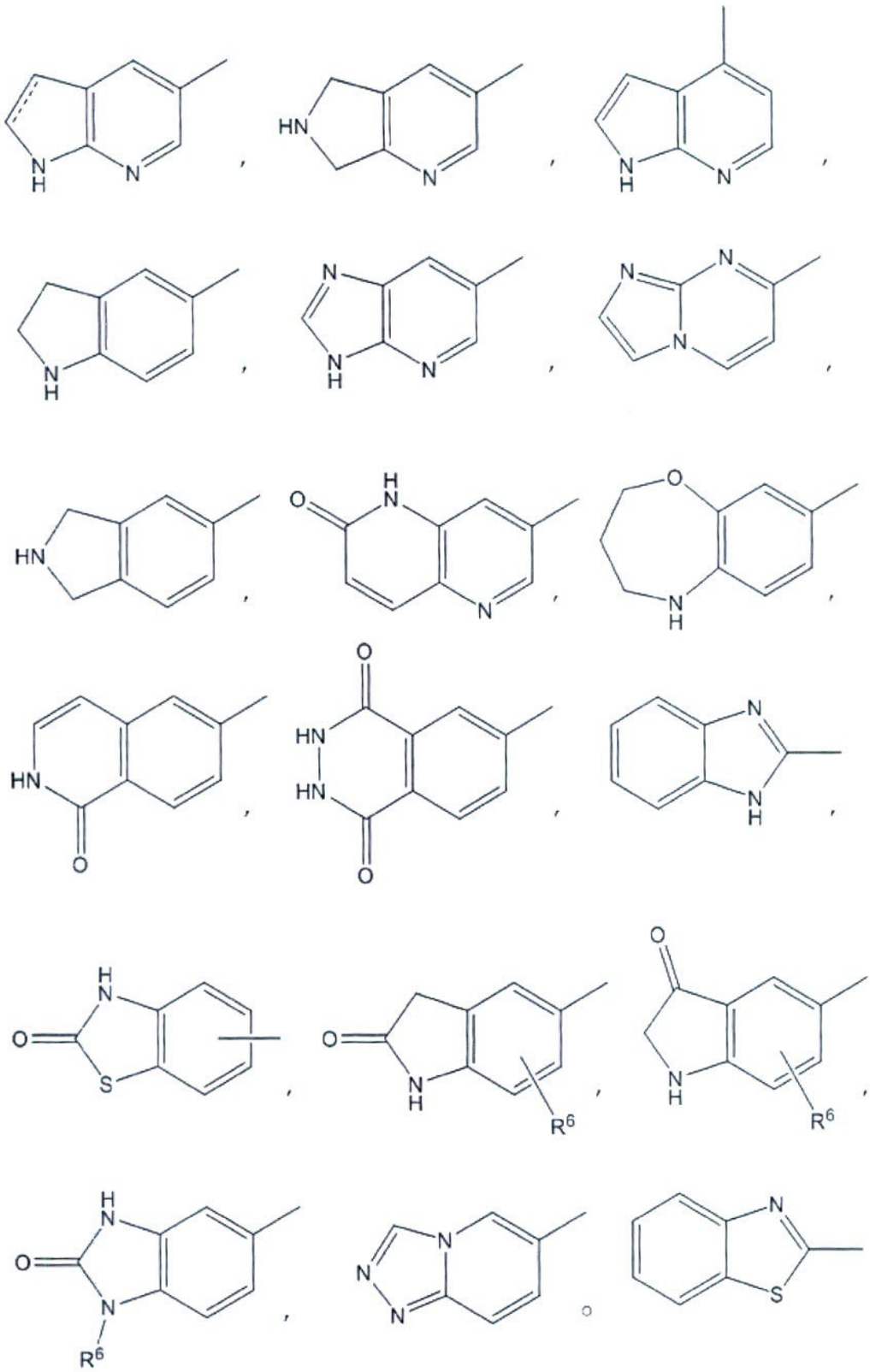
X^3 es N y X^4 es CR", donde R" es un átomo de hidrógeno, amino, hidroxi, alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi y dimetilamino o mercapto, o

X^3 es CH y X^4 es N,

R' es un átomo de hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo sustituido y amino, y

R^6 es de acuerdo con lo definido con anterioridad,

(4) un grupo de la fórmula



donde

------ representa un enlace simple o un enlace doble y R^6 es de acuerdo con lo definido con anterioridad,

(5) 3-piridilo sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) nitro,

(d) hidroxi,

(e) amino,

(f) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilamino, dialquilamino e hidroxi,

(g) alquenilo, alquinilo

(h) arilo,

(i) cicloalquilo,

(j) alcoxi,

(k) alquilamino,

(l) dialquilamino,

(m) fenilamino sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

(n) un grupo amino cíclico sustituido en forma opcional

por alcoxicarbonilo,

(o) formilo,

(p) carbamoílo sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por hidroxi, y

(q) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo,

(6) 4-piridilo sustituido en forma opcional por un átomo de halógeno,

(7) 5-pirimidinilo sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alquilamino, dialquilamino y carboxi,

(8) 2-indolilo, 3-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo o benzotiazolilo, cada uno sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) nitro,

(d) hidroxi,

(e) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alcoxicarbonilamino, alquilamino y dialquilamino,

(f) alcoxi,

(g) formilo,

(h) carboxi, y

(j) amino sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) alcoxicarbonilo,

(ii) alquilcarbonilo sustituido en forma opcional por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

(A) cicloalquiloxi sustituido en forma opcional por 1 a 3 alquilo,

(B) alquilamino,

(C) dialquilamino,

(D) un grupo amino cíclico sustituido en forma opcional por alcoxicarbonilo, y

(E) un átomo de halógeno,

(iii) fenilcarbonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y alcoxi,

(iv) cicloalquilcarbonilo,

(v) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

(vi) bencilcarbonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alcoxi,

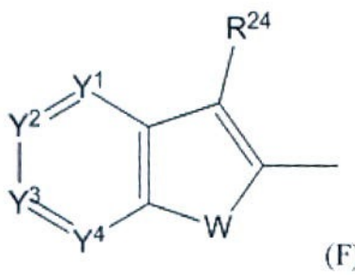
(vii) arilsulfonilo sustituido en forma opcional por alcoxi,

(viii) cicloalquilalquilsulfonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y oxo,

(ix) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por 1 a 3 alquilo, y

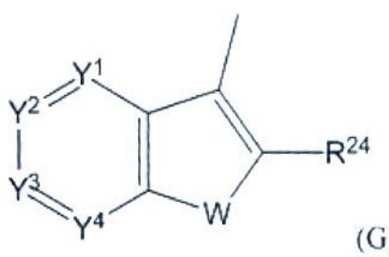
(x) $-C(=N-CN)-SR^9$ donde R^9 es alquilo,

(9) un grupo de la fórmula



(F)

o



(G)

donde

uno de Y^1, Y^2, Y^3 e Y^4 es N o $N^+(-O^-)$, y los tres restantes son cada uno $C(R^{25})$, $C(R^{26})$ y $C(R^{27})$,

W es O, S, NH o $N(R^{23})$

R^{23} es un átomo de hidrógeno o alquilo, y

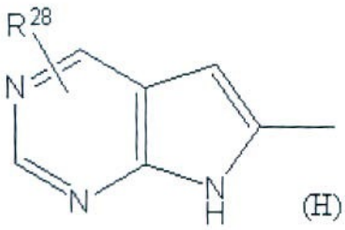
R^{24}, R^{25}, R^{26} y R^{27} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) ciano, o

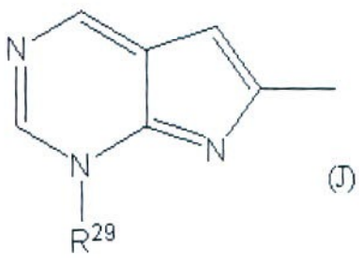
(c) nitro,

(10) un grupo de la fórmula



(H)

o



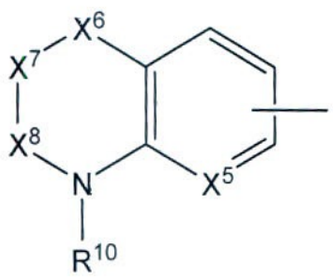
(J)

donde

R^{28} es un átomo de hidrógeno o hidroxi, y

R^{29} es un átomo de hidrógeno o alquilo,

(11) un grupo de la fórmula



(K)

donde

X^5 es $C(R^{11})$ o N,

X^6 es CH_2, C(=O), O, S, SO_2 o $N(R^{12})$,

X^7 es $CH(R^{13})$, C(=O) o $N(R^{14})$,

X^8 es $CH(R^{15})$ o $C(=O)$,

R^{10}, R^{12} y R^{14} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) alquilo, y

R^{11}, R^{13} y R^{15} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) nitro,

(e) amino,

(f) alquilamino,

(g) dialquilamino,

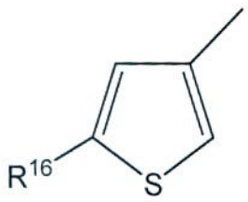
(h) alquilo sustituido en forma opcional por hidroxi, o

(i) alquenilo,

cuando X^5 es $C(R^{11})$, R^{10} y R^{11} se unen en forma opcional para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por alquilo u oxo, y

cuando X^6 es $N(R^{12})$ y X^7 es $CH(R^{13})$, R^{12} y R^{13} se unen en forma opcional para formar un anillo de 5 o 6 miembros,

(12) un grupo de la fórmula



(L)

donde R^{16} es

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, alquilamino y dialquilamino,

(c) alquenilo sustituido en forma opcional por carboxi,

(d) formilo,

(e) carboxi,

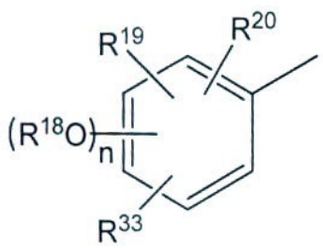
(f) carbamoílo,

(g) $-C(R^{17})=N-OH$ donde R^{17} es un átomo de hidrógeno, ciano o hidroxi,

(h) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo, alcoxicarbonilo, carboxi o fenilo, o

(i) ciano,

(13) un grupo de la fórmula



(M)

donde

R^{18} es un átomo de hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y fenilo,

n es 0 o 1,

R^{19}, R^{20} y R^{33} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) un átomo de halógeno,

(ii) ciano,

(iii) hidroxi,

(iv) amino,

(v) alquilamino,

(vi) dialquilamino, y

(vii) un grupo amino cíclico sustituido en forma opcional por alquilo,

(e) alcoxi,

(f) amino sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) alquilcarbonilo sustituido en forma opcional por un grupo amino cíclico,

(ii) alquilsulfonilo,

(iii) carbamoílo,

(iv) alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y

(v) grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros,

(g) carboxi,

(h) alcoxicarbonilo,

(i) carbamoílo sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por amino, alquilamino, dialquilamino o alcoxicarbonilamino,

(j) formilo,

(k) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo,

(l) $-CH=N-OR^{21}$ donde R^{21} es un átomo de hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional por alquilamino o dialquilamino,

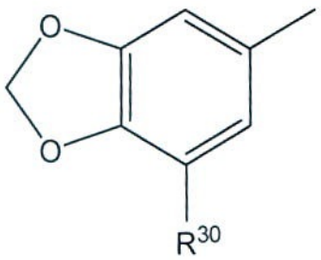
(m) nitro,

(n) un grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por amino,

(o) fenilo, o

(p) -NHC(SMe)=CHCN,

(14) un grupo de la fórmula



(N)

donde

R^{30} es (a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno e hidroxi,

(e) alquenilo,

(f) alquinilo,

(g) alcoxi,

(h) formilo,

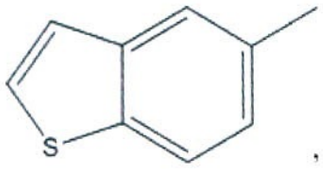
(i) -CH=N-OH, o

(j) carbamoílo,

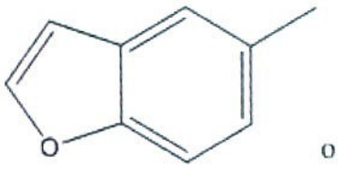
(15) naftilo o isocromenilo,

(16) quinolilo o isoquinolilo, o sus derivados óxidos,

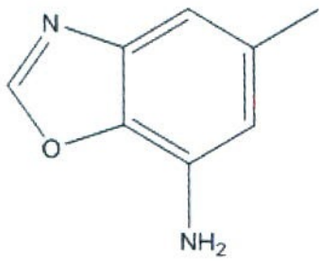
(17) un grupo de la fórmula



,

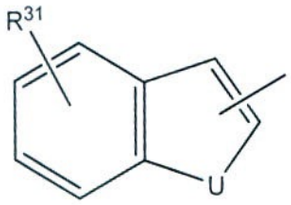


o



,

(18) un grupo de la fórmula



donde .

U es O o S, y

R^{31} es (a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

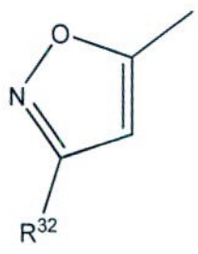
(d) carboxi,

(e) nitro,

(f) ciano, o

(g) amino,

(19) un grupo de la fórmula

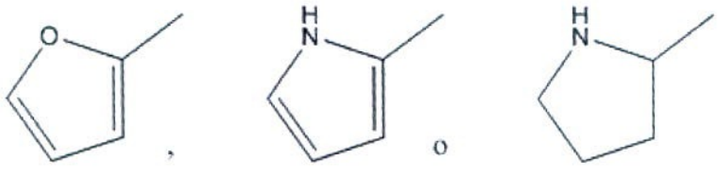


donde

R^{32} es (a) un átomo de halógeno,

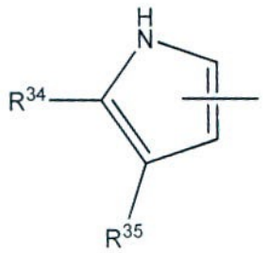
(b) fenilo, o

(c) un grupo de la fórmula



,

(20) un grupo de la fórmula



donde

R^{34} y R^{35} son cada uno en forma independiente,

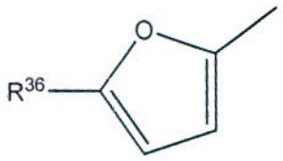
(a) un átomo de hidrógeno, o

(b) aminoalquilo,

o

R^{34} y R^{35} se unen para formar a anillo de 6 miembros sustituido en forma opcional por amino u oxo,

(21) un grupo de la fórmula



donde R^{36} es

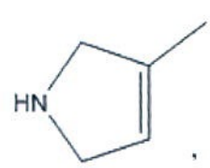
(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

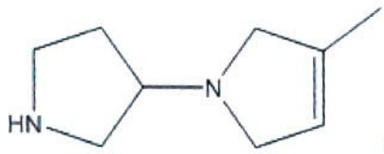
(c) nitro, o

(d) tienilo, o

(22) un grupo de la fórmula



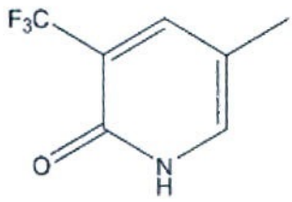
,



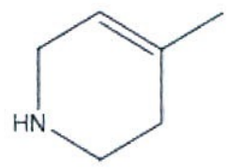
,



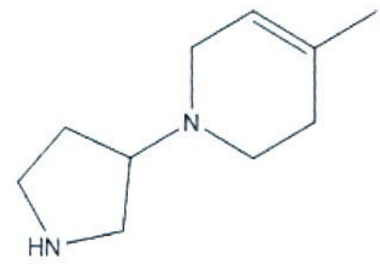
,



,



o



,

o una sal del mismo.

Ítem 1A. El compuesto del ítem 1, donde

X es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R es un átomo de hidrógeno o alquilo;

R^1 es (1) ciclopropilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno o (2) fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno;

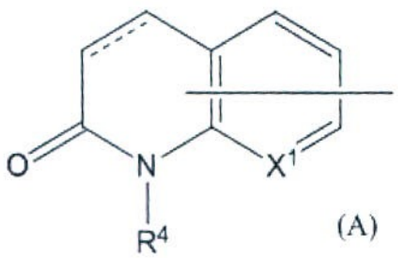
R^2 es alquilo, alcoxi, haloalcoxi, un átomo de cloro o

ciano; o

R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por alquilo; y

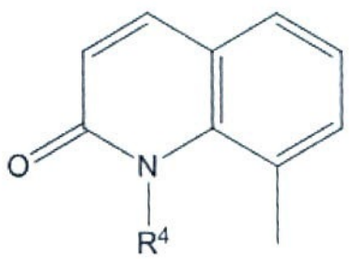
R^3 es

(1) un grupo heterocíclico fusionado de la fórmula



(A)

o



(B)

donde

------ representa un enlace simple o un enlace doble,

X^1 es $C(R^5)$ o N,

R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo, y

R^5 es (a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) nitro,

(e) hidroxi,

(f) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

(g) alquenilo o alquinilo,

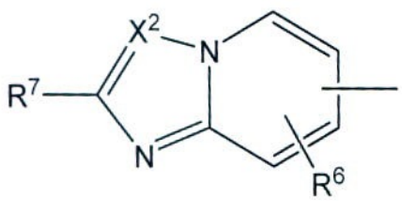
(h) arilo, o

(i) alcoxi sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

cuando X^1 es $C(R^5)$, R^4 y R^5 se unen en forma opcional para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por oxo,

dicho grupo heterocíclico fusionado está sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxi y alquilo,

(2) un grupo de la fórmula



(C)

donde

X^2 es $C(R^8)$ o N, y

R^6, R^7 y R^8 son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) nitro,

(e) amino,

(f) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alcoxi y amino,

(g) alquenilo,

(h) alquinilo,

(i) arilo,

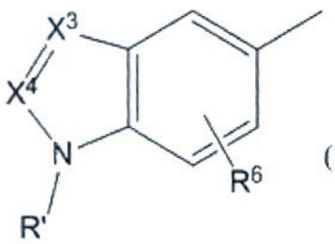
(j) formilo o CH=N-OH,

(k) carboxi,

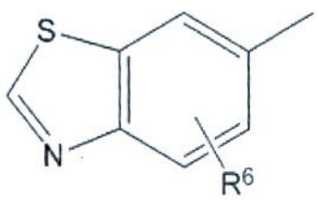
(l) carbamoílo, o

(m) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo,

(3) un grupo de la fórmula



(D) o



(E)

donde

X^3 y X^4 son N, o

X^3 es N y X^4 es CR", donde R" es un átomo de hidrógeno, amino, hidroxi, alquilo o mercapto, o

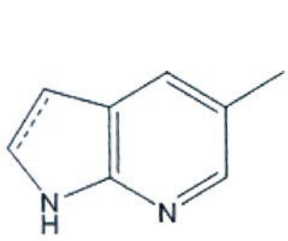
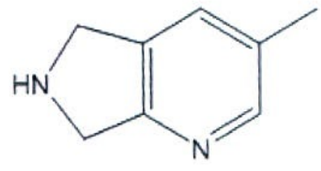
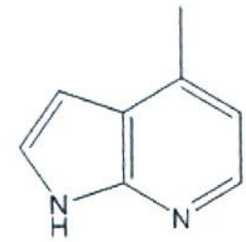
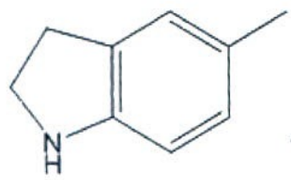
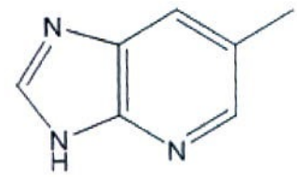
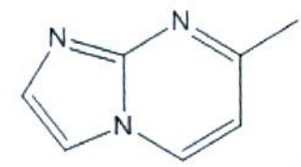
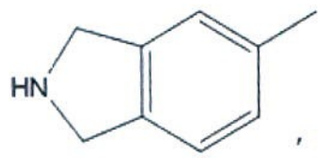
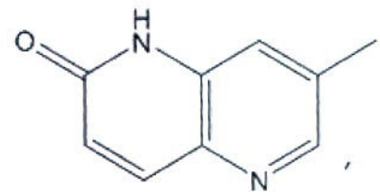
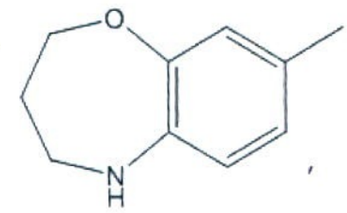
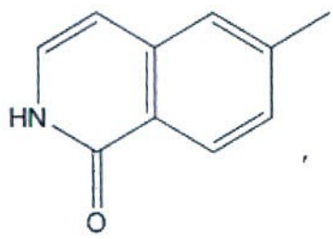
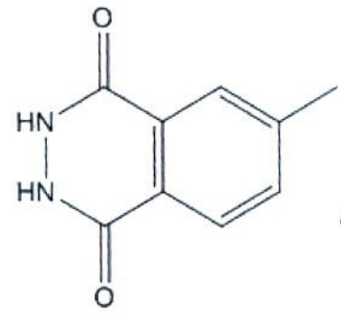
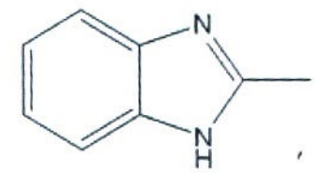
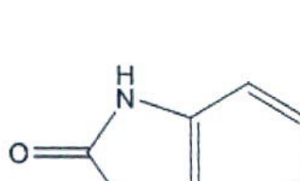
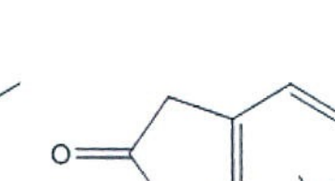
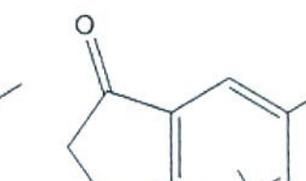
X^3 es CH y X^4 es N,

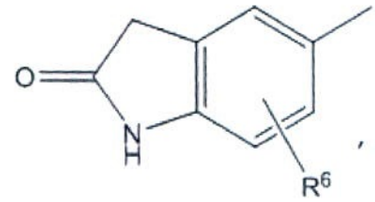
R' es un átomo de hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del

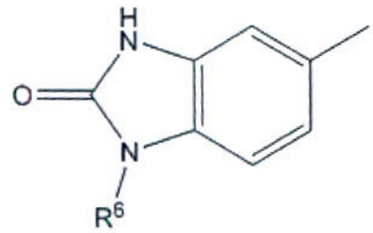
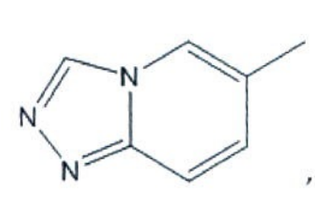
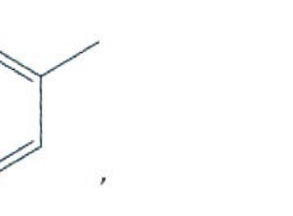
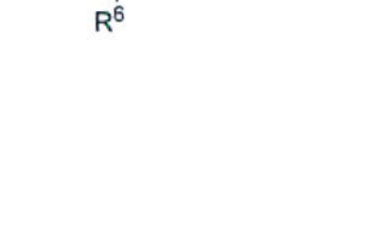
grupo que consiste en hidroxi sustituido y amino, y

R^6 es de acuerdo con lo definido con anterioridad,

(4) un grupo de la fórmula


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

donde

------ representa un enlace simple o un enlace doble y R^6 es de acuerdo con lo definido con anterioridad,

(5) 3-piridilo sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) nitro,

(d) hidroxi,

(e) amino,

(f) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilamino, dialquilamino e hidroxi,

(g) alquenilo o alquinilo,

(h) arilo,

(i) cicloalquilo,

(j) alcoxi,

(k) alquilamino,

(l) dialquilamino,

(m) fenilamino sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

(n) un grupo amino cíclico sustituido en forma opcional

por alcoxicarbonilo,

(o) formilo,

(p) carbamoílo sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por hidroxi, y

(q) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo,

(6) 4-piridilo sustituido en forma opcional por un átomo de halógeno,

(7) 5-pirimidinilo sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alquilamino, dialquilamino y carboxi,

(8) 2-indolilo, 3-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo o benzotiazolilo, cada uno sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) nitro,

(d) hidroxi,

(e) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alcoxicarbonilamino, alquilamino y dialquilamino,

(f) alcoxi,

(g) formilo,

(h) carboxi, y

(j) amino sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) alcoxicarbonilo,

(ii) alquilcarbonilo sustituido en forma opcional por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

(A) cicloalquiloxi sustituido en forma opcional por 1 a 3 alquilo,

(B) alquilamino,

(C) dialquilamino,

(D) un grupo amino cíclico sustituido en forma opcional por alcoxicarbonilo, y

(E) un átomo de halógeno,

(iii) fenilcarbonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y alcoxi,

(iv) cicloalquilcarbonilo,

(v) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

(vi) bencilcarbonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alcoxi,

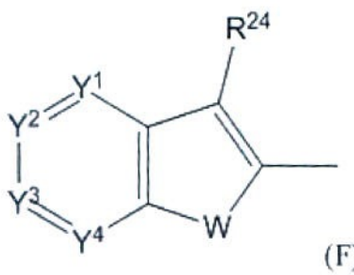
(vii) arilsulfonilo sustituido en forma opcional por alcoxi,

(viii) cicloalquilalquilsulfonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y oxo,

(ix) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por 1 a 3 alquilo, y

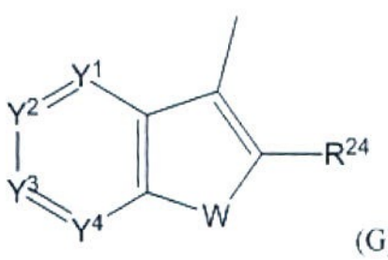
(x) $-C(=N-CN)-SR^9$ donde R^9 es alquilo,

(9) un grupo de la fórmula



(F)

o



(G)

donde

uno de Y^1, Y^2, Y^3 e Y^4 es N o $N^+(-O^-)$, y los tres restantes son cada uno $C(R^{25})$, $C(R^{26})$ y $C(R^{27})$,

W es O, S o $N(R^{23})$

R^{23} es un átomo de hidrógeno o alquilo, y

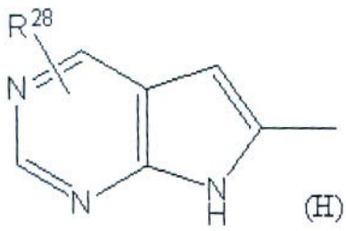
R^{24}, R^{25}, R^{26} y R^{27} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) ciano, o

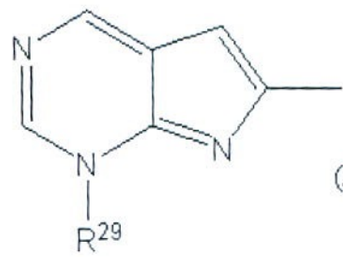
(c) nitro,

(10) un grupo de la fórmula



(H)

o



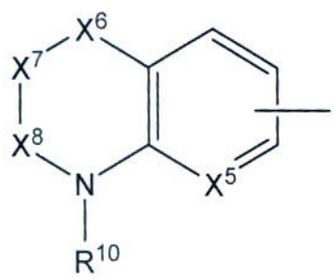
(J)

donde

R^{28} es un átomo de hidrógeno o hidroxi, y

R^{29} es un átomo de hidrógeno o alquilo,

(11) un grupo de la fórmula



(K)

donde

X^5 es $C(R^{11})$ o N,

X^6 es CH_2, C(=O), O, S, SO_2 o $N(R^{12})$,

X^7 es $CH(R^{13})$, C(=O) o $N(R^{14})$,

X^8 es $CH(R^{15})$ o $C(=O)$,

R^{10}, R^{12} y R^{14} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) alquilo, y

R^{11}, R^{13} y R^{15} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) nitro,

(e) amino,

(f) alquilamino,

(g) dialquilamino,

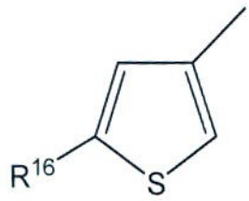
(h) alquilo sustituido en forma opcional por hidroxi, o

(i) alquenilo,

cuando X^5 es $C(R^{11})$, R^{10} y R^{11} se unen en forma opcional para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por alquilo u oxo, y

cuando X^6 es $N(R^{12})$ y X^7 es $CH(R^{13})$, R^{12} y R^{13} se unen en forma opcional para formar un anillo de 5 o 6 miembros,

(12) un grupo de la fórmula



(L)

donde R^{16} es

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, alquilamino y dialquilamino,

(c) alquenilo sustituido en forma opcional por carboxi,

(d) formilo,

(e) carboxi,

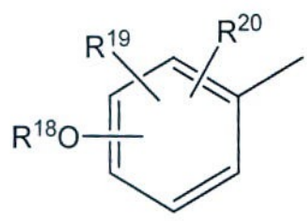
(f) carbamoílo,

(g) $-C(R^{17})=N-OH$ donde R^{17} es un átomo de hidrógeno, ciano o hidroxi,

(h) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo, alcoxicarbonilo, carboxi o fenilo, o

(i) ciano,

(13) un grupo de la fórmula



(M)

donde

R^{18} es un átomo de hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y fenilo, y

R^{19} y R^{20} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) un átomo de halógeno,

(ii) ciano,

(iii) hidroxi,

(iv) amino,

(v) alquilamino,

(vi) dialquilamino, y

(vii) un grupo amino cíclico sustituido en forma opcional por alquilo,

(e) alcoxi,

(f) amino sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) alquilcarbonilo sustituido en forma opcional por un

grupo amino cíclico,

(ii) alquilsulfonilo,

(iii) carbamoílo, y

(iv) alquilo o cicloalquilo,

(g) carboxi,

(h) alcoxicarbonilo,

(i) carbamoílo sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por amino, alquilamino, dialquilamino o alcoxicarbonilamino,

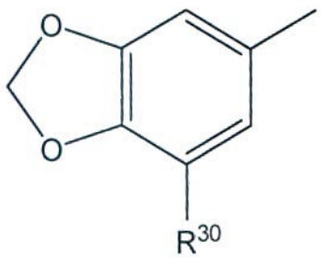
(j) formilo,

(k) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo,

(l) $-CH=N-OR^{21}$ donde R^{21} es un átomo de hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional por alquilamino o dialquilamino, o

(m) nitro,

(14) un grupo de la fórmula



(N)

donde

R^{30} es (a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno e hidroxi,

(e) alquenilo,

(f) alquinilo,

(g) alcoxi,

(h) formilo, o

(i) -CH=N-OH,

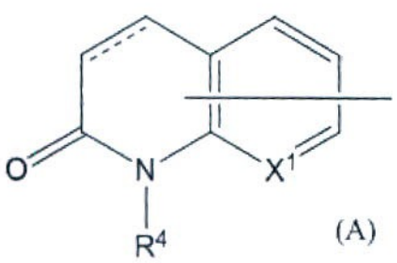
(15) naftilo o isocromenilo, o

(16) quinolilo o isoquinolilo, o un derivado óxidos de los mismos,

o una sal del mismo.

Ítem 2. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde X es un átomo de flúor, o una sal del mismo.

Ítem 3. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^3 es un grupo heterocíclico fusionado de la fórmula



(A)

o

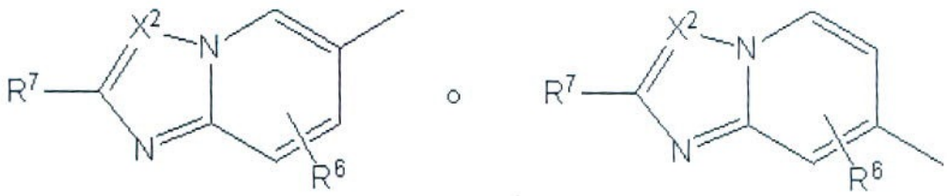


(B)

donde ------, X^1 y R^4 son de acuerdo con lo definido en el

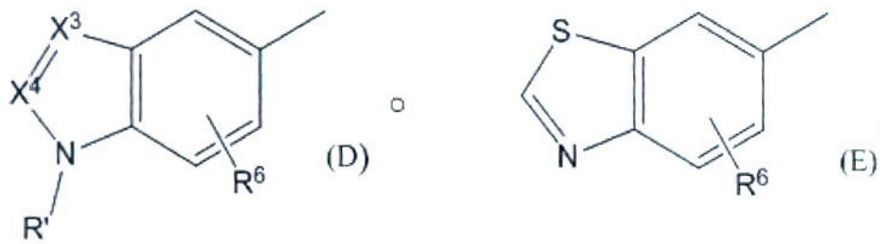
ítem 1, y dicho grupo heterocíclico fusionado está sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxi y alquilo, o una sal del mismo.

Ítem 4. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^3 es un grupo de la fórmula



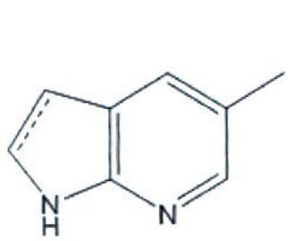
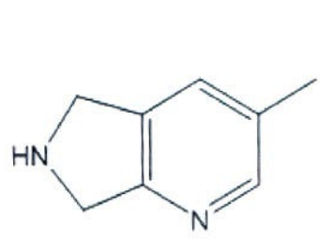
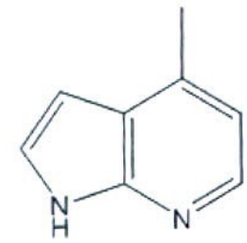
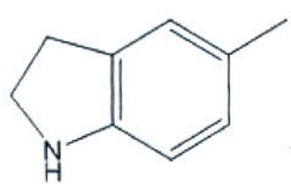
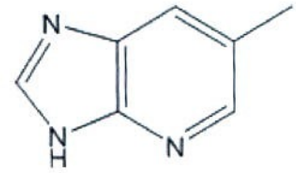
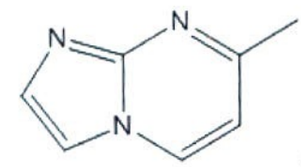
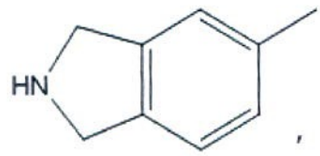
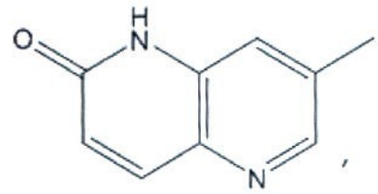
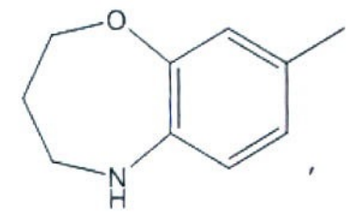
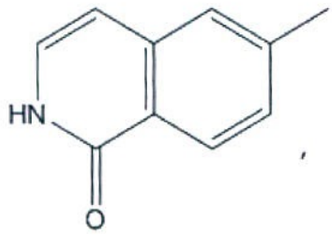
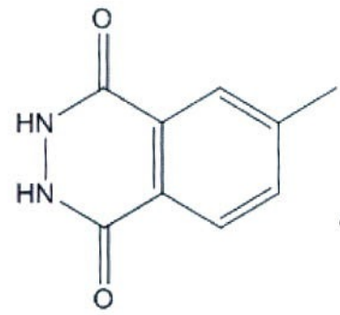
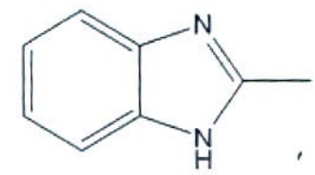
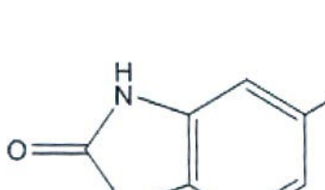
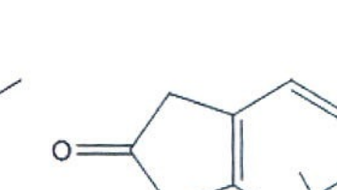
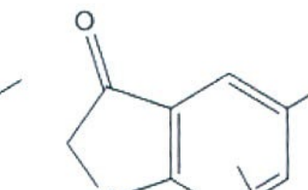
donde X^2, R^6 y R^7 son de acuerdo con lo definido en el ítem 1, o una sal del mismo.

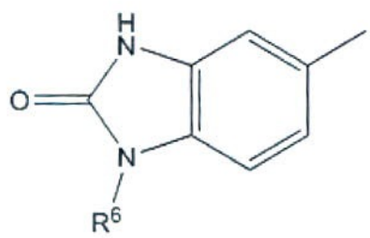
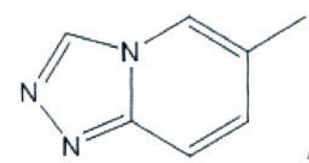
Ítem 5. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^3 es un grupo de la fórmula



donde X^3, X^4, R^6 y R' son de acuerdo con lo definido en el ítem 1, o una sal del mismo.

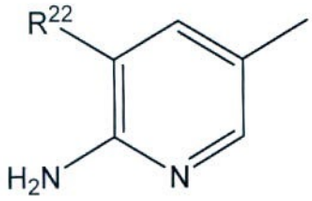
Ítem 6. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^3 es un grupo de la fórmula

donde ------ y R^6 son de acuerdo con lo definido en el ítem 1, o una sal del mismo.

Ítem 7. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^3 es un grupo de la fórmula



donde R^{22} es

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) nitro,

(d) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilamino, dialquilamino e hidroxi,

(e) alquenilo o alquinilo,

(f) arilo,

(g) cicloalquilo,

(h) alcoxi,

(i) formilo, o

(j) carbamoílo sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por hidroxi,

o una sal del mismo.

Ítem 8. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^3 es 5-pirimidinilo sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alquilamino, dialquilamino y carboxi, o una sal del mismo.

Ítem 9. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^3 es 2-indolilo sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) nitro,

(d) hidroxi,

(e) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alcoxicarbonilamino, alquilamino y dialquilamino,

(f) alcoxi,

(g) formilo,

(h) carboxi, y

(j) amino sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) alcoxicarbonilo,

(ii) alquilcarbonilo sustituido en forma opcional por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

(A) cicloalquiloxi sustituido en forma opcional por 1 a 3 alquilo,

(B) alquilamino,

(C) dialquilamino,

(D) un grupo amino cíclico sustituido en forma opcional por alcoxicarbonilo, y

(E) un átomo de halógeno,

(iii) fenilcarbonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y alcoxi,

(iv) cicloalquilcarbonilo,

(v) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

(vi) bencilcarbonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alcoxi,

(vii) arilsulfonilo sustituido en forma opcional por alcoxi,

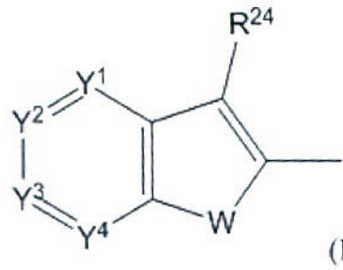
(viii) cicloalquilalquilsulfonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y oxo,

(ix) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por 1 a 3 alquilo, y

(x) $-C(=N-CN)-SR^9$ donde R^9 es alquilo,

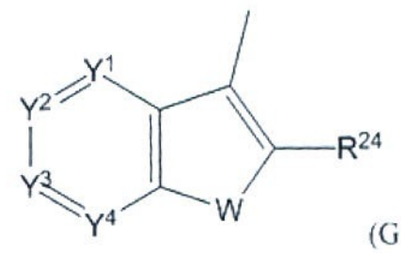
o una sal del mismo.

Ítem 10. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^3 es un grupo de la fórmula



(F)

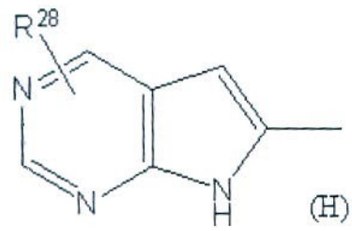
o



(G)

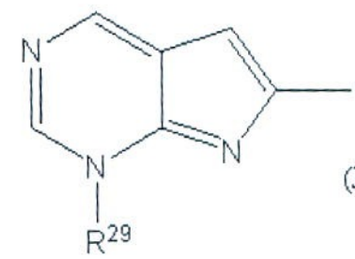
donde Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, W y R^{24} son de acuerdo con lo definido en el ítem 1, o una sal del mismo.

Ítem 11. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^3 es un grupo de la fórmula



(H)

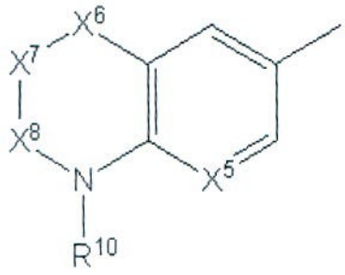
o



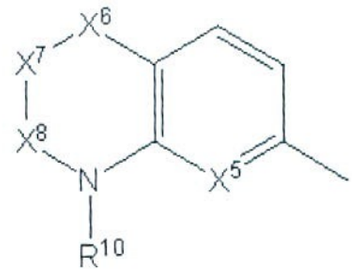
(J)

donde R^{28} y R^{29} son de acuerdo con lo definido en el ítem 1, o una sal del mismo.

Ítem 12. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^3 es un grupo de la fórmula

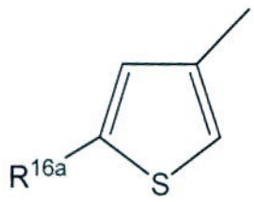


o



donde X^5, X^6, X^7, X^8 y R^{10} son de acuerdo con lo definido en el ítem 1, o una sal del mismo.

Ítem 13. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^3 es un grupo de la fórmula



donde R^{16a} es

(a) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, alquilamino y dialquilamino,

(b) alquenilo sustituido en forma opcional por carboxi,

(c) formilo,

(d) carboxi,

(e) carbamoílo,

(f) $-C(R^{17})=N-OH$ donde R^{17} es un átomo de hidrógeno, ciano o hidroxi,

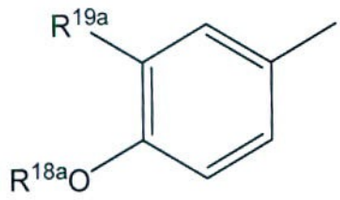
(g) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros

sustituido en forma opcional por alquilo, alcoxicarbonilo, carboxi o fenilo, o

(h) ciano,

o una sal del mismo.

Ítem 14. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^3 es un grupo de la fórmula



donde

R^{18a} es alquilo, y

R^{19a} es (a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) un átomo de halógeno,

(ii) ciano,

(iii) hidroxi,

(iv) amino,

(v) alquilamino,

(vi) dialquilamino, y

(vii) un grupo amino cíclico sustituido en forma

opcional por alquilo,

(d) alcoxi,

(e) amino sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) alquilcarbonilo sustituido en forma opcional por un grupo amino cíclico,

(ii) alquilsulfonilo,

(iii) carbamoílo, y

(iv) alquilo o cicloalquilo,

(f) carboxi,

(g) alcoxicarbonilo,

(h) carbamoílo sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por amino, alquilamino, dialquilamino o alcoxicarbonilamino,

(i) formilo,

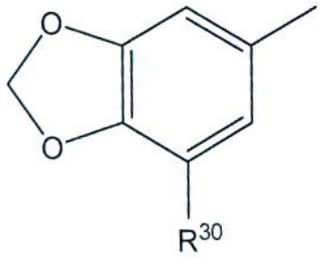
(j) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo,

(k) $-CH=N-OR^{21}$ donde R^{21} es un átomo de hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional por alquilamino o dialquilamino, o

(l) nitro,

o una sal del mismo.

Ítem 15. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^3 es un grupo de la fórmula



(N)

donde R^{30} es de acuerdo con lo definido en el ítem 1, o una sal del mismo.

Ítem 16. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^3 es naftilo o isocromenilo, o una sal del mismo.

Ítem 17. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^3 es quinolilo o isoquinolilo, o un derivado óxidos de los mismos, o una sal del mismo.

Ítem 18. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R es un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.

Ítem 19. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo, o una sal del mismo.

Ítem 20. El compuesto del ítem 1 o 1A, donde R^2 es metilo, metoxi o un átomo de cloro, o una sal del mismo.

Ítem 21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto del ítem 1 o 1A o una sal del mismo y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Ítem 22. Un agente antimicrobiano que comprende un compuesto del ítem 1 o 1A o una sal del mismo.

Ítem 23. Un compuesto del ítem 1 o 1A o una sal del mismo para su uso como un medicamento.

Ítem 24. Un compuesto del ítem 1 o 1A o una sal del mismo para su uso como un agente antimicrobiano.

Ítem 25. Un compuesto del ítem 1 o 1A o una sal del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.

Ítem 26. El uso de un compuesto del ítem 1 o 1A o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una infección bacteriana.

Ítem 27. Un método para prevenir o tratar una infección bacteriana que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto del ítem 1 o 1A o una sal del mismo a un humano o un animal.

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo (en adelante algunas veces abreviado como el compuesto (I)) tiene una actividad antibacteriana excelente contra varias bacterias gram positivas y gram negativas, y es útil para la prevención o tratamiento de varias enfermedades infecciosas inducidas por varias bacterias en humano, otros animales y peces y también

es útil como un agente antimicrobiano o desinfectante externo para instrumentos médicos o similares.

Breve Descripción de las Figuras

Fig. 1 es un gráfico que muestra los resultados de los animales administrados con el compuesto 2-18 en Ejemplo Experimental 2.

Fig. 2 es un gráfico que muestra los resultados de los animales administrados con vancomicina en el Ejemplo Experimental 2.

Descripción Detallada de la Invención

Los ejemplos específicos de los grupos en la fórmula (I) son de acuerdo con lo presentado a continuación.

Los ejemplos de "un átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, y un átomo de iodo.

Los ejemplos de restos "alquilo" y "alquilo" en "alquilamino", "dialquilamino", "alquilcarbonilo", "cicloalquilalquilsulfonilo", "cicloalquilalquilo", "aminoalquilo" y "alquilsulfonilo" incluyen alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, 1-etilpropilo, isopentilo, neopentilo, tert-pentilo, hexilo,

1,2,2-trimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, isohexilo, 3-metilpentilo, etc.

Los ejemplos de "alquenilo" incluyen alquenilo C_{2-6} lineal o ramificado tal como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo, etc.

Los ejemplos de "alquinilo" incluyen alquinilo C_{2-6} lineal o ramificado tales como etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 2-hexinilo, etc.

Los ejemplos de "alcoxi" y resto "alcoxi" en "haloalcoxi", "alcoxicarbonilo" y "alcoxicarbonilamino" incluyen alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, tert-pentiloxi, hexiloxi, isohexiloxi, 3-metilpentiloxi, etc.

Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno. Los ejemplos de los mismos incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, bromometoxi, dibromometoxi, diclorofluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 3-bromopropoxi, 4,4,4-

trifluorobutoxi, 2-clorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, 5,5,5-trifluoropentiloxi, 5-cloropentiloxi, 6,6,6-trifluorohexiloxi, 6-clorohexiloxi, etc. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen difluorometoxi.

Los ejemplos de "alqueniloxi" incluyen alqueniloxi C_{2-6} lineal o ramificado tales como viniloxi, 1-propeniloxi, 2-propeniloxi, 1-buteniloxi, 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, 1-metil-2-propeniloxi, 2-penteniloxi, 2-hexeniloxi, etc.

Los ejemplos de "arilo" y resto "arilo" en "arilsulfonilo" incluyen arilo C_{6-14} (con preferencia C_{6-10}) tal como fenilo, naftilo (por ej., 1-naftilo, 2-naftilo), etc. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen fenilo.

Los ejemplos de "grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros" y resto "heterociclilo aromático de 5 a 10 miembros" en "grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 10 miembros" y "grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 10 miembros" incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (con preferencia de 5 o 6 miembros) que contiene 1 a 4 (con preferencia 1 a 3, con mayor preferencia 1 o 2) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos de los mismos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo,

triazolilo(por ej., 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, furazanilo, isotiazolilo, tiazolilo, piridilo(por ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[c]tiofenilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzotiazolilo, 1,2-bencisotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinolizinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, etc. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo (por ej., 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, piridilo (por ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), bencimidazolilo, etc.

Los ejemplos de "alquilamino" incluyen alquilamino C_{1-6} tales como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, tert-butilamino, pentilamino, isopentilamino, neopentilamino, tert-pentilamino, hexilamino, etc.

Los ejemplos de "dialquilamino" incluyen di(alquil C_{1-6})amino tales como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino,

diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, di(sec-butilo)amino, di(tert-butil)amino, dipentilamino, di(tert-pentil)amino, dihexilamino, etilmetilamino, etc.

Los ejemplos de "aminoalquilo" incluyen amino-alquilo C_{1-6} tales como aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 6-aminohexilo, etc.

Los ejemplos de "cicloalquilo" y resto "cicloalquilo" en "cicloalquiloxi", "cicloalquilcarbonilo", "cicloalquilalquilo" y "cicloalquilalquilsulfonilo" incluyen cicloalquilo C_{3-8} tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo (por ej., 2-norbornanilo), etc.

Los ejemplos de "cicloalquilalquilo" incluyen cicloalquil C_{3-8}-alquilo C_{1-6} tales como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, norbornanilmetilo (por ej., norbornan-2-ilmetilo), etc.

Los ejemplos de "grupo amino cíclico" incluye un grupo amino cíclico de 4 a 7 miembros (con preferencia de 5 o 6 miembros) que contiene un átomo de nitrógeno y en forma opcional además contiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

Los ejemplos de los mismos incluyen 1-azetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-imidazolidinilo, 1-pirazolidinilo, piperidino, 1-piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, 1-azepanilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, etc. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, etc.

Los ejemplos de "alcoxicarbonilo" incluyen alcoxi C_{1-6}-carbonilo donde el resto alcoxi es alcoxi C_{1-6}. Los ejemplos de los mismos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.

Los ejemplos de "alcoxicarbonilamino" incluyen alcoxi C_{1-6} -carbonilamino donde el resto alcoxi es alcoxi C_{1-6}. Los ejemplos de los mismos incluyen metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, isobutoxicarbonilamino, sec-butoxicarbonilamino, tert-butoxicarbonilamino, pentiloxicarbonilamino, hexiloxicarbonilamino, etc.

Los ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen alquil C_{1-6}-carbonilo donde el resto alquilo es alquilo C_{1-6}. Los ejemplos

de los mismos incluyen acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, tert-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo, etc.

Los ejemplos de "cicloalquiloxi" incluyen cicloalquiloxi C_{3-8} tales como ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi, etc.

Los ejemplos de "cicloalquilcarbonilo" incluyen cicloalquil C_{3-8}-carbonilo tales como ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo, ciclooctilcarbonilo, etc.

Los ejemplos de "grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 10 miembros" incluyen un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 10 miembros (con preferencia de 5 o 6 miembros) donde el resto heterociclilo contiene 1 a 4 (con preferencia 1 a 3, con mayor preferencia 1 o 2) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos del resto heterociclilo son los mismos que los ejemplos del grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros mencionado con anterioridad. Los ejemplos preferidos del "grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a

10 miembros" incluyen piridilcarbonilo (por ej., 2-piridilcarbonilo, 3-piridilcarbonilo, 4-piridilcarbonilo).

Los ejemplos de "arilsulfonilo" incluyen arilsulfonilo C_{6-14} (con preferencia C_{6-10}) tales como fenilsulfonilo, naftilsulfonilo (por ej., 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo), etc. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen fenilsulfonilo.

Los ejemplos de "cicloalquilalquilsulfonilo" incluyen cicloalquil C_{3-8}-alquilsulfonilo C_{1-6} tales como ciclopropilmetilsulfonilo, ciclobutilmetilsulfonilo, ciclopentilmetilsulfonilo, ciclohexilmetilsulfonilo, cicloheptilmetilsulfonilo, ciclooctilmetilsulfonilo, norbornanilmetilsulfonilo (por ej., norbornan-2-ilmetilsulfonilo), etc.

Los ejemplos de "grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 10 miembros" incluyen un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 10 miembros (con preferencia de 5 o 6 miembros) donde el resto heterociclilo contiene 1 a 4 (con preferencia 1 a 3, con mayor preferencia 1 o 2) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos del resto heterociclilo son los mismos que los ejemplos del grupo heterocíclico aromático

de 5 a 10 miembros mencionado con anterioridad. Los ejemplos preferidos del "grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 10 miembros" incluyen imidazolilsulfonilo.

Los ejemplos de "alquilsulfonilo" incluyen alquilsulfonilo C_{1-6} donde el resto alquilo es alquilo C_{1-6}. Los ejemplos de los mismos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, tert-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, etc.

Los ejemplos de "ciclopropilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno" incluyen ciclopropilo sustituido en forma opcional por 1 átomo de flúor tal como ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo, etc.

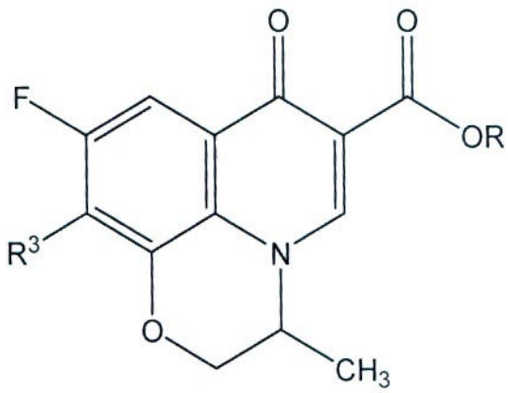
Los ejemplos de "fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno" incluyen fenilo sustituido por dos átomos de flúor tales como 2,4-difluorofenilo, etc.

Los ejemplos de "grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros" incluyen un grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros (con preferencia de 5 o 6 miembros) que contiene 1 a 4 (con preferencia 1 a 3, con mayor preferencia 1 o 2) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos de los mismos

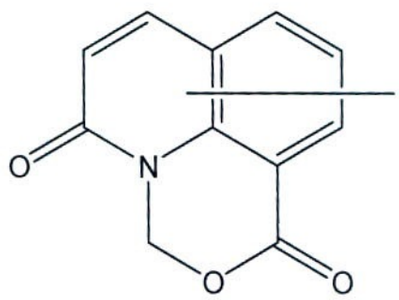
incluyen pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, etc.

Los ejemplos de "anillo de 6 miembros sustituido en forma opcional por amino u oxo" formado por R^{34} y R^{35} incluyen un anillo de 6 miembros que en forma opcional contiene un átomo de nitrógeno, y dicho anillo está sustituido en forma opcional por amino u oxo. Los ejemplos de los mismos incluyen ciclohexeno y dihidropiridina, cada uno sustituido en forma opcional por amino u oxo.

Los ejemplos de "anillo de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por alquilo" formado por R^1 y R^2 incluyen un anillo de 5 o 6 miembros (con preferencia de 6 miembros) que contiene un átomo de nitrógeno y en forma opcional además contiene un átomo de oxígeno, y dicho anillo está sustituido en forma opcional por alquilo. Con preferencia, R^1 y R^2 se unen en forma opcional para formar $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ donde el átomo de oxígeno está unido al anillo fenilo del anillo de quinolona de acuerdo con lo mostrado a continuación.

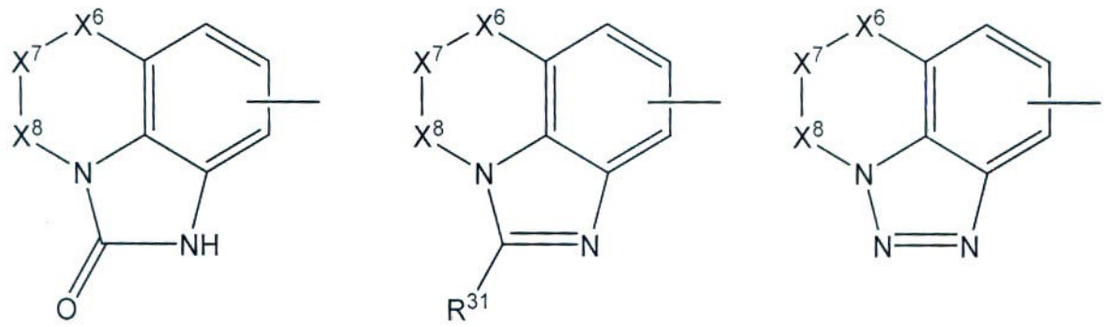


Los ejemplos de "anillo de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por oxo" formado por R^4 y R^5 incluyen un anillo de 5 o 6 miembros (con preferencia de 6 miembros) que contiene un átomo de nitrógeno y en forma opcional además contiene un átomo de oxígeno, y dicho anillo está sustituido en forma opcional por oxo. Con preferencia, R^4 y R^5 se unen en forma opcional para formar $-CH_2-O-(C=O)-$ donde el carbonilo está unido al anillo fenilo del anillo de quinolona de acuerdo con lo mostrado a continuación.

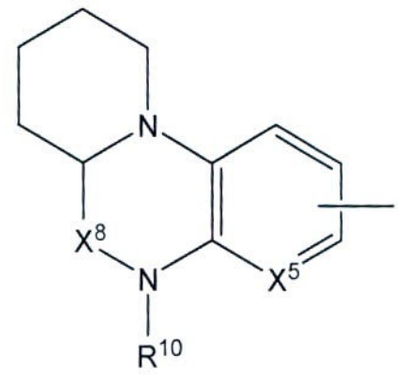


Los ejemplos de "anillo de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por alquilo u oxo" formado por R^{10} y R^{11} incluyen un anillo de 5 o 6 miembros (con preferencia de 5 miembros) que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno, y dicho anillo está

sustituido en forma opcional por alquilo u oxo. Con preferencia, R^{10} y R^{11} se unen en forma opcional para formar -(C=O)-NH-, $-C(R^{31})=N-$ o -N=N- donde R^{31} es un átomo de hidrógeno o alquilo, y el átomo de nitrógeno está unido al anillo fenilo del anillo fusionado, de acuerdo con lo mostrado a continuación.



Los ejemplos de "anillo de 5 o 6 miembros" formado por R^{12} y R^{13} incluyen un anillo de 5 o 6 miembros (con preferencia de 6 miembros) que contiene un átomo de nitrógeno. Con preferencia, R^{12} y R^{13} se unen en forma opcional para formar $-(CH_2)_4-$ de acuerdo con lo mostrado a continuación.



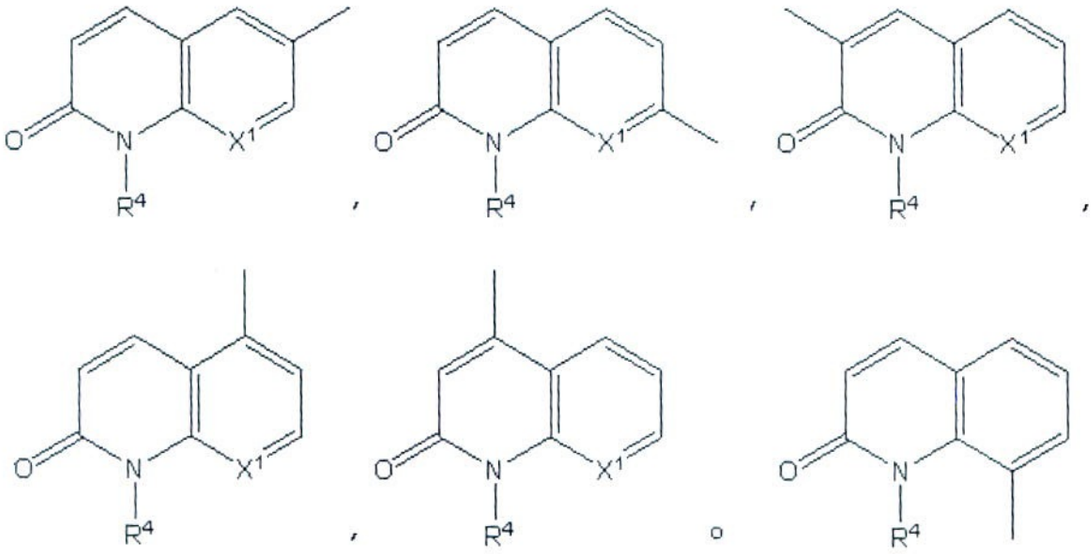
X es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, con preferencia, un átomo de flúor.

R es un átomo de hidrógeno o alquilo, con preferencia, un átomo de hidrógeno.

R^1 es (1) ciclopropilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno o (2) fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno, con preferencia, ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo.

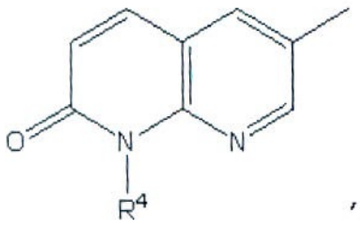
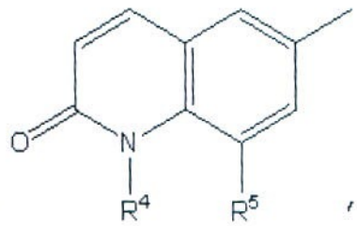
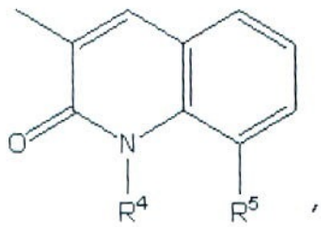
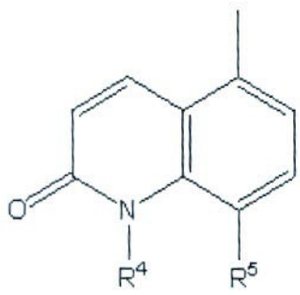
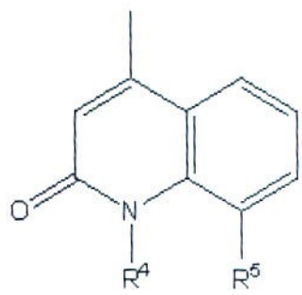
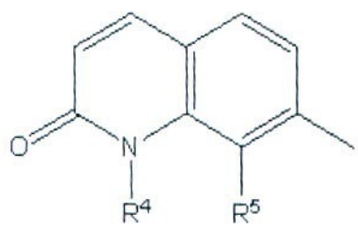
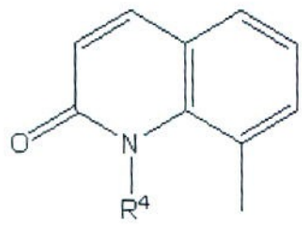
R^2 es un átomo de hidrógeno; alquilo sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno e hidroxilo; alcoxi; haloalcoxi; un átomo de halógeno; ciano; ciclopropilo; nitro; amino; formilo; alquenilo o alquinilo, con preferencia, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, un átomo de cloro o ciano, con mayor preferencia, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de cloro o ciano, incluso con mayor preferencia, metilo, metoxi o un átomo de cloro.

Los ejemplos de un grupo heterocíclico fusionado de la fórmula (A) o (B) incluyen un grupo heterocíclico fusionado de la fórmula



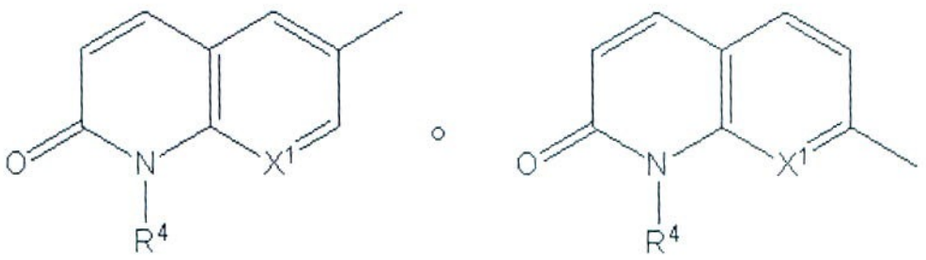
donde X^1 y R^4 son de acuerdo con lo definido con anterioridad, y dicho grupo heterocíclico fusionado está sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxi y alquilo.

Los ejemplos preferidos de un grupo heterocíclico fusionado de la fórmula (A) o (B) incluyen un grupo heterocíclico fusionado de la fórmula

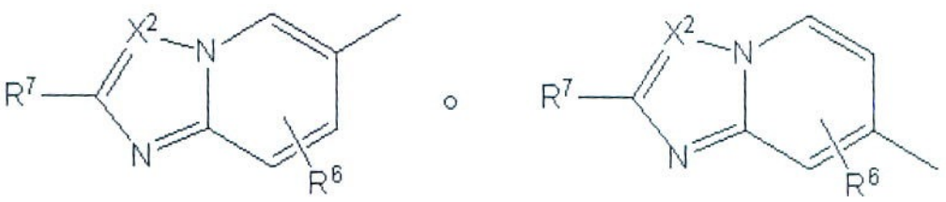
donde R^4 y R^5 son de acuerdo con lo definido con anterioridad, y dicho grupo heterocíclico fusionado está sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxi y alquilo.

Otros ejemplos preferidos de un grupo heterocíclico fusionado de la fórmula (A) o (B) incluyen un grupo heterocíclico fusionado de la fórmula



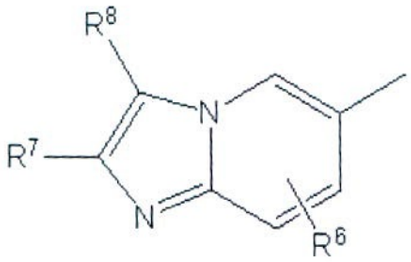
donde X^1 y R^4 son de acuerdo con lo definido con anterioridad, y dicho grupo heterocíclico fusionado está sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxi y alquilo.

Los ejemplos de un grupo de la fórmula (C) incluyen un grupo de la fórmula

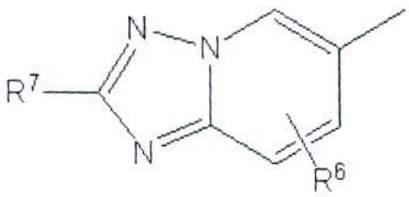


donde X^2, R^6 y R^7 son de acuerdo con lo definido con anterioridad.

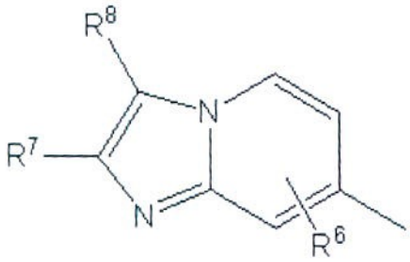
Los ejemplos preferidos de un grupo de la fórmula (C) incluyen un grupo de la fórmula



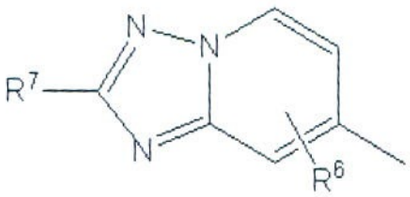
,



,



o



donde R^6, R^7 y R^8 son de acuerdo con lo definido con anterioridad.

En las fórmulas anteriores, R^6, R^7 y R^8 son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) nitro,

(e) amino,

(f) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y amino,

(g) alquenilo,

(h) alquinilo,

(i) arilo,

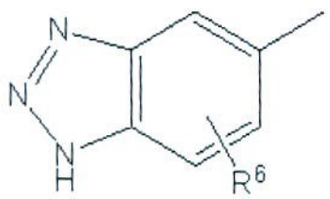
(j) formilo,

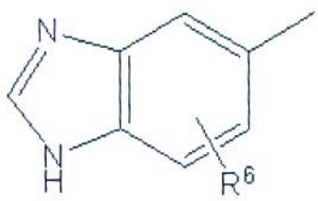
(k) carboxi,

(l) carbamoílo, o

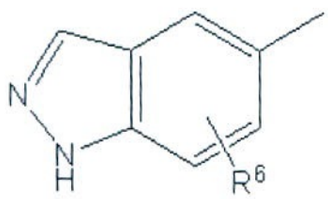
(m) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ej., piridilo, triazolilo) sustituido en forma opcional por alquilo.

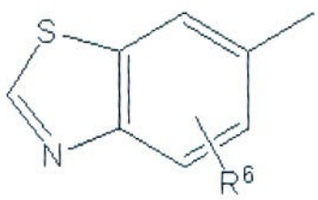
Los ejemplos de un grupo de la fórmula (D) o (E) incluyen un grupo de la fórmula



,


,



o


donde R^6 es de acuerdo con lo definido con anterioridad. R^6 es con preferencia un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro o amino.

Con preferencia, R^3 es 3-piridilo sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) nitro,

(d) hidroxi,

(e) amino,

(f) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilamino, dialquilamino e hidroxi,

(g) alquenilo,

(h) arilo,

(i) cicloalquilo,

(j) alcoxi,

(k) alquilamino,

(l) dialquilamino,

(m) fenilamino sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

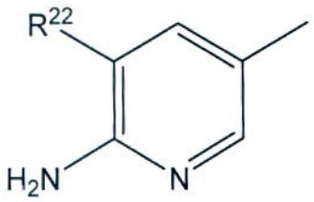
(n) un grupo amino cíclico (por ej., 1-piperazinilo, morfolino) sustituido en forma opcional por alcoxicarbonilo,

(o) formilo,

(p) carbamoílo, y

(q) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ej., triazolilo) sustituido en forma opcional por alquilo.

Con mayor preferencia, R^3 es un grupo de la fórmula



donde R^{22} es

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) nitro,

(d) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilamino, dialquilamino e hidroxi,

(e) alquenilo,

(f) arilo,

(g) cicloalquilo,

(h) alcoxi,

(i) formilo, o

(j) carbamoílo.

Con preferencia, R^{22} es

(a) ciano,

(b) nitro,

(c) arilo,

(d) formilo, o

(e) carbamoílo.

Con preferencia, R^3 es 5-pirimidinilo sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alquilamino y dialquilamino.

Con preferencia, R^3 es 2-indolilo, 3-indolilo, 5-indolilo o 6-indolilo, cada uno sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) nitro,

(d) hidroxi,

(e) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alcoxicarbonilamino, alquilamino y dialquilamino,

(f) alcoxi,

(g) formilo,

(h) carboxi, y

(j) amino sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) alcoxicarbonilo,

(ii) alquilcarbonilo sustituido en forma opcional por un

sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

(A) cicloalquiloxi sustituido en forma opcional por 1 a 3 alquilo,

(B) alquilamino,

(C) dialquilamino,

(D) un grupo amino cíclico (por ej., morfolino, 1-piperazinilo) sustituido en forma opcional por alcoxicarbonilo, y

(E) un átomo de halógeno,

(iii) fenilcarbonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y alcoxi,

(iv) cicloalquilcarbonilo,

(v) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 10 miembros (por ej., piridilcarbonilo) sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

(vi) bencilcarbonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alcoxi,

(vii) arilsulfonilo sustituido en forma opcional por alcoxi,

(viii) cicloalquilalquilsulfonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y oxo (por ej., canforsulfonilo),

(ix) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 10 miembros (por ej., imidazolilsulfonilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 alquilo, y

(x) $-C(=N-CN)-SR^9$ donde R^9 es alquilo.

Con mayor preferencia, R^3 es 2-indolilo sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) nitro,

(d) hidroxi,

(e) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alcoxicarbonilamino, alquilamino y dialquilamino,

(f) alcoxi,

(g) formilo,

(h) carboxi, y

(j) amino sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) alcoxicarbonilo,

(ii) alquilcarbonilo sustituido en forma opcional por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

(A) cicloalquiloxi sustituido en forma opcional por 1 a 3 alquilo,

(B) alquilamino,

(C) dialquilamino,

(D) un grupo amino cíclico (por ej., morfolino, 1-piperazinilo) sustituido en forma opcional por alcoxicarbonilo, y

(E) un átomo de halógeno,

(iii) fenilcarbonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y alcoxi,

(iv) cicloalquilcarbonilo,

(v) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 10 miembros (por ej., piridilcarbonilo) sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

(vi) bencilcarbonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alcoxi,

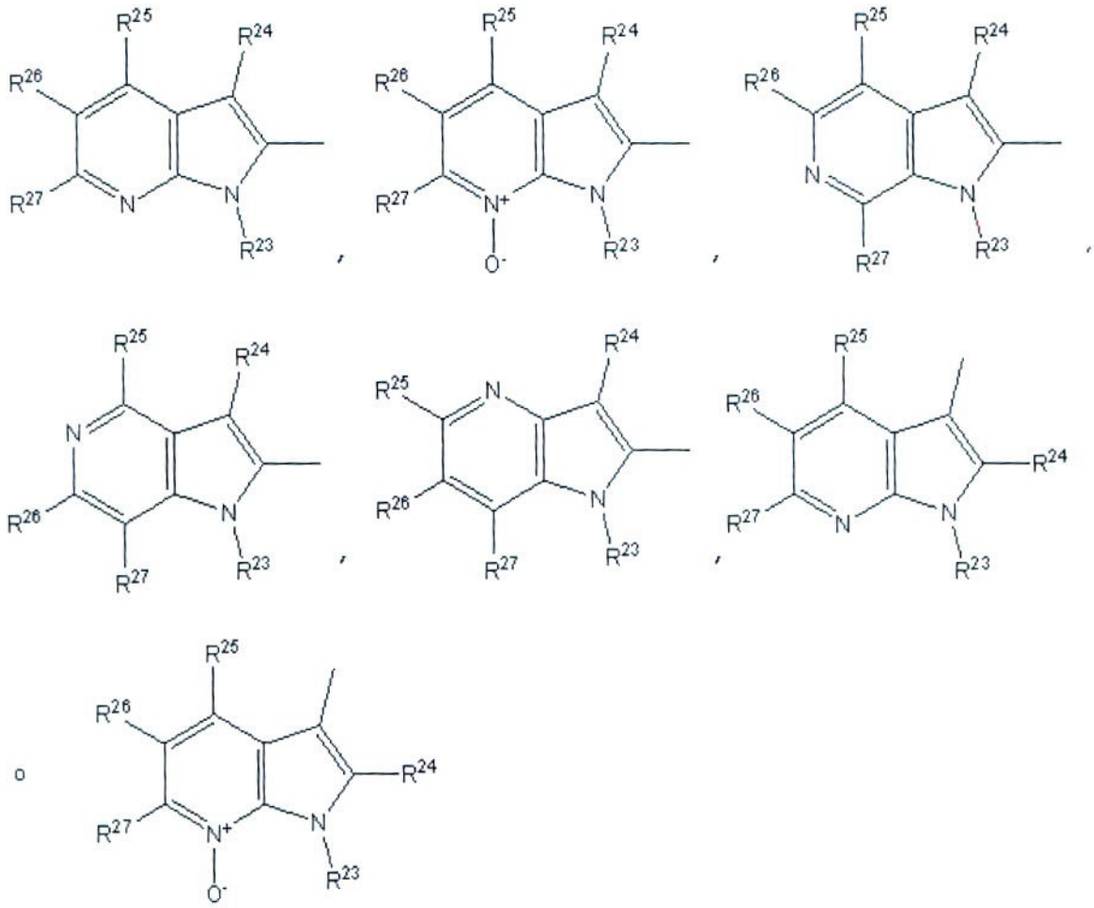
(vii) arilsulfonilo sustituido en forma opcional por alcoxi,

(viii) cicloalquilalquilsulfonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y oxo (por ej., canforsulfonilo),

(ix) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 10 miembros (por ej., imidazolilsulfonilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 alquilo, y

(x) $-C(=N-CN)-SR^9$ donde R^9 es alquilo.

Los ejemplos de un grupo de la fórmula (F) o (G) incluyen un grupo de la fórmula



donde

R^{23} es un átomo de hidrógeno o alquilo, y

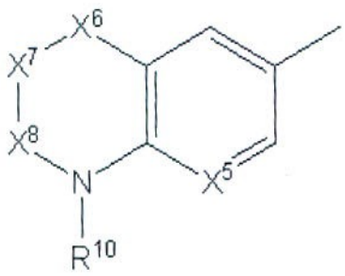
R^{24}, R^{25}, R^{26} y R^{27} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

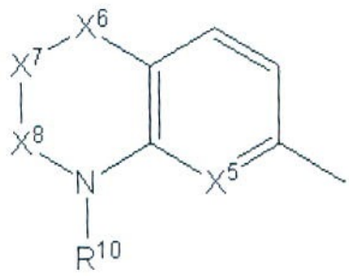
(b) ciano, o

(c) nitro.

Los ejemplos de un grupo de la fórmula (K) incluyen un grupo de la fórmula

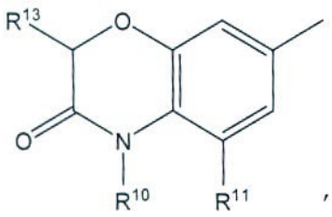


o

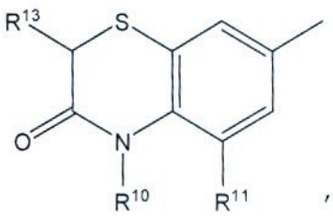


donde X^5, X^6, X^7, X^8 y R^{10} son de acuerdo con lo definido con anterioridad.

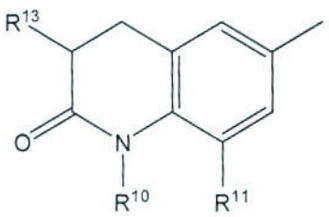
Los ejemplos preferidos de un grupo de la fórmula (K) incluyen un grupo de la fórmula



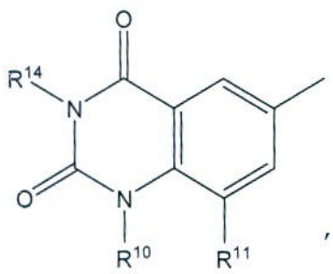
,



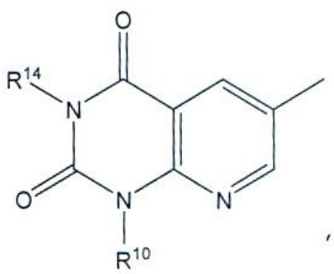
,



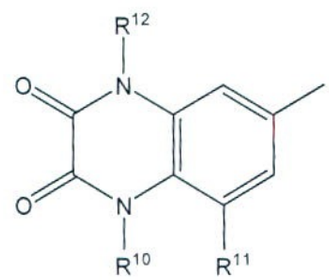
,



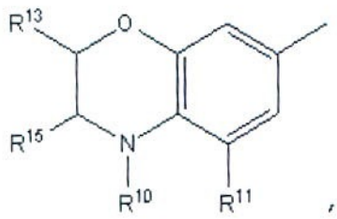
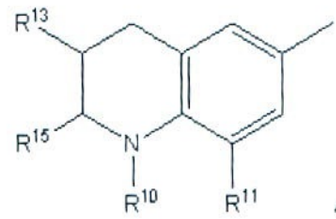
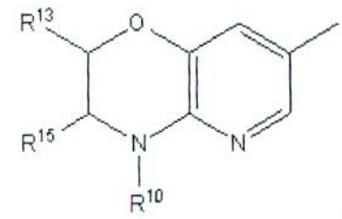
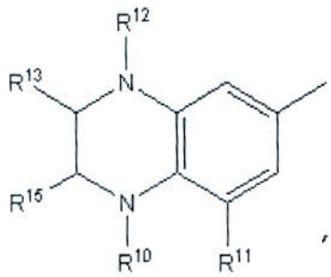
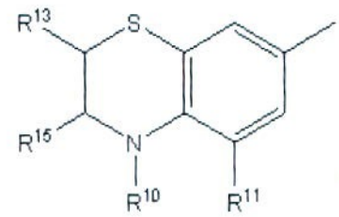
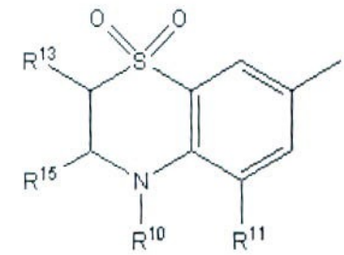
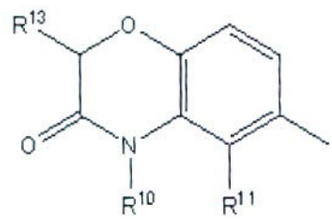
,



,

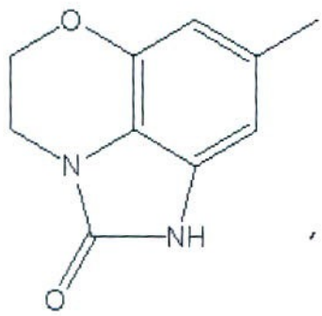
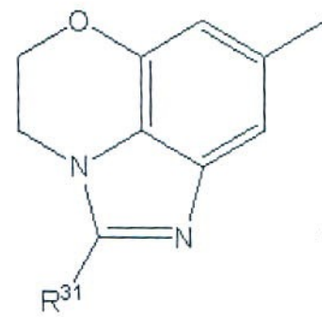
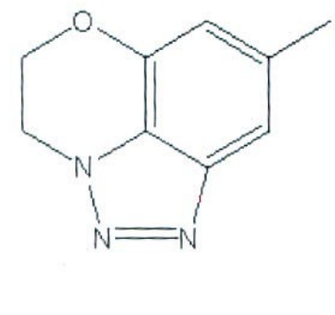


,


,

,

,

,

,

o


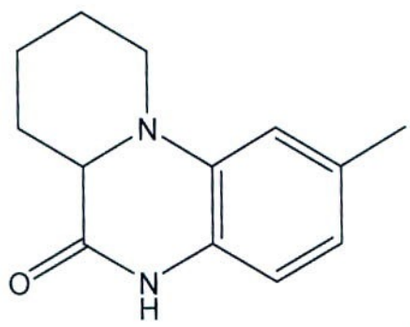
donde R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son de acuerdo con lo definido con anterioridad.

Cuando R^{10} y R^{11} se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por alquilo u oxo, los ejemplos preferidos de un grupo de la fórmula (K) incluyen un grupo de la fórmula

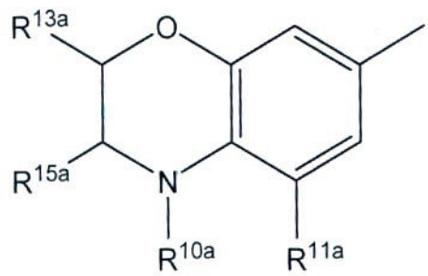

,

o


donde R^{31} es un átomo de hidrógeno o alquilo.

Cuando R^{12} y R^{13} se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros, los ejemplos preferidos de un grupo de la fórmula (K) incluyen un grupo de la fórmula



Más ejemplos preferidos de un grupo de la fórmula (K) incluyen un grupo de la fórmula



donde R^{10a} es

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) alquilo, y

R^{11a}, R^{13a} y R^{15a} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) nitro,

(e) amino,

(f) alquilamino,

(g) dialquilamino,

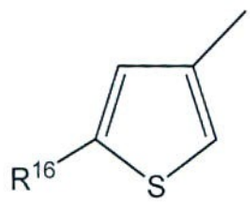
(h) alquilo sustituido en forma opcional por hidroxi, o

(i) alquenilo,

R^{10a} y R^{11a} se unen en forma opcional para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por alquilo u oxo,

con la condición de que R^{10a}, R^{11a}, R^{13a} y R^{15a} no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno.

Con preferencia, R^3 es un grupo de la fórmula



donde R^{16} es

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, alquilamino y dialquilamino,

(c) alquenilo sustituido en forma opcional por carboxi,

(d) formilo,

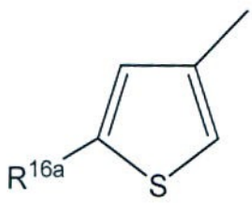
(e) carboxi,

(f) carbamoílo,

(g) $-C(R^{17})=N-OH$ donde R^{17} es un átomo de hidrógeno, ciano o hidroxi, o

(h) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ej., tetrazolilo, pirrolilo, oxazolilo, bencimidazolilo, triazolilo) sustituido en forma opcional por alquilo, alcoxicarbonilo, carboxi o fenilo.

Con mayor preferencia, R^3 es un grupo de la fórmula



donde R^{16a} es

(a) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, alquilamino y dialquilamino,

(b) alquenilo sustituido en forma opcional por carboxi,

(c) formilo,

(d) carboxi,

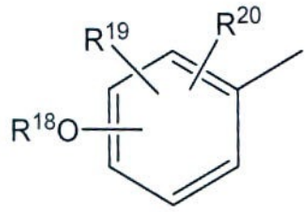
(e) carbamoílo,

(f) $-C(R^{17})=N-OH$ donde R^{17} es un átomo de hidrógeno, ciano o hidroxi, o

(g) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros

(por ej., tetrazolilo, pirrolilo, oxazolilo, bencimidazolilo, triazolilo) sustituido en forma opcional por alquilo, alcoxicarbonilo, carboxi o fenilo.

Con preferencia, R^3 es un grupo de la fórmula



donde

R^{18} es alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y fenilo, y

R^{19} y R^{20} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) un átomo de halógeno,

(ii) ciano,

(iii) hidroxi,

(iv) amino,

(v) alquilamino,

(vi) dialquilamino, y

(vii) un grupo amino cíclico (por ej., 1-piperazinilo) sustituido en forma opcional por alquilo,

(e) alcoxi,

(f) amino sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) alquilcarbonilo sustituido en forma opcional por un grupo amino cíclico (por ej., morfolino),

(ii) alquilsulfonilo, y

(iii) carbamoílo,

(g) carboxi,

(h) alcoxicarbonilo,

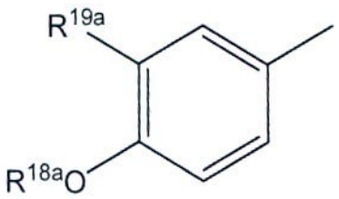
(i) carbamoílo sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por amino, alquilamino, dialquilamino o alcoxicarbonilamino,

(j) formilo,

(k) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ej., oxazolilo, bencimidazolilo), o

(l) $-CH=N-OR^{21}$ donde R^{21} es un átomo de hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional por alquilamino o dialquilamino.

Con mayor preferencia, R^3 es un grupo de la fórmula



donde

R^{18a} es alquilo, y

R^{19a} es (a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) un átomo de halógeno,

(ii) ciano,

(iii) hidroxi,

(iv) amino,

(v) alquilamino,

(vi) dialquilamino, y

(vii) un grupo amino cíclico (por ej., 1-piperazinilo) sustituido en forma opcional por alquilo,

(d) alcoxi,

(e) amino sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) alquilcarbonilo sustituido en forma opcional por un grupo amino cíclico (por ej., morfolino),

(ii) alquilsulfonilo, y

(iii) carbamoílo,

(f) carboxi,

(g) alcoxicarbonilo,

(h) carbamoílo sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por amino, alquilamino, dialquilamino o alcoxicarbonilamino,

(i) formilo,

(j) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ej., oxazolilo, bencimidazolilo), o

(k) $-CH=N-OR^{21}$ donde R^{21} es un átomo de hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional por alquilamino o dialquilamino.

Los ejemplos preferidos del compuesto (I) son de acuerdo con lo descripto a continuación.

[Compuesto I-1]

Un compuesto de la fórmula (I) donde

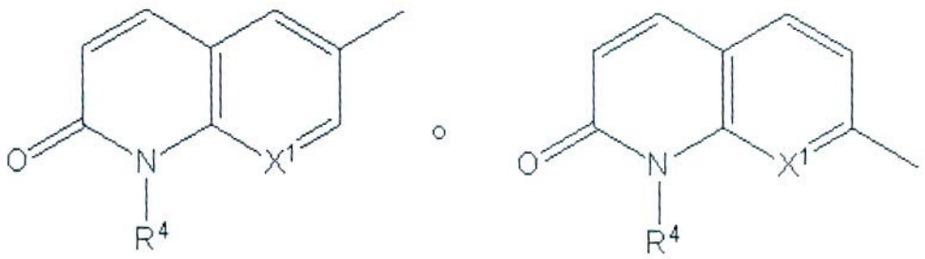
R es un átomo de hidrógeno;

R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; o

R^1 y R^2 se unen en forma opcional para formar $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ donde el átomo de oxígeno está unido al anillo fenilo del anillo de quinolona; y

R^3 es un grupo heterocíclico fusionado de la fórmula



donde

X^1 es $C(R^5)$ o N,

R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}, y

R^5 es (a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) nitro,

(e) hidroxi,

(f) alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

(g) alquinilo C_{2-6},

(h) arilo C_{6-14}, o

(i) alcoxi C_{1-6} sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

cuando X^1 es $C(R^5)$, R^4 y R^5 se unen en forma opcional para

formar $-CH_2-O-(C=O)-$ donde el carbonilo está unido al anillo fenilo del anillo de quinolona,

dicho grupo heterocíclico fusionado está sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxi y alquilo C_{1-6},

o una sal del mismo.

[Compuesto I-2]

Un compuesto de la fórmula (I) donde

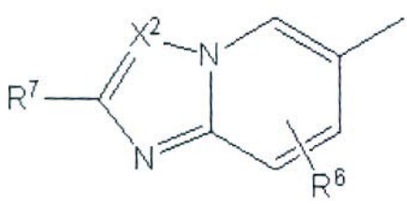
R es un átomo de hidrógeno;

R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

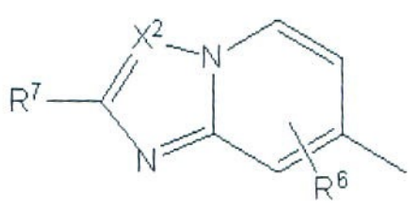
R^2 es alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; o

R^1 y R^2 se unen en forma opcional para formar $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ donde el átomo de oxígeno está unido al anillo fenilo del anillo de quinolona; y

R^3 es un grupo de la fórmula



o



donde

X^2 es $C(R^8)$ o N, y

R^6, R^7 y R^8 son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) nitro,

(e) amino,

(f) alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y amino,

(g) alquenilo C_{2-6},

(h) alquinilo C_{2-6},

(i) arilo C_{6-14},

(j) formilo,

(k) carboxi,

(l) carbamoílo, o

(m) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ej., piridilo, triazolilo) sustituido en forma opcional por alquilo C_{1-6},

o una sal del mismo.

[Compuesto I-3]

Un compuesto de la fórmula (I) donde

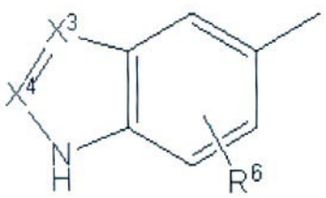
88

R es un átomo de hidrógeno;

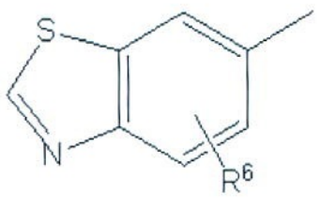
R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; y

R^3 es un grupo de la fórmula



o



donde

X^3 y X^4 son N, o

X^3 es N y X^4 es CH, o

X^3 es CH y X^4 es N, y

R^6 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro o amino,

o una sal del mismo.

[Compuesto I-4]

Un compuesto de la fórmula (I) donde

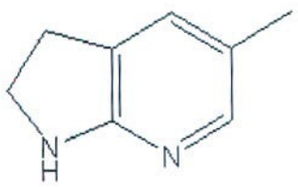
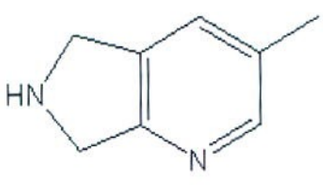
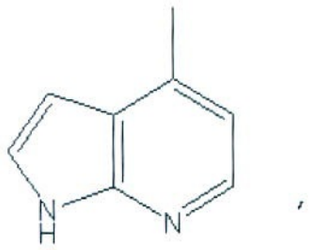
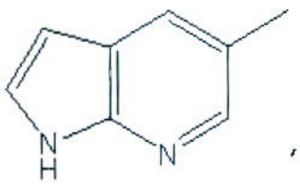
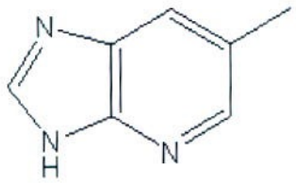
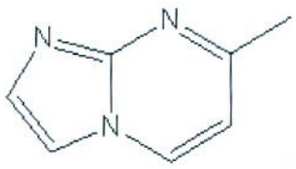
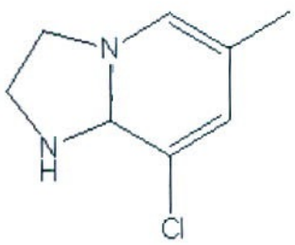
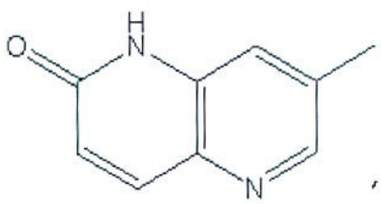
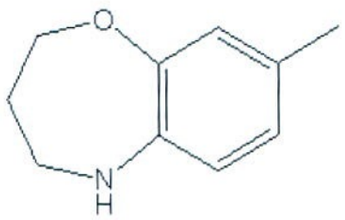
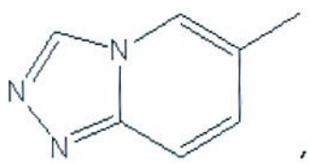
R es un átomo de hidrógeno;

R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (por ej.,

metoxi) o un átomo de cloro; y

R^3 es un grupo de la fórmula


,

,

,

,

,

,

,

,

,
o

,

o una sal del mismo.

[Compuesto I-5]

Un compuesto de la fórmula (I) donde

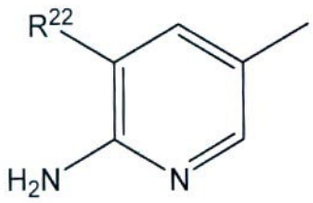
R es un átomo de hidrógeno;

R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; o

R^1 y R^2 se unen en forma opcional para formar $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ donde el átomo de oxígeno está unido al anillo fenilo del anillo de quinolona; y

R^3 es un grupo de la fórmula



donde R^{22} es

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) nitro,

(d) alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino e hidroxi,

(e) alquenilo C_{2-6},

(f) arilo C_{6-14},

(g) cicloalquilo C_{3-8},

(h) alcoxi C_{1-6},

(i) formilo, o

(j) carbamoílo,

o una sal del mismo.

[Compuesto I-6]

Un compuesto de la fórmula (I) donde

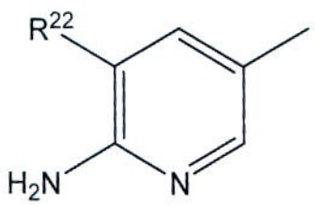
R es un átomo de hidrógeno;

R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; o

R^1 y R^2 se unen en forma opcional para formar $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ donde el átomo de oxígeno está unido al anillo fenilo del anillo de quinolona; y

R^3 es un grupo de la fórmula



donde R^{22} es

(a) ciano,

(b) nitro,

(c) C_{6-14} arilo,

(d) formilo, o

(e) carbamoílo,

92

o una sal del mismo.

[Compuesto I-7]

Un compuesto de la fórmula (I) donde

R es un átomo de hidrógeno;

R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; y

R^3 es 5-pirimidinilo sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alquilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})amino,

o una sal del mismo.

[Compuesto I-8]

Un compuesto de la fórmula (I) donde

R es un átomo de hidrógeno;

R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; y

R^3 es 2-indolilo sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) nitro,

(d) hidroxi,

(e) alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alcoxi C_{1-6}-carbonilamino, alquilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})amino,

(f) alcoxi C_{1-6},

(g) formilo,

(h) carboxi, y

(j) amino sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(ii) alquilo C_{1-6}-carbonilo sustituido en forma opcional por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

(A) cicloalquiloxi C_{3-8} sustituido en forma opcional por 1 a 3 alquilo C_{1-6},

(B) alquilamino C_{1-6},

(C) di(alquil C_{1-6})amino,

(D) un grupo amino cíclico (por ej., morfolino, 1-piperazinilo) sustituido en forma opcional por alcoxi C_{1-6}-carbonilo, y

(E) un átomo de halógeno,

(iii) fenilcarbonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6},

(iv) cicloalquil C_{3-8}-carbonilo,

(v) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 10 miembros (por ej., piridilcarbonilo) sustituido en forma opcional por alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

(vi) bencilcarbonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6},

(vii) arilsulfonilo C_{6-14} sustituido en forma opcional por alcoxi C_{1-6},

(viii) cicloalquil C_{3-8}-alquilsulfonilo C_{1-6} sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y oxo (por ej., canforsulfonilo),

(ix) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 10 miembros (por ej., imidazolilsulfonilo) sustituido en forma opcional por 1 a 3 alquilo C_{1-6}, y

(x) $-C(=N-CN)-SR^9$ donde R^9 es alquilo C_{1-6},

o una sal del mismo.

[Compuesto I-9]

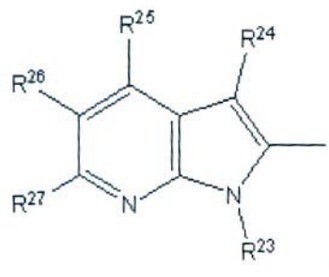
Un compuesto de la fórmula (I) donde

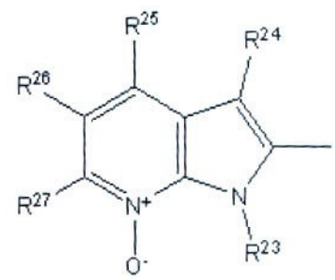
R es un átomo de hidrógeno;

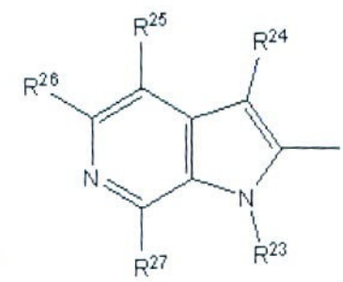
R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

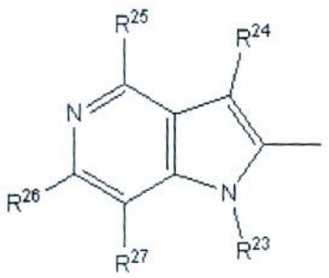
R^2 es alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; y

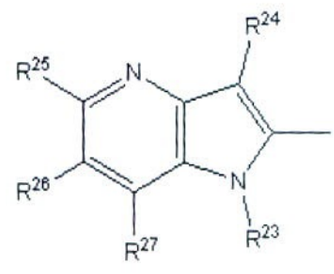
R^3 es un grupo de la fórmula

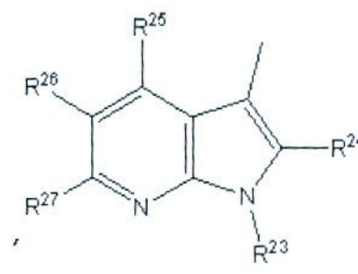


,


,


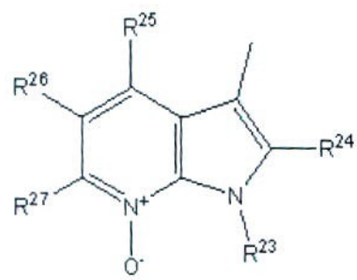
,


,


,


,

o



donde

R^{23} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}, y

R^{24}, R^{25}, R^{26} y R^{27} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) ciano, o

(c) nitro,

o una sal del mismo.

[Compuesto I-10]

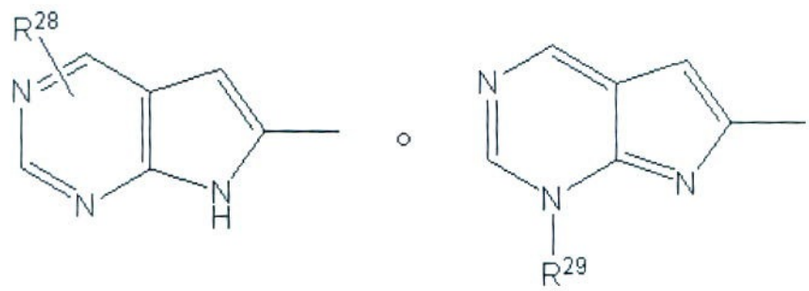
Un compuesto de la fórmula (I) donde

R es un átomo de hidrógeno;

R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; y

R^3 es un grupo de la fórmula



donde

R^{28} es un átomo de hidrógeno o hidroxi, y

R^{29} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6},

o una sal del mismo.

[Compuesto I-11]

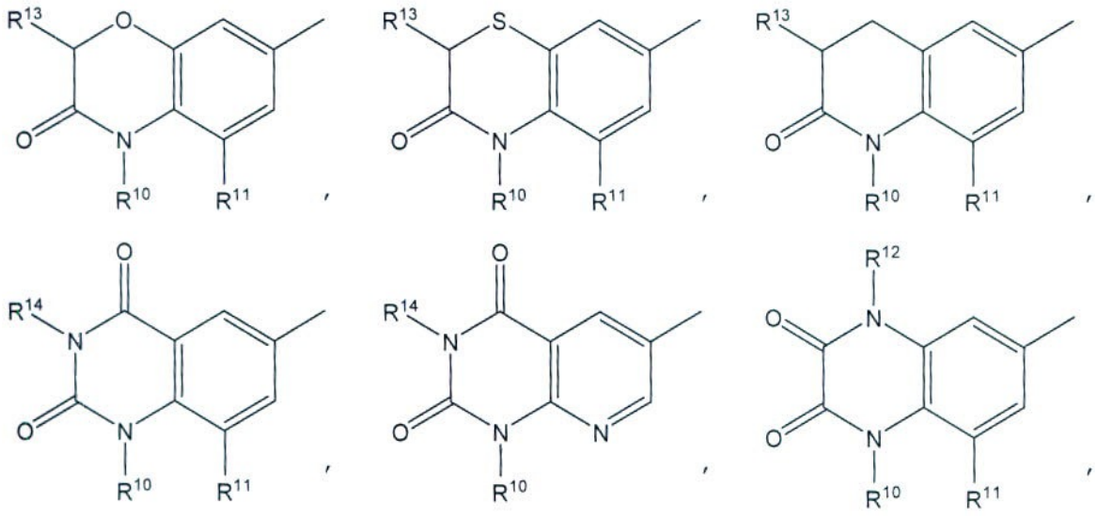
Un compuesto de la fórmula (I) donde

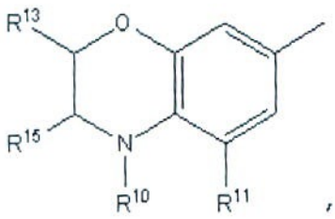
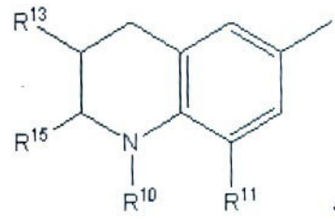
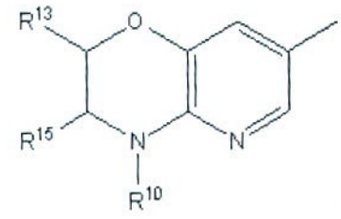
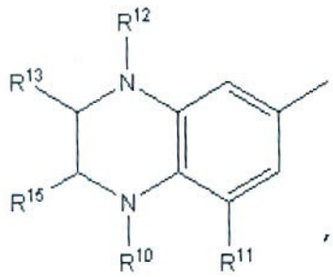
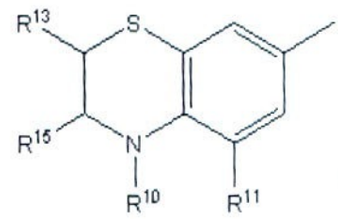
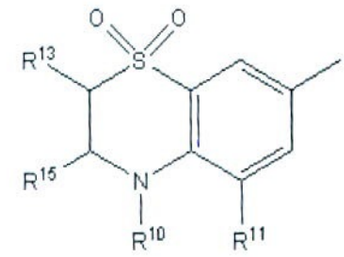
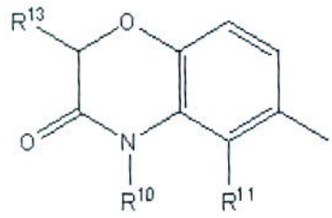
R es un átomo de hidrógeno;

R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; y

R^3 es un grupo de la fórmula




,

,

,

,

,

o


donde

R^{10}, R^{12} y R^{14} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) alquilo C_{1-6}, y

R^{11}, R^{13} y R^{15} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) nitro,

(e) amino,

(f) alquilamino C_{1-6},

(g) di(alquil C_{1-6})amino,

(h) alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional por hidroxi, o

(i) alquenilo C_{2-6}, o

R^{10} y R^{11} se unen en forma opcional para formar -(C=O)-NH-, $-C(R^{31})=N-$ o -N=N- donde R^{31} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6}, y el átomo de nitrógeno está unido al anillo fenilo del anillo fusionado, o

R^{12} y R^{13} se unen en forma opcional para formar $-(CH_2)_4-$,

o una sal del mismo.

[Compuesto I-12]

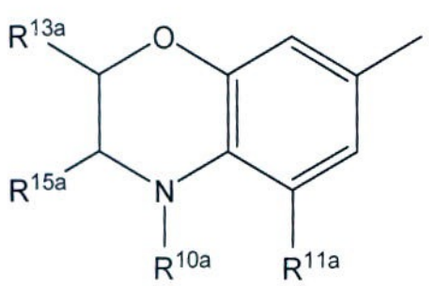
Un compuesto de la fórmula (I) donde

R es un átomo de hidrógeno;

R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; y

R^3 es un grupo de la fórmula



donde R^{10a} es

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) alquilo C_{1-6}, y

R^{11a}, R^{13a} y R^{15a} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) nitro,

(e) amino,

(f) alquilamino C_{1-6},

(g) di(alquil C_{1-6})amino,

(h) alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional por hidroxi, o

(i) alquenilo C_{2-6}, y

con la condición de que R^{10a}, R^{11a}, R^{13a} y R^{15a} no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno,

o una sal del mismo.

[Compuesto I-13]

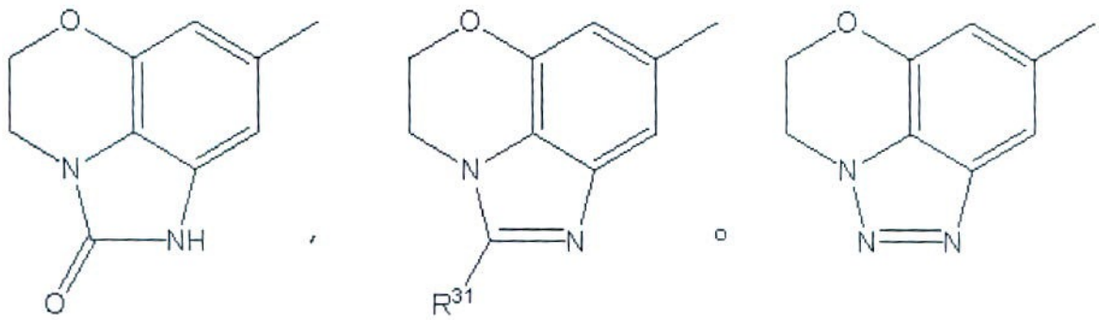
Un compuesto de la fórmula (I) donde

R es un átomo de hidrógeno;

R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; y

R^3 es un grupo de la fórmula



donde R^{31} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6},

o una sal del mismo.

[Compuesto I-14]

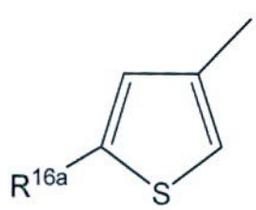
Un compuesto de la fórmula (I) donde

R es un átomo de hidrógeno;

R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; y

R^3 es un grupo de la fórmula



donde R^{16a} es

(a) alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional por 1 a 3

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, alquilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})amino,

(b) alquenilo C_{2-6} sustituido en forma opcional por carboxi,

(c) formilo,

(d) carboxi,

(e) carbamoílo,

(f) $-C(R^{17})=N-OH$ donde R^{17} es un átomo de hidrógeno, ciano o hidroxi, o

(g) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ej., tetrazolilo, pirrorilo, oxazolilo, bencimidazolilo, triazolilo) sustituido en forma opcional por alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, carboxi o fenilo,

o una sal del mismo.

[Compuesto I-15]

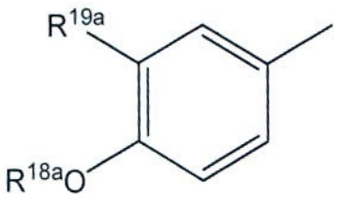
Un compuesto de la fórmula (I) donde

R es un átomo de hidrógeno;

R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; y

R^3 es un grupo de la fórmula



donde

R^{18a} es alquilo C_{1-6}, y

R^{19a} es (a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) un átomo de halógeno,

(ii) ciano,

(iii) hidroxi,

(iv) amino,

(v) alquilamino C_{1-6},

(vi) di(alquil C_{1-6})amino, y

(vii) un grupo amino cíclico (por ej., 1-piperazinilo) sustituido en forma opcional por alquilo C_{1-6},

(d) alcoxi C_{1-6},

(e) amino sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) alquil C_{1-6} -carbonilo sustituido en forma opcional por un grupo amino cíclico (por ej., morfolino),

(ii) alquilsulfonilo C_{1-6}, y

(iii) carbamoílo,

(f) carboxi,

(g) alcoxi C_{1-6} -carbonilo,

(h) carbamoílo sustituido en forma opcional por alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional por amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino o alcoxi C_{1-6} -carbonilamino,

(i) formilo,

(j) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ej., oxazolilo, bencimidazolilo), o

(k) $-CH=N-OR^{21}$ donde R^{21} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional por alquilamino C_{1-6} o di(alquil C_{1-6})amino,

o una sal del mismo.

[Compuesto I-16]

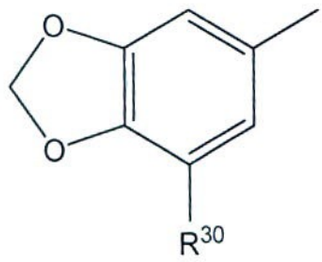
Un compuesto de la fórmula (I) donde

R es un átomo de hidrógeno;

R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo;

R^2 es alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi) o un átomo de cloro; y

R^3 es un grupo de la fórmula



donde

R^{30} es (a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) alquilo C_{1-6} sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno e hidroxi,

(e) alquenilo C_{2-6},

(f) alquinilo C_{2-6},

(g) alcoxi C_{1-6},

(h) formilo, o

(i) -CH=N-OH,

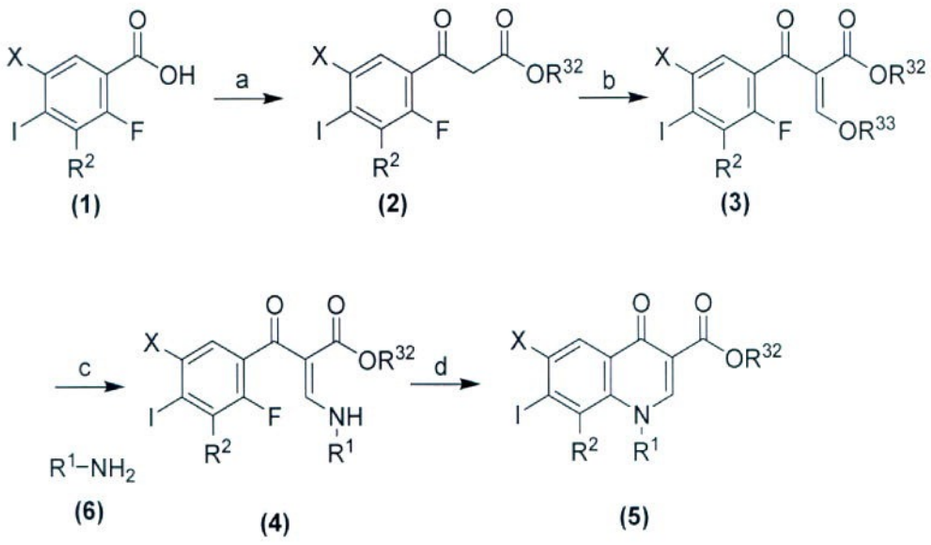
o una sal del mismo.

Los ejemplos de sales del compuesto de la fórmula (I) incluyen sales aceptables para uso farmacéutico. Las sales aceptables para uso farmacéutico adecuadas del compuesto de la fórmula (I) son sales convencionales no tóxicas e incluyen, por ejemplo, una sal con una base o una sal de adición de ácido tal como una sal con una base inorgánica, por ejemplo,

una sal de metal alcalino (por ej., sal de sodio, sal de potasio, etc.), una sal de metal alcalinotérreo (por ej., sal de calcio, sal de magnesio, etc.), una sal de amonio; una sal con una base orgánica, por ejemplo, una sal de amina orgánica (por ej., sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilenediamina, etc.); una sal de adición de un ácido inorgánico (por ej., clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, etc.); una sal de adición de un ácido orgánico carboxílico o sulfónico (por ej., formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, citrato, fumarato, metanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, etc.); y una sal con un aminoácido básico o ácido (por ej., arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc.).

El compuesto (I) se puede producir, por ejemplo, por medio de un método de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción.

Esquema de Reacción I



donde X, R^1 y R^2 son de acuerdo con lo definido con anterioridad, R^{32} es alquilo y R^{33} es alquilo.

Paso a

El compuesto (1) se puede convertir en haluro de ácido por medio de la reacción del compuesto (1) con un agente de halogenación en presencia o ausencia de un solvente. El solvente incluye hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano y dietil éter; N,N-dimetilformamida (DMF); dimetil sulfóxido (DMSO); y similares. El agente de halogenación puede ser cualquier agente de halogenación convencional que pueda convertir el hidroxi de un grupo carboxi en un átomo de halógeno, e incluye, por ejemplo,

cloruro de tionilo, oxicloruro de fósforo, oxibromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, y similares. Las cantidades del compuesto (1) y el agente de halogenación no están limitadas en particular, sino que, en caso de no utilizar solvente, el agente de halogenación normalmente se utiliza con una gran cantidad en exceso, y en caso de utilizar un solvente, el agente de halogenación normalmente se utiliza en una cantidad de al menos 1 mol, con preferencia 2 a 4 moles, por 1 mol del compuesto (1). La temperatura de reacción y el período de tiempo de reacción no están limitados en particular, sino que la reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas.

El haluro de ácido obtenido se hace reaccionar con sal de magnesio de monoalquil éster de ácido malónico para dar el compuesto (2). La sal de magnesio del monoalquil éster de ácido malónico se puede preparar in situ a partir de la sal de potasio de monoalquil éster de ácido malónico tal como etilmalonato de potasio en presencia de cloruro de magnesio y un compuesto básico tal como trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado. El solvente

utilizado en la reacción puede ser cualquier solvente convencional a menos que presente algún efecto no deseable en la reacción, e incluye, por ejemplo, ésteres tales como acetato de etilo; éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima y diglima; alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano, heptano, ciclohexano y ligroína; aminas tales como piridina y N,N-dimetilanilina; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y tetracloruro de carbono; solventes polares apróticos tales como DMF, DMSO y triamida hexametilfosfórica (HMPA); y una mezcla de estos solventes. La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C, con preferencia de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C, durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas. La sal de potasio de monoalquil éster de ácido malónico normalmente se utiliza en una cantidad de al menos 1 mol, con preferencia 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto (1). El cloruro de magnesio y el compuesto básico normalmente se utilizan en una cantidad de al menos 1 mol, con preferencia 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto (1).

Paso b

El compuesto (3) se puede preparar por medio de la reacción del compuesto (2) con ortoformiato de trialquilo tal como ortoformiato de trimetilo y ortoformiato de trietilo en anhídrido acético. La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C, con preferencia de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C, durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas. El ortoformiato de trialquilo normalmente se utiliza en una cantidad de al menos 1 mol, con preferencia 1 a 10 moles, por 1 mol del compuesto (2).

Paso c

El compuesto (4) se puede preparar por medio de la reacción del compuesto (3) con el compuesto (6).

La reacción entre el compuesto (3) y el compuesto (6) se puede llevar a cabo en un solvente adecuado. El solvente empleado en la reacción puede ser cualquier solvente convencional a menos que presente algún efecto no deseable en la reacción, e incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol y propanol; éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima y diglima; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos

alifáticos tales como n-hexano, heptano, ciclohexano y ligroína; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono; solventes polares apróticos tales como DMF, DMSO y HMPA; y similares. La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C, con preferencia desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C, durante aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 horas. El compuesto (6) normalmente se utiliza en una cantidad de al menos 1 mol, con preferencia 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto (3).

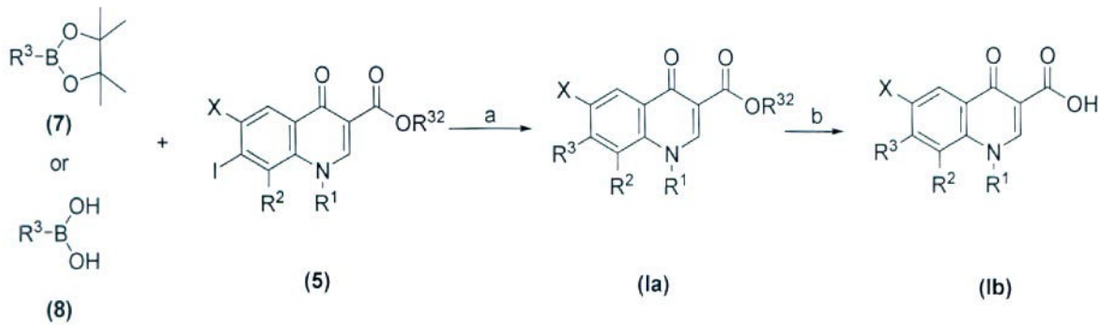
Paso d

El compuesto (5) se puede preparar por medio de la ciclización del compuesto (4).

La ciclización del compuesto (4) se puede llevar a cabo en un solvente adecuado en presencia de un compuesto básico. El solvente empleado en la reacción puede ser cualquier solvente convencional a menos que presente algún efecto no deseable en la reacción, e incluye, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima y diglima; hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano, heptano y ligroína; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono; solventes

polares apróticos tales como DMF, DMSO t HMPA; y similares. El compuesto básico empleado en la reacción incluye bases inorgánicas tales como sodio metálico, potasio metálico, hidruro de sodio, amida de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, alcoholatos de metal tales como metilato de sodio y etilato de sodio, bases orgánicas tales como 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), hidróxido de N-benciltrimetilamonio e hidróxido de tetrabutilamonio, y similares. La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C, con preferencia desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 150°C, durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 horas. El compuesto básico normalmente se utiliza en una cantidad de al menos 1 mol, con preferencia 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto (4).

Esquema de Reacción II



donde X, R^1, R^2, R^3 y R^{32} son de acuerdo con lo definido con anterioridad.

Paso a

El compuesto (Ia) se puede preparar por medio de la reacción del compuesto (5) y el compuesto (7) o el compuesto (8) en un solvente inerte o sin el uso de cualquier solvente, en presencia o ausencia de un compuesto básico, en presencia de un catalizador de paladio.

Los ejemplos de solventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicol dimetil éter y etilenglicol dimetil éter; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; y solventes polares apróticos tales como DMF, DMSO, HMPA y acetonitrilo. Estos solventes inertes se pueden utilizar por sí solos o en combinaciones de dos o más.

El catalizador de paladio que se utiliza en la reacción no está limitado en particular, sino que incluye, por ejemplo, catalizadores de paladio tetravalentes tales como tetrahidrato de hexacloro paladato de sodio (IV) y hexacloropaladato de

potasio (IV); catalizadores de paladio divalentes tales como cloruro de paladio (II), bromuro de paladio(II), acetato de paladio(II), acetilacetonato de paladio(II), diclorobis(benzonitrilo)paladio(II), diclorobis(acetonitrilo)paladio(II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorotetramina paladio(II), dicloro(cicloocta-1,5-dieno)paladio(II), trifluoroacetato de paladio(II), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio(II), complejo de diclorometano ($Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$); catalizadores de paladio cerovalentes tales como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) complejo de cloroformo y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), etc. Estos catalizadores de paladio se utilizan por sí solos o en combinaciones de dos o más.

En la reacción, la cantidad del catalizador de paladio no está limitada en particular, sino que en forma típica está en el intervalo de 0,000001 a 20 moles en términos de paladio con relación a 1 mol del compuesto (5). La cantidad del catalizador de paladio con preferencia está en el intervalo de 0,0001 a 5 moles en términos de paladio con relación a 1 mol

del compuesto (5).

Esta reacción procede en forma ventajosa en presencia de un ligando adecuado. Los ejemplos de ligandos del catalizador de paladio incluyen, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP), tri-o-tolilfosfina, bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina, tri-t-butilfosfina y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantfos). Estos ligandos se utilizan por sí solos o en combinaciones de dos o más.

La proporción del catalizador de paladio y el ligando no está limitada en particular. La cantidad del ligando es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 moles por 1 mol del catalizador de paladio, y con preferencia de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 moles por 1 mol del catalizador de paladio.

Se pueden utilizar varias bases inorgánicas y orgánicas conocidas como compuestos básicos.

Las bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de litio; hidrógeno-

carbonatos de metal alcalino tales como hidrógeno-carbonato de litio, hidrógeno-carbonato de sodio e hidrógeno-carbonato de potasio; metales alcalinos tales como sodio y potasio; fosfatos tales como fosfato de sodio y fosfato de potasio; amidas tales como amida de sodio; e hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio.

Las bases orgánicas incluyen, por ejemplo, alcóxidos inferiores de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio y t-butóxido de potasio, y aminas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano (DABCO), etc.

Tales compuestos básicos se pueden utilizar por sí solos o en combinaciones de dos o más. Los compuestos básicos más preferidos que se utilizan en la reacción incluyen carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de litio.

El compuesto básico normalmente se utiliza en una

cantidad de 0,5 a 10 moles por 1 mol del compuesto (5), y con preferencia 0,5 a 6 moles por 1 mol del compuesto (5).

El compuesto (7) o el compuesto (8) normalmente se utiliza en una cantidad de al menos 1 mol por 1 mol del compuesto (5), y con preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles por 1 mol del compuesto (5).

La reacción se puede llevar a cabo bajo presión normal, bajo una atmósfera de gas inerte que incluye nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

La reacción procede normalmente desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 200°C, y con preferencia desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 150°C, y normalmente se completa en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas. La reacción también se logra por medio del calentamiento a aproximadamente 100°C a aproximadamente 200°C durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 1 hora por el uso de un reactor de microondas.

Paso b

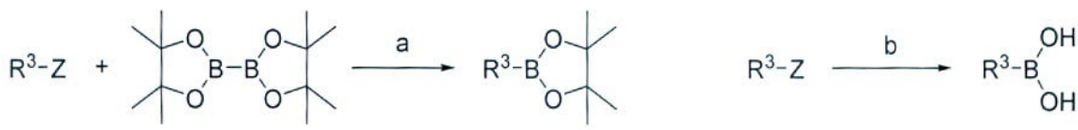
El compuesto (Ib) se puede preparar por medio de hidrólisis del compuesto (Ia).

La hidrólisis del compuesto (Ia) se puede llevar a cabo bajo las condiciones de hidrólisis convencional, por ejemplo,

en presencia de un compuesto básico tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario o carbonato de potasio; un ácido mineral tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido nítrico; o un ácido orgánico tal como ácido acético o un ácido sulfónico aromático, en un solvente que incluye agua, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; éteres tales como dioxano y etilenglicol dietil éter; ácido acético; o una mezcla de los mismos. La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 200°C, con preferencia desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 150°C, durante aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 horas.

Esquema de Reacción III

Preparación de boronato y ácido borónico



(9) **(10)** **(7)** **(9)** **(8)**

donde R^3 es de acuerdo con lo definido con anterioridad, y Z es un átomo de bromo o un átomo de iodo.

Paso a

El compuesto (7) se puede preparar por medio de la reacción del compuesto (9) con bis(pinacolato)diboro (10) en un solvente inerte en presencia de un catalizador de paladio y un compuesto básico.

Los ejemplos de solventes inertes y catalizadores de paladio son los mismos que aquellos que se describen en el Paso a en el Esquema de Reacción II.

El compuesto básico empleado en la reacción incluye acetato de potasio, trietilamina, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de litio, fosfato de potasio e hidrógeno-carbonato de sodio.

En la reacción, la cantidad del catalizador de paladio no está limitada en particular, sino que en forma típica está en el intervalo de 0,000001 a 20 moles en términos de paladio con relación a 1 mol del compuesto (9). La cantidad del catalizador de paladio con preferencia está en el intervalo de 0,0001 a 5 moles en términos de paladio con relación a 1 mol del compuesto (9).

El compuesto básico normalmente se utiliza en una cantidad de 0,5 a 10 moles por 1 mol del compuesto (9), y con preferencia 0,5 a 6 moles por 1 mol del compuesto (9).

El bis(pinacolato)diboro (10) normalmente se utiliza en

una cantidad de al menos 1 mol por 1 mol del compuesto (9), y con preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles por 1 mol del compuesto (9).

La reacción se puede llevar a cabo bajo presión normal, bajo una atmósfera de gas inerte que incluye nitrógeno, argón, etc., o bajo presión aumentada.

La reacción procede normalmente desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 200°C, y con preferencia desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 150°C, y normalmente se completa en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas.

Paso b

El compuesto (8) se puede preparar por medio de la reacción del compuesto (9) con trialquil boratos tales como trimetil borato, trietil borato, tri(isopropil) borato y tri(n-butil) borato en un solvente inerte en presencia de n-butil-litio o diisopropilamida de litio.

Los ejemplos de solventes inertes son los mismos que aquellos que se describen en el Paso a en el Esquema de Reacción II.

El trialquil borato normalmente se utiliza en una cantidad de al menos 1 mol por 1 mol del compuesto (9), y con preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles por 1

mol del compuesto (9).

El n-butil-litio o la diisopropilamida de litio normalmente se utiliza en una cantidad de al menos 1 mol por 1 mol del compuesto (9), y con preferencia aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles por 1 mol del compuesto (9).

La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -70°C a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 horas.

El compuesto (I) de la presente invención se puede convertir con facilidad en una sal del mismo por medio del tratamiento con un ácido o base aceptable para uso farmacéutico. El ácido incluye ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido metanosulfónico y ácido propiónico. La base incluye hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de potasio, y similares.

El compuesto obtenido de ese modo se puede aislar y purificar con facilidad por medio de métodos convencionales, tales como, por ejemplo, extracción con solventes, método de

dilución, recristalización, cromatografía de columna y cromatografía de capa fina preparativa.

El compuesto (I) muestra una actividad antimicrobiana excelente contra micoplasma, *Pseudomonas aeruginosa*, bacterias anaeróbicas, células resistentes contra varios antimicrobianos, bacterias aisladas clínicamente, y bacterias gram negativas y gram positivas tales como *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus pyogenes* y por lo tanto es útil como un agente antimicrobiano para el tratamiento de enfermedades inducidas por estos microorganismos. El compuesto (I) también muestra una baja toxicidad y menos efectos secundarios y tiene como característica una buena absorbabilidad y una actividad sostenida.

Dado que el compuesto (I) muestra una actividad antimicrobiana excelente contra *Clostridium difficile*, es útil para la prevención o tratamiento de infecciones intestinales que incluyen diarrea asociada a antibióticos (AAD) tales como diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD).

Los compuestos de la presente invención normalmente se utilizan en la forma de una preparación farmacéutica normal. La preparación farmacéutica se puede preparar en una mezcla

con diluyentes o portadores aceptables para uso farmacéutico convencionales, tales como agentes de relleno, agentes de carga, agentes aglutinantes, agentes humectantes, desintegradores, tensioactivos y agentes lubricantes. La preparación farmacéutica incluye varias preparaciones adecuadas para el tratamiento de las enfermedades, por ejemplo, comprimidos, pastillas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones tales como soluciones y suspensiones, y similares. En la preparación de comprimidos, se puede utilizar cualquier portador convencional, por ejemplo, excipientes tales como lactosa, azúcar blanco, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidones, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y silicato, agentes aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetil celulosa, goma laca, metil celulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona, desintegradores tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, laminarina en polvo, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitano, lauril sulfato de sodio, monoglicérido esteárico, almidones y lactosa,

inhibidores de desintegración tales como azúcar blanco, estearina, manteca de cacao y aceites hidrogenados, promotores de absorción tales como sales de amonio cuaternarias, lauril sulfato de sodio, agentes humectantes tales como glicerina y almidones, adsorbentes tales como almidones, lactosa, caolín, bentonita y silicatos coloidales, lubricantes tales como talco purificado, estearatos, polvo de ácido bórico y polietilenglicol, y similares. Los comprimidos también se pueden recubrir con agentes de recubrimiento convencionales, por ejemplo, pueden estar en la forma de un comprimido recubierto con azúcar, un comprimido recubierto con gelatina, un comprimido con recubrimiento entérico, un comprimido recubierto con película, o un comprimido con doble o múltiples capas. En la preparación de pastillas, se pueden utilizar portadores convencionales, que incluyen excipientes tales como glucosa, lactosa, almidones, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín y talco, agentes aglutinantes tales como goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina y etanol, desintegradores tales como laminarina y agar, y similares. En la preparación de supositorios, se pueden utilizar portadores convencionales, tales como, por ejemplo, polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes

superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina y glicéridos semisintetizados. En la preparación de inyecciones, las soluciones, emulsiones o suspensiones de los compuestos están esterilizadas y con preferencia se vuelven isotónicos con el líquido corporal. Estas soluciones, emulsiones y suspensiones se preparan por medio de la mezcla del compuesto activo con un diluyente convencional, tales como agua, solución acuosa de ácido láctico, alcohol etílico, propilen glicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol polioxi-estearílico, o ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitano. Las preparaciones también se pueden incorporar con cloruro de sodio, glucosa o glicerina en una cantidad suficiente para volverlas isotónicas con el líquido corporal. Las preparaciones también se pueden incorporar con solubilizantes convencionales, agentes de tamponamiento, agentes anestésicos, y además, con agentes colorantes, conservantes, perfumes, saborizantes, agentes endulzantes, y otros medicamentos. Las preparaciones en la forma de una pasta, crema o gel se pueden preparar por el uso de diluyentes tales como vaselina blanca, parafina, glicerina, derivados de celulosa, polioxietilenglicol, silicona, bentonita, o similares. Cuando el compuesto del ingrediente active se

precipita en la inyección, se puede agregar un ácido tal como, por ejemplo, ácido metansulfónico, ácido propiónico, ácido clorhídrico, ácido succínico o ácido láctico a la inyección de acuerdo con lo requerido para conservar la inyección en una solución estable.

El compuesto (I) puede estar contenido en cualquier cantidad en las preparaciones, y normalmente está contenido en una cantidad de 1 a 70% en peso con base en el peso total de las preparaciones.

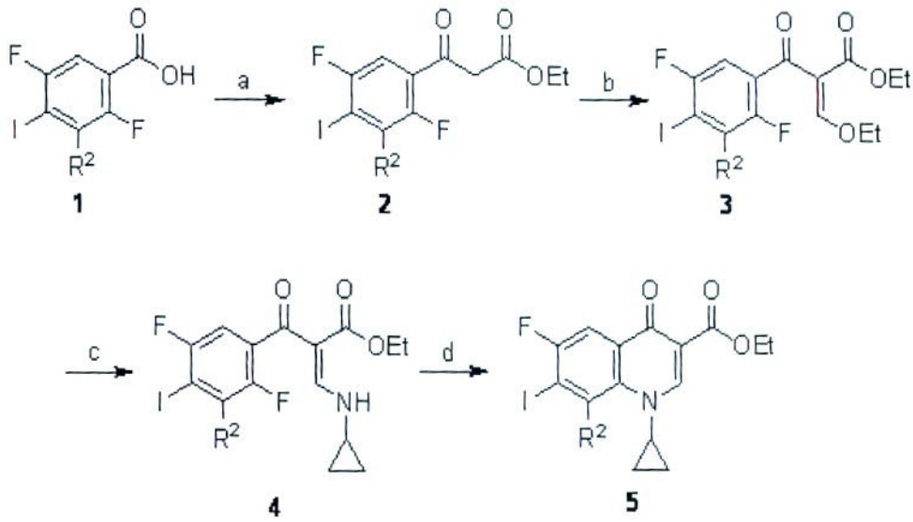
Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por medio de cualquier método. Los métodos adecuados para la administración se pueden seleccionar de acuerdo con la forma de preparación, edad y sexo de los pacientes, severidad de las enfermedades, y similares. Por ejemplo, los comprimidos, pastillas, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran por vía oral. En caso de inyección, se administra por vía intravenosa por sí sola o junto con un líquido auxiliar tal como glucosa o solución de aminoácidos. Las inyecciones también se pueden administrar por vía intramuscular, intercutánea, subcutánea, o intraperitoneal. Los supositorios se administran por vía intrarrectal.

La dosificación de las preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden variar de acuerdo con los métodos de administración, edad y sexo de los pacientes, severidad de las enfermedades, y similares, normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, con mayor preferencia normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg, del compuesto (I) por 1 kg de peso corporal del paciente por día. La preparación normalmente se administra por medio de la división en 2 a 4 veces por día.

La presente invención está ilustrada por medio de los siguientes Ejemplos, Ejemplos Experimentales y Ejemplos de Preparación. Se debe comprender que la presente invención no está limitada a estos Ejemplos, Ejemplos Experimentales o Ejemplos de Preparación y que se pueden llevar a cabo varios cambios y modificaciones sin alejarse del alcance y espíritu de la presente invención.

Ejemplos

Esquema General I. Síntesis de intermedios



Reactivos y condiciones de reacción: a. $KO_2CCH_2CO_2Et$, $MgCl_2$, Et_3N, 80°C; b. $HC(EtO)_3$, 150°C; c. Ciclopropilamina; d. K_2CO_3, DMSO, 100°C

En este trabajo, se empleó el acoplamiento Suzuki como la reacción clave para construir los productos finales. Para el acoplamiento, los intermedios yodados correspondientes se pueden preparar a través de métodos muy conocidos que se utilizan ampliamente en la síntesis de quinolonas con anterioridad (Esquema General I).

Ejemplo 1: Síntesis de Intermedio 5a (R^2 = Me)

1.1 Compuesto 2: Una mezcla del compuesto 1 (2 g, 6,71 mmol) y cloruro de tionilo (9,8 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas, y luego se concentró para dar cloruro de ácido. Se agregó EtOAc seco (10 ml) al residuo y luego se concentró la mezcla.

Se agitó una mezcla de etilmalonato de potasio (1,6

g, 9,40 mmol) y $MgCl_2$ (1,91 g, 20,13 mmol) en EtOAc seco durante 30 minutos por debajo de 50°C. Se agregó Et_3N (2,83 ml, 20,13 mmol) a la mezcla por debajo de 50°C. A continuación, se calentó a reflujo la mezcla durante 1 hora. Se agregó una solución del cloruro de ácido en EtOAc seco (10 ml) gota a gota a la mezcla a 50-70°C y luego se calentó a reflujo la mezcla durante 1,5 horas. Se agregaron agua (30 ml) y HCl 5 N (30 ml) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo. La solución de EtOAc se lavó con agua, se secó y se concentró para dar el compuesto 2 como un aceite amarillo, que se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

1.2. Compuesto 3: Se calentó una mezcla del compuesto 2 (11 g, 29,88 mmol), ortoformiato de trietilo (7,47 ml, 44,82 mmol) y anhídrido acético (6,77 ml, 71,72 mmol) a 150°C durante 1 hora, y luego se concentró para dar el compuesto 3, que se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

1.3. Compuesto 4: Se agregaron EtOH (50 ml) y ciclopropilamina (2,48 ml, 35,86 mmol) al compuesto 3 (obtenido con anterioridad). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró para dar el compuesto 4, que se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

1.4. Intermedio 5a: Se disolvió el compuesto 4 (obtenido con anterioridad) en DMSO seco (100 ml). Se agregó K_2CO_3 (16,52 g, 119,53 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 hora. Cuando la TLC (EtOAc/dipropil éter=1/1) indicó que la reacción estaba completa, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un sólido amarillo que se recristalizó a partir de EtOAc. El intermedio 5a se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento general de 75%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,29 - 4,14 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 0,87 - 0,76 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el Esquema General I.

Ejemplo 2: Intermedio 5b (R^2 = OMe): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 14,0, 6,9 Hz, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 0,97 (m, 2H).

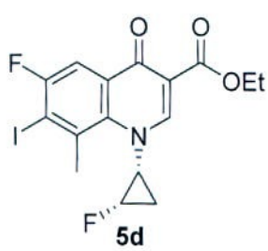
Ejemplo 3: Intermedio 5c (R^2 = Cl): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,23 (m, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,21 - 1,08 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz,

2H), 0,99 - 0,92 (m, 2H).

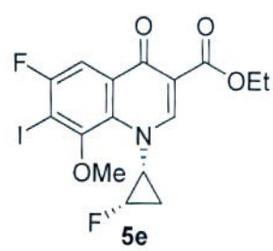
Ejemplo 4: Intermedio 5d: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 - 8,51 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 8,03 - 7,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,98 - 4,73 (dddd, *J* = 62,9, 6,3, 4,9, 3,4 Hz, 1H), 4,44 - 4,34 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,91 - 3,83 (dt, *J* = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 2,95 - 2,88 (s, 3H), 1,59 - 1,48 (m, 1H), 1,45 - 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,35 - 1,18 (m, 1H).

Ejemplo 5: Intermedio 5e: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 - 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,90 - 4,65 (dddd, *J* = 62,7, 6,0, 5,1, 3,3 Hz, 1H), 4,37 - 4,28 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,80 - 3,76 (s, 3H), 3,75 - 3,69 (dt, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 1,61 - 1,47 (m, 2H), 1,46 - 1,30 (m, 4H).

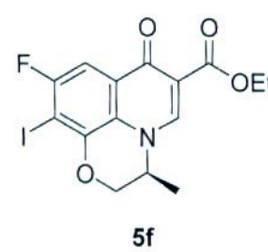
Ejemplo 6: Intermedio 5f: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,16 Hz, 1H), 4,79 (q, *J* = 6,65 Hz, 1H), 4,62 (dd, *J* = 1,82, 11,36 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 2,20, 11,36 Hz, 1H), 4,23 (qd, *J* = 2,95, 7,09 Hz, 2H), 1,40 (d, *J* = 6,65 Hz, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,09 Hz, 3H).



5d



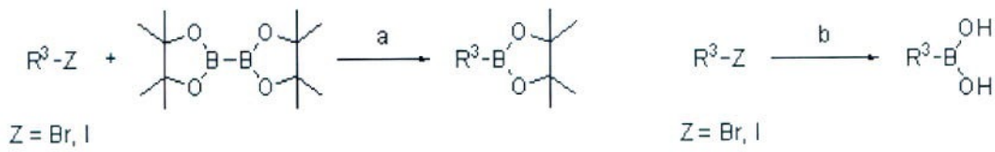
5e



5f

132

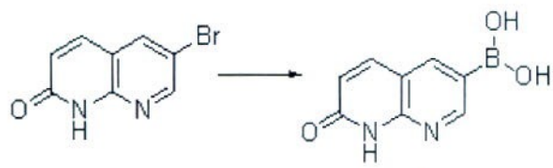
Esquema General II. Preparación de boronato y ácido borónico



Reactivos y condiciones de reacción: a. $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (5% mol), KOAc, dioxano, 80°C; b. nBuLi (or LDA), $B(OiPr)_3$, THF

El Esquema General II esbozó la preparación de los ácidos borónicos y boronatos requeridos. Éstos se pueden preparar con facilidad a través de métodos generales.

Ejemplo 7 Síntesis de ácido borónico 7



6 **7**

Reactivos y condiciones de reacción: a. 1) NaH, THF, r.t.; 2) nBuLi, $B(OiPr)_3$, -70°C a 0°C

7.1 Ácido borónico 7: Se agregó hidruro de sodio (2 g, 66,66 mmol, 80% de dispersión) a una solución del compuesto 6 (10 g, 44,44 mmol) en tetrahidrofurano seco (350 ml) a 0°C. Después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se enfrió por debajo de -60°C en un baño de hielo seco/acetona, y se agregó n-butil litio (70 ml, 112 mmol, 1,6 M en hexano) a lo largo de 30 minutos. La mezcla se mantuvo bajo agitación durante otros 30 minutos, luego se

agregó borato de triisopropilo (40 ml, 177 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, y luego se calentó a 0°C lentamente en un baño de hielo. Se agregó HCl (5 N) a la mezcla para ajustar el pH = 3-4, y se agitó la mezcla durante 20 minutos. Se agregó NaOH ac. a la mezcla para ajustar el pH = 10. Después de la filtración, se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con una mezcla de acetato de etilo/THF (4/1; 2 x 120 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se ajustó a un pH = 5-6 con HCl. El precipitado formado de ese modo se recolectó por medio de filtración y se secó para dar ácido borónico 7 (3,5 g, 41%) como un sólido blanco.

Ejemplo 8 Síntesis de boronato 10



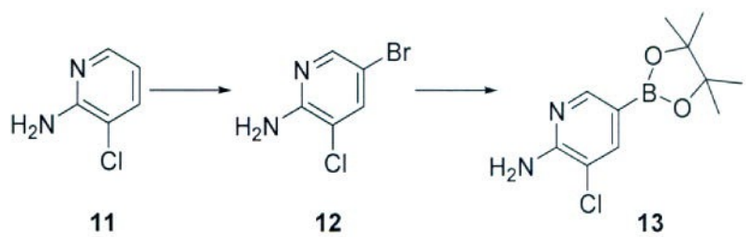
8 **9** **10**

8.1 Compuesto 9: Se disolvió 2-Aminonicotinonitrilo 8 (100 g, 0,839 mol) en HOAc (800 ml). Se agregó Na_2CO_3 (88,97 g, 0,839 mol) a la solución. A continuación, se agregó Br_2 (46,4 ml, 0,923 mol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se agregó agua (600 ml) a la mezcla. La mezcla se enfrió a

aproximadamente 5°C. El precipitado formado de ese modo se recolectó por medio de filtración y se secó para dar el compuesto 9 (207 g, 96%).

8.2 Boronato 10: Se cargaron el compuesto 9 (50 g, 0,224 mol), bis(pinacolato)diboro (85,6 g, 0,337 mol), KOAc (44,1 g, 0,449 mol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (2,77 g, 3,4 mmol) en un matraz. Se agregó dioxano (400 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas bajo Ar. Cuando la LC-MS indicó que la reacción estaba completa, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de diatomita, se concentró, se diluyó con una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción de 3/1 (1000 ml), se filtró a través de gel de sílice (300-400 mesh), se concentró, se cristalizó y se secó para dar boronato 10 (32 g, 66%) como un sólido blanco.

Ejemplo 9 Síntesis de boronato 13



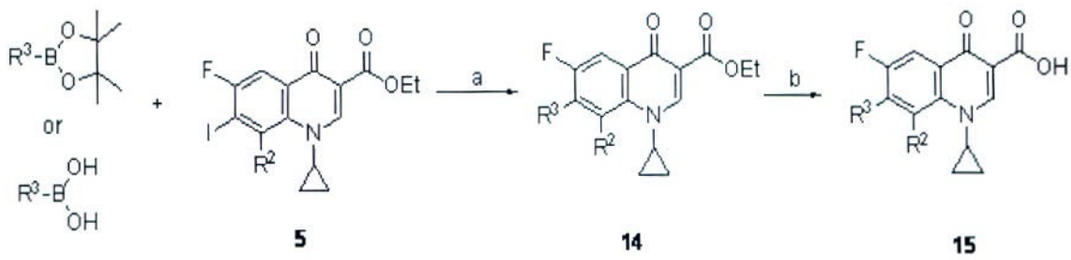
11 **12** **13**

9.1 Compuesto 12: Se disolvió 3-cloropiridin-2-amina (100 g, 0,778 mol) en ácido acético (1200 ml). Se agregó Na_2CO_3 (82,4 g, 0,778 mol) a la solución. A continuación, se

agregó Br_2 (39,1 ml, 0,856 mmol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó agua (800 ml) a la mezcla. La mezcla se enfrió a aproximadamente 5°C. El sólido resultante se recolectó por medio de filtración y se secó para dar el compuesto 12 (147 g, 91%) como un sólido blanco.

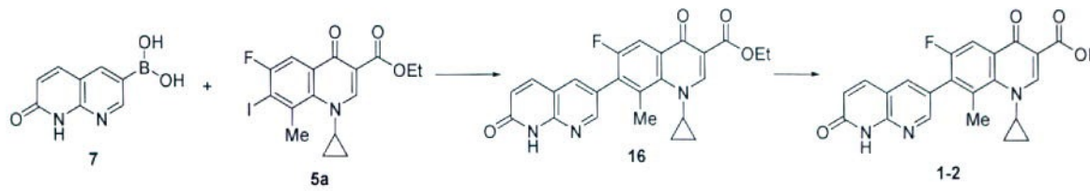
9.2 Boronato 13: Se cargaron el Compuesto 12 (4 g, 17,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,79 g, 18,8 mmol), KOAc (3,37 g, 34,2 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0,210 g, 0,25 mmol) en un matraz. Se agregó dioxano (80 ml). La mezcla se agitó a 85°C durante 2 horas bajo Ar. Cuando LC-MS indicó que la reacción estaba completa, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de diatomita, se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y hexano (3/1, 100 ml), se filtró a través de un gel de sílice (300-400 mesh), se concentró, y se cristalizó por medio de n-hexano para dar boronato 13 (3,4 g, 78%) como un sólido blanco.

Esquema General III



Reactivos y condiciones de reacción: a. $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(5% mol), K_2CO_3, dioxano, 80°C; b. NaOH, EtOH

Ejemplo 10 Síntesis del compuesto 1-2



10.1 Compuesto 16: Se cargaron el intermedio 5a (30 g, 65 mmol), ácido borónico 7 (17 g, 71,6 mmol) y K_2CO_3 (27, 195 mmol) en un matraz. Se agregaron dioxano (600 ml) y agua (60 ml). La solución se desoxigenó con N_2 durante 15 minutos. Se agregó $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (2,8 g, 3,24 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 85°C hasta el día siguiente. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se disolvió en agua, se filtró, se trituró con EtOH, se filtró y se secó para dar el compuesto 16 (16 g, 57%) como un sólido blancuzco. El compuesto obtenido era lo suficientemente puro para el uso.

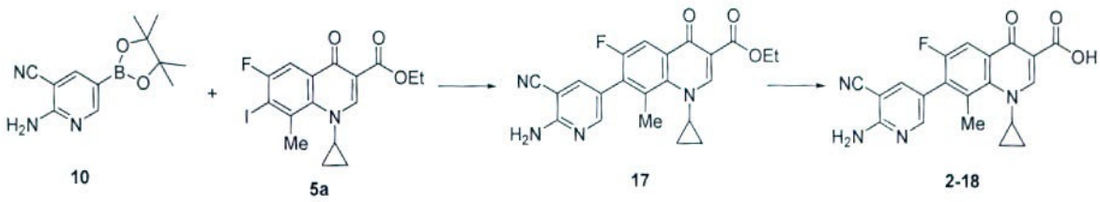
El filtrado orgánico se concentró. Se agregaron agua, diclorometano y EtOAc al residuo. El precipitado

formado de ese modo se recolectó por medio de filtración y se disolvió en HCl (5 N). Después de la filtración para eliminar el residuo de Pd, el filtrado se basificó con NaOH ac. (pH = 7-8). El precipitado se recolectó por medio de filtración y se secó para dar el compuesto 16 (3 g, 11%) como un sólido blancuzco.

10.2 Compuesto 1-2: Se suspendió el compuesto 16 (33 g, 76,1 mmol) en EtOH (300 ml). Se agregó NaOH ac. (4 N, 100 ml) a la suspensión, y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Se evaporaron 200 ml de EtOH bajo presión reducida. Se agregó HCl (5 N) al residuo para ajustar el pH = 4. El precipitado resultante se filtró, se trituró con EtOH, se filtró y se secó para dar el compuesto 1-2 (30 g, 97%) como un sólido blancuzco. p.f. > 300°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 6,67 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 176,92, 165,25, 162,85, 158,16, 155,72, 152,71, 150,92, 149,62, 139,29, 138,79, 137,62, 133,70, 133,52, 131,80, 127,47, 127,38, 123,75, 123,42, 113,89, 108,05, 107,81, 107,29, 41,29, 20,64, 20,62, 10,62. HPLC-MS *m/z* 406 (MH^+). Anal. Calcd para $C_{22}H_{16}FN_3O_4$: C, 65,18, H, 3,98,

N, 10,37. Experimental: C, 63,50, H, 4,00, N, 9,91.

Ejemplo 11 Síntesis del compuesto 2-18

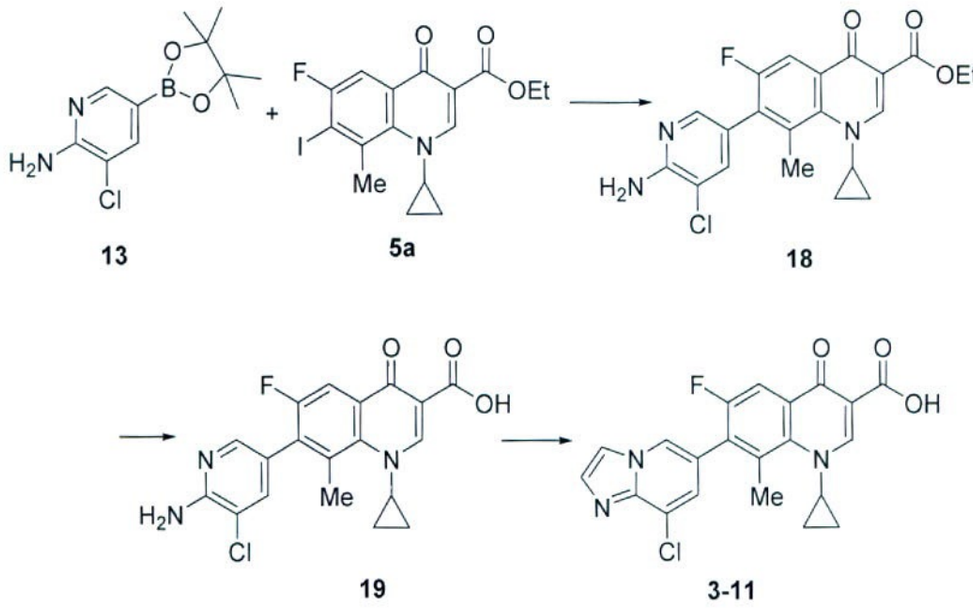


11.1 Compuesto 17: Se cargaron el boronato 10 (14 g, 56,1 mmol), el intermedio 5a (20 g, 46,7 mmol), Cs_2CO_3 (15,22 g, 46,7 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0,98 g, 1,2 mmol) en un matraz. Se agregaron dioxano (500 ml) y agua (5 ml). La mezcla se agitó a 110°C hasta el día siguiente bajo Ar. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con dioxano y acetato de etilo. El sólido se disolvió en CH_2Cl_2 caliente (1200 ml), y la solución se filtró a través de diatomita. La operación se repitió dos veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. Se agregó acetato de etilo (200 ml) al residuo. El sólido se recolectó por medio de filtración, se lavó con acetato de etilo (60 ml) y se secó para dar el compuesto 17 (17,6 g, 90%) como un sólido blanco.

11.2 Compuesto 2-18: Se disolvió el compuesto 17 (43 g, 0,101 mol) en THF y EtOH (1/1, 500 ml). Se agregó NaOH (60

ml, 4 N) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó HCl (63 ml, 4 N) para acidificar la mezcla (pH = 3-4). El sólido se recolectó por medio de filtración, se lavó con EtOH (100 ml) y se secó para dar el compuesto 2-18 (35,7 g, 99%) como un sólido blanco. p.f. > 300°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,65 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,32 - 8,23 (m, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,09 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,87 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 4,40 (tt, *J* = 3,74, 7,17 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,31 - 1,19 (m, 2H), 1,10 - 0,99 (m, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 176,95, 176,92, 165,32, 159,60, 158,29, 155,86, 154,07, 152,67, 143,59, 139,32, 133,39, 133,22, 131,73, 127,13, 127,05, 116,93, 116,52, 107,96, 107,71, 107,27, 89,15, 41,32, 20,64, 20,62, 10,65. HPLC-MS *m/z* 379 (MH^+). Anal. Calcd para $C_{20}H_{15}FN_4O_3$: C, 63,49, H, 4,00, N, 14,81. Experimental: C, 62,04, H, 4,20, N, 13,97.

Ejemplo 12 Síntesis del compuesto 3-11



12.1 Compuesto 18: Se cargaron el boronato 13 (20 g, 75,4 mmol), el intermedio 5a (24,1 g, 58,03 mmol), Cs_2CO_3 (26,5 g, 81,2 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (1,42 g, 1,7 mmol) en un matraz. Se agregaron dioxano (400 ml) y agua (4 ml). La mezcla se agitó a 100°C hasta el día siguiente bajo Ar. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con dioxano y acetato de etilo. El sólido se disolvió en CH_2Cl_2 caliente (1200 ml), y la solución se filtró a través de diatomita. La operación se repitió dos veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. Se agregó acetato de etilo (200 ml) al residuo. El sólido se recolectó por medio de filtración, se lavó con acetato de etilo (60 ml) y se secó para dar el compuesto 18 (21 g, 85%)

como un sólido blanco.

12.2 Compuesto 19: Se disolvió el compuesto 18 (39 g, 91,91 mmol) en THF y EtOH (1/1, 600 ml). Se agregó NaOH (4 N, 60 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó HCl (4 N, 62 ml) para acidificar la solución (pH = 3-4). El sólido se recolectó por medio de filtración, se lavó con EtOH (100 ml) y se secó para dar el compuesto 19 (34 g, 98%) como un sólido blanco.

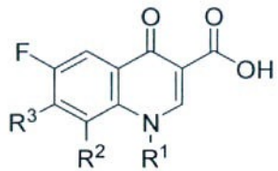
12.3 Compuesto 3-11: Se agregó cloroacetaldehído (40% en agua, 80 ml) a una solución del compuesto 19 (34 g, 91,9 mmol) en EtOH (600 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Cuando la LC-MS indicó que la reacción estaba completa, la mezcla se enfrió a 5°C y se filtró. El sólido se secó para dar el compuesto 3-11 (21 g). El líquido madre se basificó (pH=7-8) con NaOH ac. El precipitado se recolectó por medio de filtración, se lavó con EtOH y se secó para dar el compuesto 3-11 (11,5 g) como un sólido blanco. En total, se obtuvieron 32,5 g del compuesto 3-11 en un rendimiento de 93%. p.f.: 307 - 311°C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,53 (s, 1H), 8,98 - 8,84 (m, 2H), 8,28 (d, J = 1,16 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,83 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 0,89 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,43 (tt, J = 3,70, 7,10 Hz, 1H), 3,50 - 3,36

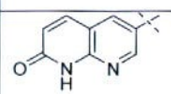
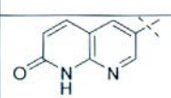
(m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 1,07 (d, J = 18,24 Hz, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 176,91, 176,88, 165,23, 158,22, 155,77, 152,84, 139,98, 139,17, 139,16, 132,44, 132,15, 131,98, 131,54, 127,86, 127,78, 127,38, 120,72, 118,97, 116,37, 108,15, 107,91, 107,37, 41,38, 20,54, 20,52, 10,72. HPLC-MS: m/z 412 (MH^+). Anal. Calcd para $C_{21}H_{15}ClFN_3O_3$: C, 61,25, H, 3,67, N, 10,20. Experimental: C, 58,59, H, 3,86, N, 9,76.

Los compuestos enumerados en las siguientes Tablas se sintetizaron de acuerdo con el Esquema General III.

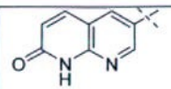
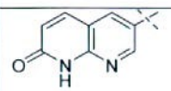
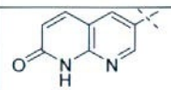
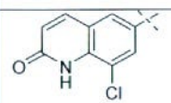
143

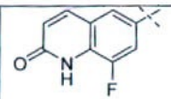
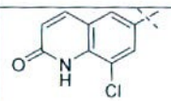
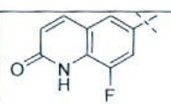
Tabla 1

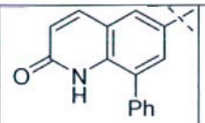
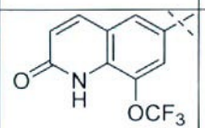
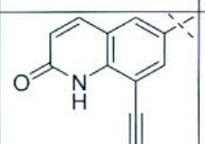
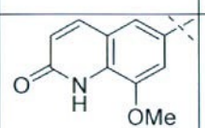


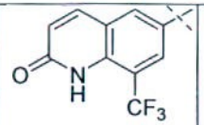
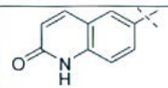
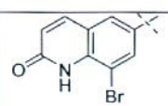
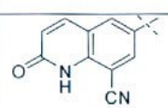
Compuesto Núm.	R^3 =	R^2 =	R^1 =	RMN	MS (MH^+)	HPLC
1-1		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,63 (s, 1H), 12,41 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 9,5, 1,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 4H).	422	98%
1-2		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 6,67 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 2H).	406	98%

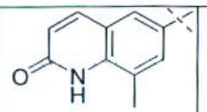
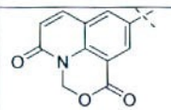
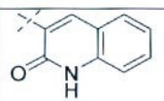
143

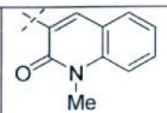
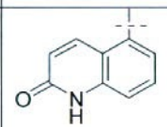
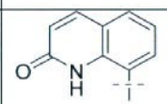
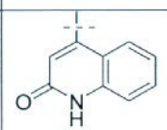
1-3		OMe		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,49 (s, 1H), 12,41 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,77 - 6,54 (m, 1H), 5,24 - 4,97 (m, 1H), 4,29 - 4,10 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,89 - 1,59 (m, 2H).	440	98%
1-4		Me		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,50 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 6,74 - 6,61 (m, 1H), 5,17 (dd, *J* = 64,3, 3,1 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,84 - 1,50 (m, 2H).	424	98%
1-5		Cl	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,22 (s, 1H), 12,42 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,51 - 4,34 (m, 1H), 1,29 - 1,19 (m, 2H), 1,17 - 1,05 (m, 2H).	426	98%
1-7		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,65 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 6,69 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,49 - 4,30 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	439	98%

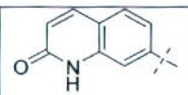
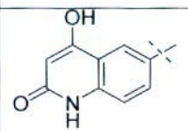
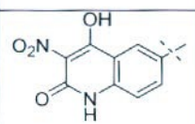
1-8		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 11,99 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,51 - 4,29 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,15 - 0,94 (m, 2H).	423	98%
1-9		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,15 - 8,03 (m, 1H), 8,00 - 7,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,93 - 7,80 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 6,79 - 6,51 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,15 (m, 1H), 3,51 - 3,38 (s, 3H), 1,31 - 1,09 (m, 4H).	455	93%
1-10		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,69 - 14,59 (s, 1H), 12,08 - 11,94 (s, 1H), 8,90 - 8,74 (s, 1H), 8,13 - 8,01 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,99 - 7,91 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,71 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 6,71 - 6,62 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,17 (ddd, *J* = 11,2, 7,5, 4,7 Hz, 1H), 3,47 - 3,39 (s, 3H), 1,22 - 1,11 (m, 4H).	439	95%

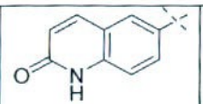
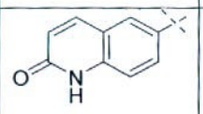
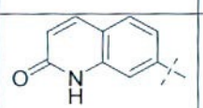
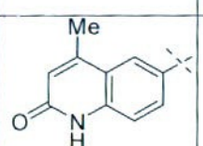
1-11		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,68 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 4H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,65 - 4,23 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	481	98%
1-12		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,68 (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,07 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H).	489	98%
1-13		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,68 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	429	90%
1-14		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,05 - 7,87 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 7,0, 3,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	435	90%

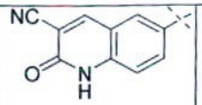
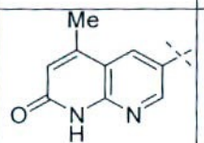
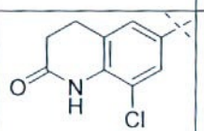
1-15		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,65 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,28 - 8,06 (m, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,49 - 4,33 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,10 (s, 2H).	473	90%
1-16		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 11,95 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	405	98%
1-17		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,68 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,07 (m, 2H).	482; 484	96%
1-18		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,63 (s, 1H), 11,86 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,16 (m, 3H), 8,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,26 (m, 2H), 1,09 (m, 2H).	430	96%

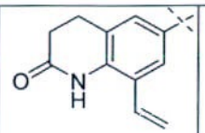
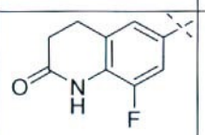
1-19		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,97 (t, *J* = 9,04 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,48 Hz, 1H), 4,39 (dt, *J* = 3,29, 6,75 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,45 Hz, 2H), 1,06 (s, 2H).	419	96%
1-20		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,41 (m, 2H), 2,65 (s, 4H), 1,25 (m, 2H), 1,10 (m, 2H).	461	90%
1-21		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,75 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,05 (s, 2H).	405	98%

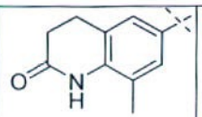
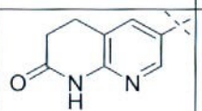
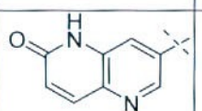
1-22		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,75 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,05 (s, 2H).	419	95%
1-23		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,16 (m, 4H).	405	96%
1-24		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,82 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,20 - 7,94 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 30,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,47 - 0,92 (m, 4H).	405	90%
1-25		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 12,12 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,28 - 1,04 (m, 4H).	405	90%

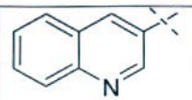
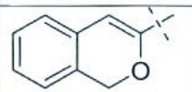
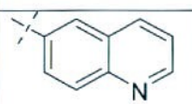
1-26		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	405	94%
1-27		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,80 (s, 1H), 11,57 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,13 (s, 2H).	421	98%
1-28		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,75 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,06 (s, 2H).	466	96%

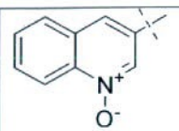
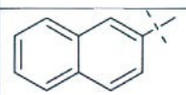
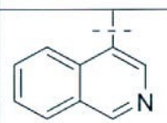
1-29		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 1H), 11,96 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 4,32 - 4,10 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,18 (m, 4H).	421	98%
1-30		Cl	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,41 (s, 1H), 11,96 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 4,32 - 4,10 (m, 1H), 1,30 (m, 2H), 1,18 (m, 2H).	425	96%
1-31		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 11,89 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,17 - 7,90 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 1H), 3,41 (s, 4H), 1,18 (m, 4H).	421	90%
1-32		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,77 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,28 - 1,21 (m, 2H), 1,12 - 1,02 (m, 2H).	419	96%

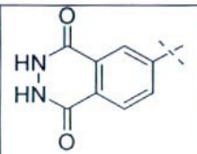
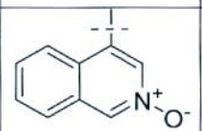
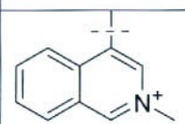
1-33		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,62 (s, 1H), 13,15 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 1,74 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,97 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,86 Hz, 1H), 4,42 (tt, *J* = 3,74, 7,15 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,25 (q, *J* = 6,85 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	431	96%
1-34		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,86 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,54 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,91 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,44 (tt, *J* = 3,64, 7,02 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,83 Hz, 2H), 1,10 (s, 2H).	420	95%
1-35		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,75 - 14,55 (m, 1H), 9,83 - 9,67 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,89 - 8,73 (s, 1H), 7,96 - 7,86 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (s, 1H), 4,30 - 4,14 (tt, *J* = 7,3, 4,5 Hz, 1H), 3,52 - 3,39 (s, 3H), 3,11 - 2,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,62 - 2,56 (dd, *J* = 8,5, 6,3 Hz, 2H), 1,21 - 1,12 (m, 4H).	457	99%

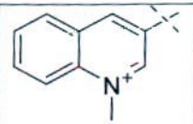
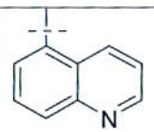
1-36		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14,52 - 14,39 (s, 1H), 8,87 - 8,82 (s, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 1H), 7,75 - 7,69 (s, 1H), 7,39 - 7,34 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,18 (s, 1H), 6,79 - 6,69 (dd, *J* = 17,3, 11,0 Hz, 1H), 5,70 - 5,62 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 5,54 - 5,44 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,45 - 3,36 (s, 3H), 3,03 - 2,95 (dd, *J* = 8,5, 6,5 Hz, 2H), 2,68 - 2,59 (dd, *J* = 8,7, 6,5 Hz, 2H), 1,26 - 1,21 (dd, *J* = 5,2, 1,8 Hz, 2H), 1,11 - 1,03 (dt, *J* = 4,0, 1,9 Hz, 2H).	449	85%
1-37		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 - 14,60 (s, 1H), 10,38 - 10,26 (s, 1H), 8,84 - 8,76 (s, 1H), 7,96 - 7,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (s, 1H), 4,29 - 4,18 (ddd, *J* = 11,3, 7,3, 4,4 Hz, 1H), 3,47 - 3,43 (s, 3H), 3,07 - 2,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,60 - 2,53 (dd, *J* = 8,5, 6,5 Hz, 2H), 1,21 - 1,08 (d, *J* = 5,3 Hz, 4H).	441	85%

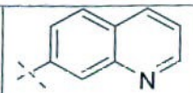
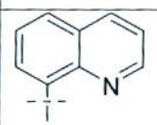
1-38		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,39 - 4,16 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,03 - 2,88 (m, 2H), 2,54 (m, 5H), 1,16 (m, 4H).	436	99%
1-39		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,13 - 14,27 (m, 1H), 10,76 - 10,64 (s, 5H), 8,98 - 8,88 (s, 1H), 8,19 - 8,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,00 - 7,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,70 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,32 (tt, *J* = 7,3, 3,8 Hz, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 2H), 2,69 - 2,64 (s, 3H), 2,62 - 2,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,28 - 1,22 (m, 2H), 1,09 - 1,03 (m, 2H).	408	90%
1-40		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,60 (s, 1H), 12,01 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 9,75 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,54 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	406	96%

1-41		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,85 - 14,51 (s, 1H), 9,00 - 8,91 (m, 2H), 8,60 - 8,53 (s, 1H), 8,18 - 8,09 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,95 - 7,84 (s, 1H), 7,79 - 7,68 (s, 1H), 4,51 - 4,31 (s, 1H), 2,79 - 2,61 (s, 3H), 1,36 - 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,16 - 1,04 (s, 2H).	389	100%
1-42		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,01 - 14,88 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,95 - 8,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,05 - 7,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,89 - 7,77 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,40 (m, 3H), 6,33 - 6,21 (s, 1H), 5,59 - 5,49 (s, 2H), 4,48 - 4,35 (s, 1H), 2,86 - 2,76 (s, 3H), 1,30 - 1,15 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,00 - 0,88 (s, 2H).	392	100%
1-43		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,05 - 8,91 (s, 1H), 8,87 - 8,77 (s, 1H), 8,43 - 8,36 (s, 1H), 8,14 - 8,06 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,02 - 7,88 (d, *J* = 21,7 Hz, 2H), 7,74 - 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (s, 1H), 4,35 - 4,15 (s, 1H), 2,73 - 2,53 (m, 3H), 1,05 - 0,93 (s, 2H), 0,85 - 0,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H).	389	97%

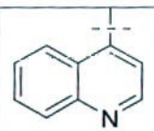
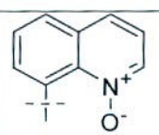
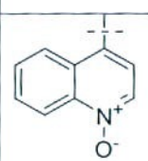
1-44		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 - 14,59 (s, 1H), 9,01 - 8,91 (s, 1H), 8,88 - 8,80 (s, 1H), 8,66 - 8,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,25 - 8,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,14 - 8,09 (s, 1H), 8,08 - 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,88 - 7,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,51 - 4,35 (s, 1H), 2,75 - 2,67 (s, 3H), 1,30 - 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,16 - 1,07 (s, 2H).	405	97,5 %
1-45		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,85 - 14,58 (s, 1H), 9,00 - 8,88 (s, 1H), 8,19 - 8,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,07 - 7,94 (m, 4H), 7,68 - 7,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,57 - 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,49 - 4,33 (s, 1H), 2,72 - 2,59 (s, 3H), 1,33 - 1,19 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,16 - 1,00 (s, 2H).	388	98%
1-46		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,69 - 9,59 (s, 1H), 9,01 - 8,92 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,69 - 8,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,47 - 8,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,14 - 8,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,95 - 7,80 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,57 - 7,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,34 (s, 1H), 2,52 - 2,50 (s, 3H), 1,29 - 1,01 (m, 4H).	389	98%

1-47		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,96 - 14,46 (s, 1H), 12,04 - 11,50 (s, 1H), 8,98 - 8,89 (s, 1H), 8,34 - 8,17 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 8,17 - 8,01 (m, 2H), 7,97 - 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,48 - 4,36 (dd, *J* = 7,3, 4,1 Hz, 1H), 2,66 - 2,56 (s, 3H), 1,31 - 1,17 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (s, 2H).	422	99%
1-48		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,19 - 9,11 (s, 1H), 8,98 - 8,92 (s, 1H), 8,45 - 8,39 (s, 1H), 8,13 - 8,00 (dd, *J* = 16,7, 8,4 Hz, 2H), 7,80 - 7,69 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,34 (s, 1H), 2,65 - 2,54 (s, 3H), 1,28 - 1,07 (m, 4H).	405	98%
1-49		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,69 - 14,45 (s, 1H), 10,31 - 10,19 (s, 1H), 9,06 - 8,94 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 8,73 - 8,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,61 - 8,43 (m, 2H), 8,32 - 8,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,21 - 8,11 (m, 2H), 7,83 - 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,67 - 4,52 (s, 3H), 4,50 - 4,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,52 - 2,50 (m, 3H), 1,32 - 1,03 (m, 4H).	404	100%

1-50		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 - 14,45 (s, 1H), 9,88 - 9,78 (s, 1H), 9,58 - 9,48 (s, 1H), 9,02 - 8,92 (s, 1H), 8,70 - 8,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,59 - 8,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,46 - 8,36 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,24 - 8,06 (t, *J* = 9,7 Hz, 2H), 4,78 - 4,67 (s, 2H), 4,53 - 4,40 (s, 1H), 2,82 - 2,71 (s, 3H), 1,37 - 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,16 - 1,07 (m, 2H).	404	98%
1-51		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,10 - 9,01 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,98 - 8,91 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,30 - 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,14 - 8,07 (s, 1H), 8,05 - 7,97 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,96 - 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 4,45 - 4,33 (s, 1H), 2,48 - 2,40 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 1,28 - 1,03 (m, 4H).	389	93,6 %

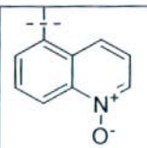
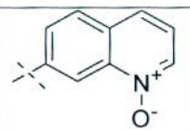
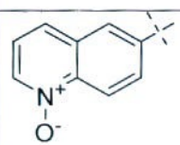
1-52		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,78 - 14,66 (s, 1H), 9,06 - 8,97 (s, 1H), 8,96 - 8,88 (s, 1H), 8,54 - 8,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,26 - 8,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,14 - 8,06 (s, 1H), 8,06 - 7,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,51 - 4,29 (s, 1H), 2,73 - 2,60 (s, 3H), 1,29 - 1,18 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,15 - 1,07 (s, 2H).	389	100%
1-53		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,96 - 8,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,85 - 8,78 (s, 1H), 8,57 - 8,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,25 - 8,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,03 - 7,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,69 - 7,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,44 - 4,31 (s, 1H), 2,48 - 2,42 (s, 3H), 1,29 - 1,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,15 - 1,02 (s, 2H).	389	98%

160

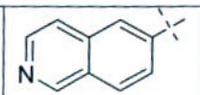
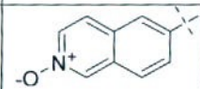
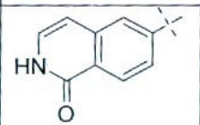
1-54		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,17 - 9,09 (s, 1H), 9,01 - 8,91 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,26 - 8,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,15 - 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,94 - 7,84 (s, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 7,72 - 7,59 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,56 - 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,45 - 4,35 (s, 1H), 2,52 - 2,45 (s, 3H), 1,29 - 1,03 (dd, *J* = 16,6, 7,5 Hz, 4H).	389	98%
1-55		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,08 - 14,78 (s, 1H), 8,95 - 8,83 (s, 2H), 8,48 - 8,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,33 - 8,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,14 - 8,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,94 - 7,76 (m, 2H), 7,68 - 7,59 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,47 - 4,34 (s, 1H), 2,73 - 2,56 (s, 3H), 1,31 - 0,99 (m, 4H).	405	95%
1-56		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,00 - 8,91 (s, 1H), 8,85 - 8,75 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,73 - 8,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,13 - 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 - 7,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80 - 7,71 (s, 1H), 7,65 - 7,58 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,46 - 4,35 (s, 1H), 2,57 - 2,52 (s, 3H), 1,28 - 1,04 (m, 4H).	405	96%

160

161

1-57		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,95 – 14,35 (m, 1H), 9,01 – 8,90 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,80 – 8,63 (m, 2H), 8,13 – 8,06 (m, 1H), 8,04 – 7,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,84 – 7,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,41 (ddd, *J* = 10,0, 5,1, 2,5 Hz, 1H), 7,38 – 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,46 – 4,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,49 – 2,44 (s, 3H), 1,29 – 0,99 (m, 4H).	405	93,3 %
1-58		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,98 – 8,89 (s, 1H), 8,73 – 8,64 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,58 – 8,52 (s, 1H), 8,35 – 8,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,12 – 7,99 (t, *J* = 10,7 Hz, 2H), 7,83 – 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,65 – 7,53 (s, 1H), 4,46 – 4,36 (s, 1H), 2,65 – 2,59 (s, 3H), 1,29 – 1,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,14 – 1,07 (s, 2H).	405	96,2 %
1-59		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,96 – 8,87 (s, 1H), 8,75 – 8,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 8,28 – 8,19 (s, 1H), 8,10 – 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,90 – 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,63 – 7,52 (s, 1H), 4,48 – 4,34 (s, 1H), 2,65 – 2,57 (s, 3H), 1,30 – 1,18 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,14 – 1,02 (s, 2H).	405	99%

161

1-60		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,77 - 9,61 (s, 1H), 9,00 - 8,90 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 8,75 - 8,62 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,57 - 8,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,31 - 8,21 (s, 1H), 8,22 - 8,13 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,11 - 8,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,94 - 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,49 - 4,34 (s, 1H), 2,68 - 2,59 (s, 3H), 1,34 - 1,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,15 - 1,00 (s, 2H).	389	93,6 %
1-61		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,19 - 9,10 (s, 1H), 9,03 - 8,95 (s, 1H), 8,37 - 8,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,18 - 8,05 (m, 4H), 7,81 - 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,52 - 4,42 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,74 - 2,65 (s, 3H), 1,36 - 1,27 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,19 - 1,10 (s, 2H).	405	1005
1-62		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,82 - 14,70 (s, 1H), 11,54 - 11,41 (s, 1H), 9,03 - 8,93 (s, 1H), 8,44 - 8,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,14 - 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (s, 1H), 7,58 - 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,26 (s, 1H), 6,76 - 6,64 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,52 - 4,40 (s, 1H), 2,70 - 2,61 (s, 3H), 1,37 - 1,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,19 - 1,04 (s, 2H).	405	100%

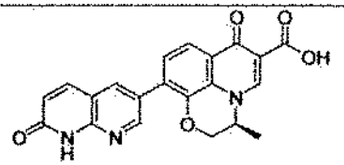
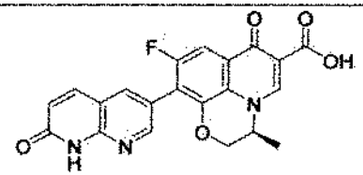
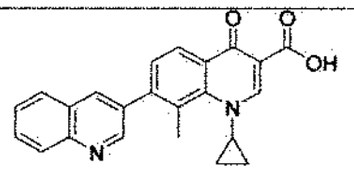
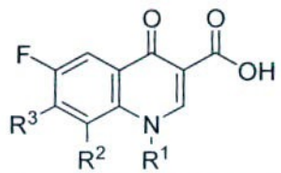
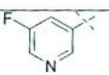
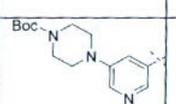
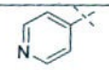
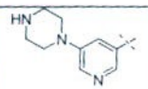
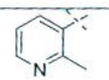
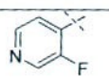
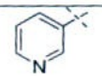
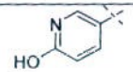
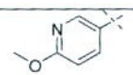
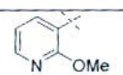
1-63		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,18 (s, 1H), 12,31 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,03 (t, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 1,52 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).	390	98%
1-64		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,96 (s, 1H), 12,35 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,53 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,70 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 9,45 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 6,68 Hz, 1H), 4,60 - 4,54 (m, 1H), 4,46 (d, *J* = 9,78 Hz, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,71 Hz, 3H).	408	96%
1-65		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,27 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 8,41 - 8,22 (m, 3H), 8,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,85 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,11 (s, 2H).	371	97%

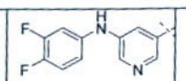
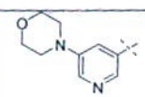
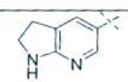
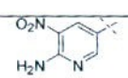
Tabla 2

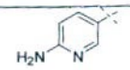
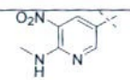
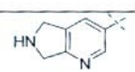
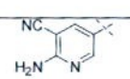


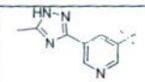
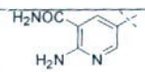
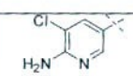
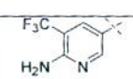
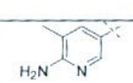
Compuesto Núm.	R^3 =	R^2 =	R^1 =	RMN	MS (MH^+)	HPLC
2-1		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,28 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,90 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 9,30 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 3,58 Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 0,58 (d, *J* = 5,78 Hz, 2H), 0,37 (d, *J* = 1,61 Hz, 2H).	357	94%
2-2		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,77 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,50 - 4,30 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 5,30 Hz, 5H), 3,36 - 3,29 (m, 5H), 2,66 (d, *J* = 15,95 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,28 - 1,21 (m, 2H), 1,08 (s, 2H).	523	98%

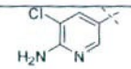
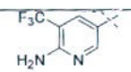
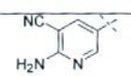
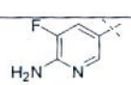
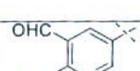
2-3		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 5,61 Hz, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,93 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 5,50 Hz, 2H), 4,40 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 5,97 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	339	98%
2-4		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,00 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,73 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (t, *J* = 11,57 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 3,64 (s, 5H), 3,26 (s, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,27 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	423	95%
2-5		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1H), 8,71 (t, *J* = 26,47 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,68 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 45,28 Hz, 1H), 4,44 - 4,38 (m, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,34 (d, *J* = 9,33 Hz, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,06 (dd, *J* = 4,45, 8,57 Hz, 2H).	353	95%
2-6		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,55 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,83 (t, *J* = 8,69 Hz, 1H), 8,65 (dt, *J* = 8,70, 17,42 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,87 Hz, 1H), 7,73 - 7,52 (m, 1H), 4,41 (tt, *J* = 3,77, 7,16 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,31 - 1,16 (m, 2H), 1,10 - 0,97 (m, 2H).	357	98%

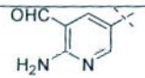
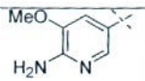
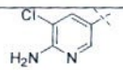
2-7		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1H), 8,85 - 8,61 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 6,60 Hz, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,69 (dd, *J* = 5,19, 7,64 Hz, 1H), 4,41 (ddd, *J* = 3,87, 7,26, 10,97 Hz, 2H), 2,75 - 2,72 (m, 5H), 1,33 - 1,20 (m, 3H), 1,13 - 1,03 (m, 2H).	339	98%
2-8		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,79 (s, 1H), 7,92 - 7,71 (m, 2H), 7,55 (t, *J* = 17,62 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 36,31 Hz, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 3,02 (s, 5H), 1,09 - 1,01 (m, 2H), 0,81 (q, *J* = 7,23 Hz, 2H).	355	98%
2-9		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,06 (t, *J* = 38,62 Hz, 2H), 7,68 (dd, *J* = 8,35, 33,76 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,87 Hz, 1H), 7,13 - 6,77 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,97 (d, *J* = 7,85 Hz, 3H), 2,20 - 1,90 (m, 2H), 1,35 - 1,22 (m, 1H), 1,05 (s, 1H).	369	98%
2-10		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,06 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,18 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 24,14 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,60 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	369	98%

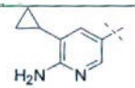
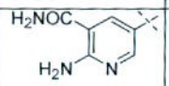
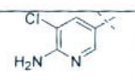
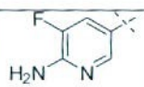
2-11		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,05 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,09 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 23,80 Hz, 2H), 7,39 - 7,20 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,30 (s, 2H), 1,09 (s, 2H).	466	98%
2-12		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,02 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 92,33 Hz, 2H), 8,16 - 8,03 (m, 2H), 7,98 - 7,80 (m, 1H), 7,75 - 7,50 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,82 (d, *J* = 24,28 Hz, 4H), 3,45 (s, 4H), 2,70 (d, *J* = 23,16 Hz, 3H), 1,27 (dd, *J* = 11,61, 24,61 Hz, 3H), 1,09 (s, 2H).	424	98%
2-13		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,68 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,82 (d, *J* = 6,95 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,63 (d, *J* = 43,98 Hz, 3H), 1,22 (d, *J* = 5,36 Hz, 2H), 1,05 (s, 2H).	380	97%
2-14		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,24 (s, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,62 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 2,65 (d, *J* = 31,48 Hz, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,48 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	399	99%

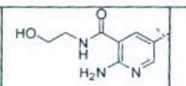
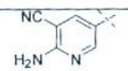
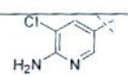
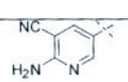
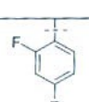
2-15		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 25,11 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,95, 25,35 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,71 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 2,65 (d, *J* = 25,72 Hz, 3H), 1,22 (d, *J* = 5,45 Hz, 2H), 1,05 (s, 2H).	354	99%
2-16		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,54 (t, *J* = 24,30 Hz, 2H), 7,99 (d, *J* = 8,68 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,10 (d, *J* = 17,91 Hz, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 5,66 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	413	99%
2-17		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,63 (s, 1H), 9,79 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 13,11 Hz, 2H), 4,67 (d, *J* = 32,94 Hz, 4H), 4,40 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,07 (s, 2H).	380	97%
2-18		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,65 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (t, *J* = 6,62 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,87 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 4,40 (tt, *J* = 3,75, 7,16 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,31 - 1,19 (m, 2H), 1,10 - 1,00 (m, 2H).	379	99%

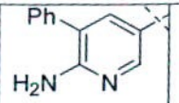
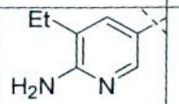
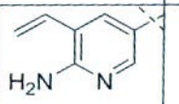
2-19		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,28 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,65 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,79 Hz, 2H), 1,10 (s, 2H).	420	97%
2-20		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 11,25 Hz, 3H), 7,99 (d, *J* = 8,83 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 5,80 Hz, 2H), 1,05 (s, 2H).	397	99%
2-21		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,11 - 7,87 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 2,63 (d, *J* = 29,40 Hz, 3H), 1,20 (t, *J* = 25,86 Hz, 2H), 0,99 (d, *J* = 41,43 Hz, 2H).	388	98%
2-22		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,81 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 5,61 Hz, 2H), 1,06 (s, 2H).	422	98%
2-23		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,13 - 8,02 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 14,79 Hz, 3H), 4,47 (s, 1H), 2,71 (d, *J* = 23,60 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 5,54 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 22,69 Hz, 2H).	368	99%

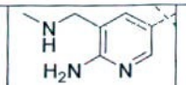
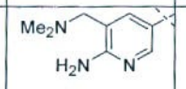
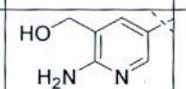
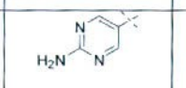
2-24		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 1,16 (s, 4H).	404	98%
2-25		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13 - 7,81 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,99 Hz, 3H).	438	99%
2-26		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,74 (d, *J* = 61,68 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 28,90 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,13 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 7,13 Hz, 4H).	395	98%
2-27		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO), 8,89 (s, 1H), 7,95 - 7,93 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,60 - 6,57 (d, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,63 (d, *J* = 29,40 Hz, 3H), 1,20 (t, *J* = 25,86 Hz, 2H), 0,99 (d, *J* = 41,43 Hz, 2H).	372	98%
2-28		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,95 (s, 1H), 8,94 - 8,66 (m, 1H), 8,49 - 8,39 (m, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,30 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 19,79, 31,75 Hz, 2H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 3H), 1,17 (dt, *J* = 7,59, 17,65 Hz, 3H).	398	98%

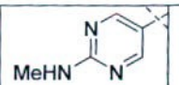
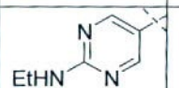
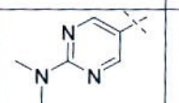
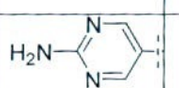
2-29		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,95 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 13,25 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,05 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 1,69 Hz, 1H), 8,00 (t, *J* = 18,18 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 33,09 Hz, 1H), 4,40 (dt, *J* = 3,59, 10,71 Hz, 1H), 2,68 (d, *J* = 12,78 Hz, 3H), 1,25 (q, *J* = 6,89 Hz, 2H), 1,14 - 0,93 (m, 2H).	382	98%
2-30		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,81 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,21 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,40 (td, *J* = 3,75, 7,19 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,78 - 2,61 (m, 3H), 1,23 (q, *J* = 7,19 Hz, 2H), 1,16 - 0,97 (m, 2H).	384	95%
2-31		Me		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,81 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,21 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,40 (td, *J* = 3,75, 7,19 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,78 - 2,61 (m, 3H), 1,23 (q, *J* = 7,19 Hz, 2H), 1,16 - 0,97 (m, 2H).	406	99%

2-32		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,62 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,60 Hz, 1H), 7,95 (t, *J* = 10,20 Hz, 1H), 7,70 - 7,53 (m, 1H), 4,39 (td, *J* = 3,61, 7,03 Hz, 1H), 2,62 (d, *J* = 19,25 Hz, 3H), 1,84 (ddd, *J* = 5,42, 8,33, 13,56 Hz, 1H), 1,21 (t, *J* = 6,56 Hz, 1H), 1,05 (d, *J* = 8,64 Hz, 1H), 1,03 - 0,96 (m, 2H), 0,78 - 0,65 (m, 2H).	394	98%
2-33		Me		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,77 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,29 - 5,01 (m, 1H), 4,50 - 4,31 (m, 1H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 1,76 (ddd, *J* = 9,04, 15,14, 17,62 Hz, 1H), 1,53 (d, *J* = 26,94 Hz, 1H).	415	98%
2-34		Cl	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,56 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 0,96 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,67 Hz, 1H), 4,44 - 4,39 (m, 2H), 1,32 - 1,17 (m, 2H), 1,17 - 1,04 (m, 2H).	408	94%
2-35		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,29 - 4,14 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,24 - 1,04 (m, 4H).	387	99%

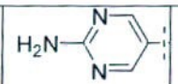
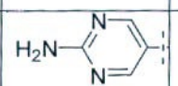
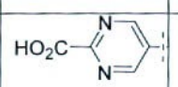
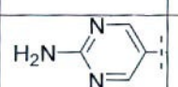
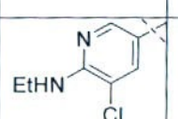
2-36		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,11 - 7,88 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 4,55 - 4,30 (m, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,08 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H).	441	98%
2-37		OMe		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,52 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 1,51 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 5,10 (ddd, *J* = 5,42, 8,45, 64,07 Hz, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 1,86 - 1,55 (m, 2H).	413	98%
2-38		OMe		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,55 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 1,46 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 36,97 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,24 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,10 (ddd, *J* = 5,43, 8,45, 64,08 Hz, 1H), 4,29 - 4,12 (m, 1H), 1,93 - 1,53 (m, 2H).	422	98%
2-39		Me		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,39 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 2H), 7,98 - 7,86 (m, 2H), 7,69 - 7,59 (m, 1H), 7,37 (dd, *J* = 5,20, 11,82 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 1,67 (s, 3H).	451	99%

2-40		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14,60 - 14,29 (s, 1H), 8,96 - 8,89 (s, 1H), 8,05 - 7,96 (m, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 4H), 7,40 - 7,33 (dt, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (s, 1H), 4,88 - 4,75 (s, 2H), 4,17 - 3,98 (s, 1H), 2,73 - 2,62 (s, 3H), 1,28 - 1,20 (m, 2H), 1,02 - 0,93 (s, 2H).	430	99%
2-41		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,83 - 14,68 (s, 1H), 8,99 - 8,81 (s, 1H), 7,96 - 7,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (s, 1H), 7,36 - 7,20 (s, 1H), 6,19 - 6,08 (s, 2H), 4,47 - 4,31 (s, 1H), 2,75 - 2,60 (s, 3H), 1,36 - 1,10 (m, 6H), 1,10 - 0,94 (t, *J* = 3,1 Hz, 2H).	382	93%
2-42		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,83 - 14,67 (s, 3H), 8,97 - 8,85 (s, 3H), 8,00 - 7,85 (m, 6H), 7,72 - 7,60 (t, *J* = 1,7 Hz, 3H), 6,97 - 6,81 (dd, *J* = 17,3, 11,0 Hz, 3H), 6,45 - 6,27 (s, 6H), 5,85 - 5,70 (m, 4H), 5,44 - 5,26 (dd, *J* = 11,0, 1,2 Hz, 3H), 4,47 - 4,33 (s, 1H), 2,76 - 2,60 (s, 9H), 1,30 - 1,18 (m, 6H), 1,12 - 0,98 (m, 5H), 1,32 - 1,20 (m, 7H).	380	99%

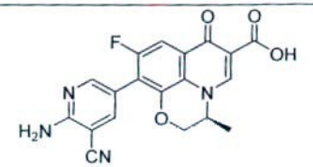
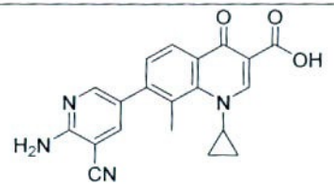
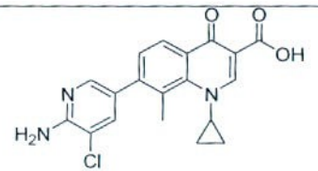
2-43		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,95 – 8,90 (s, 1H), 8,36 – 8,31 (m, 1H), 8,13 – 8,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,02 – 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 3H), 2,90 – 2,79 (s, 5H), 2,76 – 2,67 (s, 3H), 1,33 – 1,20 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,10 – 0,98 (m, 2H).	397	98%
2-44		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 – 8,91 (s, 1H), 8,24 – 8,20 (m, 1H), 8,01 – 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,93 – 7,87 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,49 – 4,38 (tt, *J* = 7,2, 3,9 Hz, 1H), 4,24 – 4,14 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,85 – 2,77 (s, 6H), 1,29 – 1,20 (m, 2H), 1,09 – 0,98 (m, 2H).	411	97%
2-45		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 – 8,89 (s, 1H), 8,15 – 8,09 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,02 – 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,92 – 7,88 (s, 1H), 4,46 – 4,37 (m, 1H), 4,57 – 4,46 (s, 2H), 2,71 – 2,65 (s, 3H), 1,25 – 1,18 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,10 – 0,98 (m, 2H).	384	90%
2-46		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,94 (d, *J* = 8,67 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 5,31 Hz, 2H), 1,03 (s, 2H).	354	99%

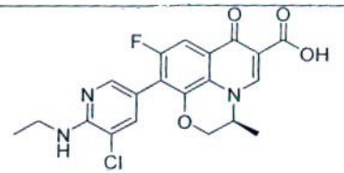
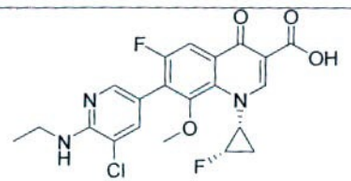
2-47		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,41 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 28,12 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 5,56 Hz, 2H), 1,03 (s, 2H).	369	99%
2-48		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,73 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,53 (d, *J* = 9,32 Hz, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,11 Hz, 2H), 1,17 (t, *J* = 6,98 Hz, 2H), 1,03 (s, 2H).	383	97%
2-49		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,24 (d, *J* = 22,01 Hz, 6H), 2,70 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,03 Hz, 2H), 1,04 (d, *J* = 7,73 Hz, 2H).	383	98%
2-50		Cl	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 4,41 (m, 3,8 Hz, 1H), 1,37 - 1,17 (m, 2H), 1,18 - 1,02 (m, 2H).	375	99%

177

2-51		Me		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,87 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 5,33 - 4,97 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,89 - 1,41 (m, 2H).	373	99%
2-52		MeO		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,54 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,93 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,37 - 3,96 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,98 - 1,52 (m, 2H).	389	98%
2-53		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,65 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,15 - 7,85 (m, 1H), 4,63 - 4,29 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,29 - 1,15 (m, 2H), 1,06 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H).	384	99%
2-54		MeO	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,27 - 1,11 (m, 4H).	371	99%
2-55		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,29 - 4,11 (m, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 5H), 1,26 - 1,06 (m, 7H).	432	98%

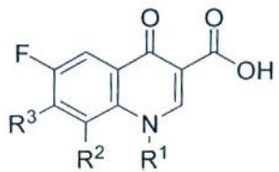
177

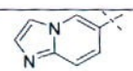
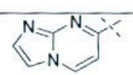
2-56		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,75 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,80 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 5,06 - 4,90 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 10,62 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 9,71 Hz, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,75 Hz, 3H).	381	95%
2-57		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,95 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,37 - 8,33 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,24 - 8,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,14 - 8,10 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 4,42 - 4,36 (tt, *J* = 7,1, 3,7 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,30 - 1,25 (m, 2H), 1,05 - 0,94 (m, 2H).	361	95%
2-58		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,95 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,03 (s, 2H).	370	99%

2-59		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,00 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,86 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,32 (m, 1H), 3,55 - 3,37 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H).	418	98%
2-60		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,55 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,92 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,10 (ddd, *J* = 64,1, 8,4, 5,4 Hz, 1H), 4,32 - 4,06 (m, 1H), 3,58 - 3,37 (m, 5H), 1,93 - 1,51 (m, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).	450	98%

18°

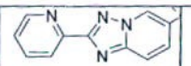
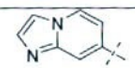
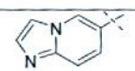
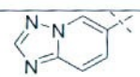
Tabla 3



Compuesto Núm.	R^3 =	R^2 =	R^1 =	RMN	MS (MH^+)	HPLC
3-1		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,59 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,06 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	378	98%
3-2		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,63 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 25,3 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,25 (s, 2H), 1,09 (s, 2H).	379	95%

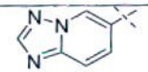
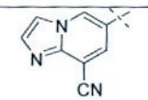
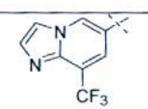
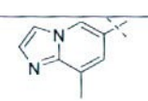
780

181

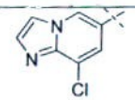
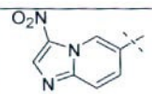
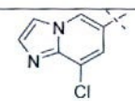
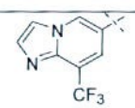
3-3		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,17 (s, 2H).	456	98%
3-4		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 9,05 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,11 (s, 2H).	378	97%
3-5		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 1H), 9,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 8,09 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,25 (s, 4H).	394	95%
3-6		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,30 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,04 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,09 (s, 2H).	379	97%

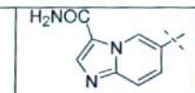
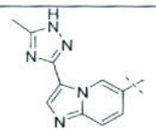
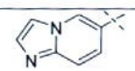
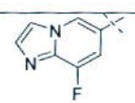
181

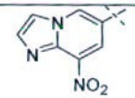
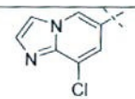
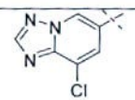
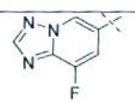
182

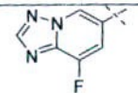
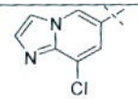
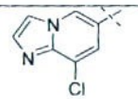
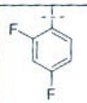
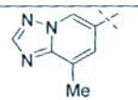
3-7		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,61 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 5,2 Hz, 4H).	395	98%
3-8		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,60 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,43 (tt, *J* = 7,1, 3,7 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	379	98%
3-9		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,60 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 2,70 (d, *J* = 21,5 Hz, 3H), 1,27 (t, *J* = 9,8 Hz, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 2H).	446	97%
3-10		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,62 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,08 (s, 2H).	392	98%

182

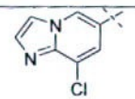
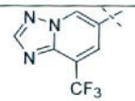
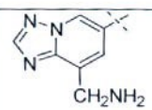
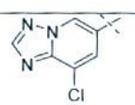
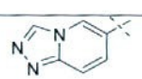
3-11		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,61 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,42 (tt, *J* = 7,2, 3,8 Hz, 1H), 2,70 (d, *J* = 20,2 Hz, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H).	412	99%
3-12		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,40 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,12 (s, 2H).	423	96%
3-13		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,60 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 1H), 3,51 (d, *J* = 13,2 Hz, 3H), 1,25 - 1,14 (m, 4H).	428	100%
3-14		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,59 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,25 (dt, *J* = 11,0, 5,7 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 12,8 Hz, 3H), 1,19 (m, 4H).	462	98%

3-15		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,10 (s, 2H).	421	98%
3-16		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,87 - 13,95 (m, 2H), 9,60 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,05 (t, *J* = 9,5 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 2,71 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,11 (s, 2H).	459	98%
3-17		Cl	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,44 - 13,91 (m, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,43 (m, 1H), 1,23 (m, 2H), 1,16 (s, 2H).	398	98%
3-18		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,62 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,25 (d, 2H), 1,12 - 1,04 (m, 2H).	396	98%

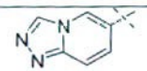
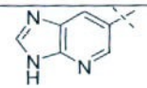
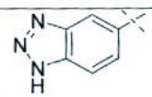
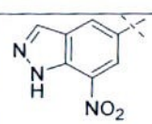
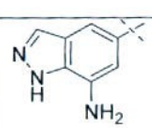
3-19		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,29 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,11 (s, 2H).	423	98%
3-20		Cl	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,88 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,22 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 1H), 1,26 - 1,19 (m, 2H), 1,14 (m, 2H).	432	98%
3-21		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,60 (s, 1H), 9,32 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (tt, *J* = 7,0, 3,6 Hz, 1H), 2,70 (d, *J* = 17,8 Hz, 3H), 1,30 - 1,20 (m, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 2H).	413	98%
3-22		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,57 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,29 - 1,22 (m, 2H), 1,10 (s, 2H).	397	99%

3-23		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,57 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 1,20 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H).	413	95%
3-24		OMe		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,47 (s, 1H), 8,89 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,31 - 4,93 (dtd, *J* = 64,0, 5,5, 3,3 Hz, 1H), 4,26 - 4,12 (dt, *J* = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 1,93 - 1,49 (m, 2H).	446	98%
3-25		Me		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14,07 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 11,6, 4,8 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 1,72 (s, 3H).	484	98%
3-26		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	393	98%

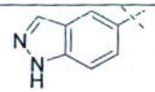
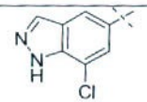
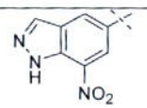
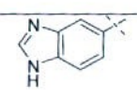
187

3-27		Me		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,48 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 64,5 Hz, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,83 - 1,68 (m, 1H), 1,62 (m, 1H).	430	98%
3-28		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,59 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,50 - 4,37 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,24 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 1,12 (s, 2H).	447	98%
3-29		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	408	95%
3-30		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,58 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 1,20 (d, *J* = 5,4 Hz, 4H).	429	96%
3-31		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,43 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,14 - 8,01 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,30 (s, 2H), 1,14 (s, 2H).	379	88%

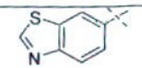
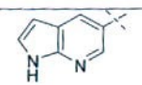
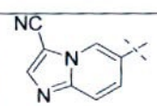
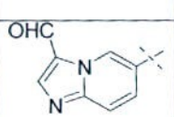
187

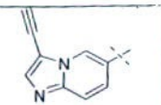
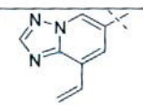
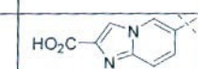
3-32		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,42 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,57 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 1,18 (s, 4H).	395	95%
3-33		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,98 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,29 (s, 2H), 1,07 (s, 2H).	379	99%
3-34		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,02 – 14,73 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,54 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 1,33 (s, 2H), 1,18 (s, 2H).	379	95%
3-35		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,68 (s, 1H), 14,19 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,12 (m, 2H).	423	98%
3-36		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,87 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 2,70 (s, 2H), 1,30 (s, 2H), 1,12 (s, 2H).	393	98%

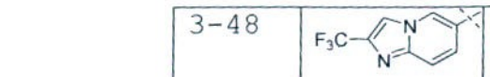
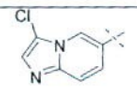
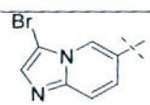
189

3-37		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,83 (s, 1H), 13,45 (b, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,14 (s, 2H).	378	92%
3-38		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 1H), 13,83 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,46 - 4,34 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	412	98%
3-39		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,74 (s, 1H), 14,27 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 10,6 Hz, 3H), 8,07 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,26 (s, 4H).	439	95%
3-40		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,77 (s, 1H), 13,23 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,61 (s, 2H), 1,25 (s, 2H), 1,09 (s, 2H).	378	98%

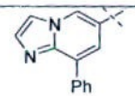
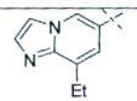
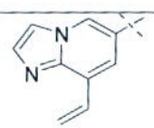
189

3-41		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	395	95%
3-42		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,77 (s, 1H), 11,96 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	378	98%
3-43		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,76 - 14,48 (s, 1H), 8,97 - 8,90 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 8,63 - 8,55 (s, 1H), 8,07 - 7,97 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,69 - 7,58 (m, 1H), 4,48 - 4,39 (s, 2H), 2,73 - 2,65 (s, 3H), 1,27 - 1,20 (m, 2H), 1,14 - 1,06 (s, 2H).	403	95%
3-44		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,02 - 9,98 (s, 1H), 9,48 - 9,43 (s, 1H), 8,95 - 8,90 (s, 1H), 8,67 - 8,62 (s, 1H), 8,12 - 8,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,07 - 8,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (dd, *J* = 9,4, 1,7 Hz, 1H), 4,48 - 4,36 (s, 1H), 2,72 - 2,67 (s, 3H), 1,25 - 1,21 (t, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,14 - 1,06 (m, 2H).	406	90%

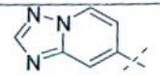
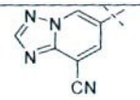
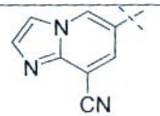
3-45		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,93 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 - 8,05 (dd, *J* = 9,2, 1,0 Hz, 1H), 8,05 - 8,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (dd, *J* = 9,3, 1,7 Hz, 1H), 5,35 - 5,16 (s, 1H), 4,53 - 4,33 (m, 1H), 2,75 - 2,64 (s, 3H), 1,28 - 1,20 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H).	402	98%
3-46		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 - 14,56 (s, 1H), 9,23 - 9,15 (m, 1H), 8,99 - 8,89 (s, 1H), 8,72 - 8,65 (s, 1H), 8,08 - 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84 - 7,77 (s, 1H), 7,16 - 7,04 (m, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 1H), 5,82 - 5,69 (dd, *J* = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 4,49 - 4,36 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,75 - 2,68 (s, 3H), 1,33 - 1,19 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,16 - 1,03 (s, 2H).	405	97%
3-47		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,76 - 14,48 (s, 1H), 8,96 - 8,91 (s, 4H), 8,86 - 8,79 (s, 4H), 8,64 - 8,56 (d, *J* = 2,3 Hz, 4H), 8,06 - 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 7,86 - 7,79 (d, *J* = 9,4 Hz, 4H), 7,52 - 7,43 (s, 3H), 4,48 - 4,37 (s, 1H), 2,74 - 2,67 (s, 12H), 1,29 - 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 9H), 1,11 - 1,01 (t, *J* = 3,0 Hz, 6H).	422	96%

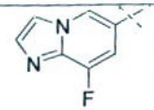
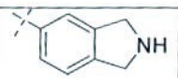
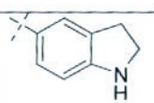
3-48		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,76 - 14,48 (s, 1H), 8,95 - 8,89 (s, 1H), 8,84 - 8,78 (s, 1H), 8,63 - 8,58 (s, 1H), 8,05 - 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,84 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,40 (s, 1H), 2,73 - 2,68 (s, 3H), 1,27 - 1,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,12 - 1,02 (s, 2H).	446	90%
3-49		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,06 - 7,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,99 - 7,95 (s, 1H), 7,94 - 7,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (dd, *J* = 9,3, 1,6 Hz, 1H), 4,52 - 4,32 (m, 1H), 2,77 - 2,61 (s, 3H), 1,33 - 1,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,19 - 1,05 (t, *J* = 3,3 Hz, 2H).	412	98%
3-50		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,06 - 8,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,00 - 7,96 (s, 1H), 7,92 - 7,86 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,55 - 4,26 (m, 1H), 2,81 - 2,60 (s, 3H), 1,37 - 1,21 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 2H).	456, 458	97%

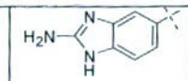
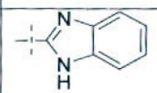
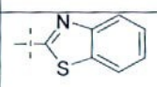
193

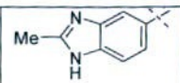
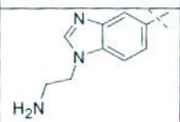
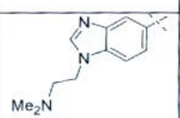
3-51		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 - 14,62 (s, 1H), 8,96 - 8,88 (s, 1H), 8,83 - 8,75 (s, 1H), 8,25 - 8,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 8,15 - 8,07 (s, 1H), 8,07 - 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,71 (s, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 4H), 4,50 - 4,33 (s, 1H), 2,82 - 2,71 (s, 3H), 1,31 - 1,22 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,15 - 1,04 (s, 2H).	454	99%
3-52		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 - 14,60 (s, 1H), 8,95 - 8,88 (s, 1H), 8,73 - 8,65 (s, 1H), 8,10 - 7,96 (m, 2H), 7,74 - 7,68 (s, 1H), 7,40 - 7,32 (s, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 6,96 - 6,83 (m, 1H), 5,70 - 5,60 (dd, *J* = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,78 - 2,69 (s, 3H), 1,31 - 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,14 - 1,01 (s, 2H).	405	93%
3-53		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 - 14,60 (s, 1H), 8,95 - 8,88 (s, 1H), 8,73 - 8,65 (s, 1H), 8,10 - 7,96 (m, 2H), 7,74 - 7,68 (s, 1H), 7,40 - 7,32 (s, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 6,96 - 6,83 (m, 1H), 5,70 - 5,60 (dd, *J* = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,78 - 2,69 (s, 3H), 1,31 - 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,14 - 1,01 (s, 2H).	403	95%

193

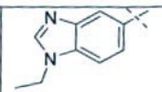
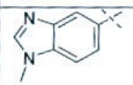
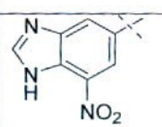
3-54		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,76 - 14,39 (s, 1H), 9,20 - 9,07 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,95 - 8,90 (s, 1H), 8,67 - 8,60 (s, 1H), 8,08 - 8,00 (m, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 4,47 - 4,36 (s, 1H), 2,75 - 2,61 (s, 3H), 1,30 - 1,19 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (q, *J* = 3,8, 3,1 Hz, 2H).	379	98%
3-55		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,76 - 14,36 (s, 1H), 9,68 - 9,65 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,95 - 8,92 (s, 1H), 8,84 - 8,81 (s, 1H), 8,63 - 8,59 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,06 - 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,46 - 4,39 (s, 1H), 2,76 - 2,69 (s, 3H), 1,30 - 1,20 (m, 2H), 1,14 - 1,05 (s, 2H).	404	98%
3-56		OMe		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 - 14,06 (s, 1H), 9,21 - 9,18 (m, 1H), 8,87 - 8,83 (d, *J* = 1,86 Hz, 1H), 8,32 - 8,27 (d, *J* = 1,33 Hz, 1H), 8,20 - 8,16 (s, 1H), 8,04 - 7,97 (d, *J* = 9,06 Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (d, *J* = 1,20 Hz, 1H), 5,31 - 4,87 (m, 1H), 4,32 - 4,12 (m, 1H), 3,67 - 3,47 (s, 3H), 1,95 - 1,56 (m, 2H).	437	98%

3-57		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,61 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,46 - 4,08 (m, 1H), 3,51 (d, *J* = 10,5 Hz, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 4H).	412	90%
3-58		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,83 - 14,57 (s, 1H), 9,82 - 9,48 (s, 2H), 9,01 - 8,84 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,05 - 7,90 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (s, 1H), 7,45 - 7,36 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,72 - 4,50 (s, 4H), 4,47 - 4,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,64 - 2,53 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 1,31 - 1,14 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,14 - 0,96 (s, 2H).	379	95%
3-59		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,95 - 8,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98 - 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (s, 1H), 7,14 - 7,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,97 - 6,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 4,45 - 4,29 (dp, *J* = 9,2, 4,7, 3,9 Hz, 1H), 3,16 - 2,99 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,65 - 2,56 (s, 3H), 1,28 - 1,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,12 - 0,97 (m, 2H).	379	99%

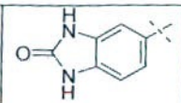
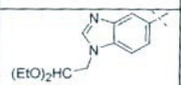
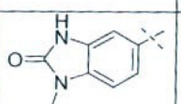
3-60		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,01 - 14,39 (m, 1H), 12,95 - 12,53 (s, 2H), 9,03 - 8,82 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,73 - 8,47 (s, 2H), 8,10 - 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,44 (m, 1H), 4,51 - 4,23 (m, 1H), 7,44 - 7,31 (s, 1H), 7,31 - 7,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,65 - 2,55 (s, 3H), 1,30 - 1,16 (m, 2H), 1,16 - 0,96 (s, 2H).	393	90%
3-61		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,17 - 9,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,30 - 8,15 (m, 1H), 7,94 - 7,80 (m, 2H), 7,65 - 7,49 (dt, *J* = 7,5, 3,3 Hz, 2H), 4,47 - 4,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,96 - 2,81 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 1,43 - 1,27 (dd, *J* = 10,8, 4,5 Hz, 2H), 1,21 - 1,05 (s, 2H).	378	100%
3-62		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,63 - 14,42 (s, 1H), 8,99 - 8,89 (s, 1H), 8,33 - 8,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,25 - 8,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,14 - 8,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,56 (dt, *J* = 22,8, 7,4 Hz, 2H), 4,51 - 4,31 (s, 1H), 2,85 - 2,70 (s, 3H), 1,30 - 1,20 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,13 - 0,97 (s, 2H).	395	100%

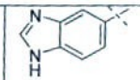
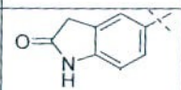
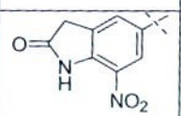
3-63		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,01 – 14,28 (s, 2H), 9,04 – 8,82 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,05 – 7,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,98 – 7,92 (dd, *J* = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 7,90 – 7,83 (s, 1H), 7,56 – 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,46 – 4,34 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,87 – 2,78 (t, *J* = 2,1 Hz, 3H), 2,64 – 2,55 (s, 3H), 1,29 – 1,16 (m, 2H), 1,16 – 1,03 (s, 2H).	392	100%
3-64		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,01 – 14,28 (s, 2H), 9,04 – 8,82 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,05 – 7,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,98 – 7,92 (dd, *J* = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 7,90 – 7,83 (s, 1H), 7,56 – 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,46 – 4,34 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,87 – 2,78 (t, *J* = 2,1 Hz, 3H), 2,64 – 2,55 (m, 6H), 1,29 – 1,16 (m, 2H), 1,16 – 1,03 (s, 2H).	421	100%
3-65		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,05 – 14,35 (m, 1H), 10,46 – 9,91 (m, 1H), 9,02 – 8,80 (s, 1H), 8,80 – 8,47 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 8,12 – 7,64 (m, 3H), 7,44 – 7,25 (dd, *J* = 23,7, 8,0 Hz, 1H), 4,84 – 4,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,49 – 4,32 (s, 1H), 3,01 – 2,77 (d, *J* = 17,9 Hz, 6H), 1,37 – 1,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,17 – 0,86 (s, 2H).	449	96%

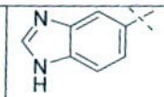
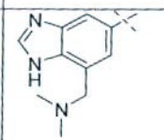
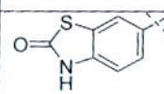
198

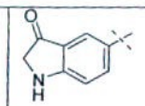
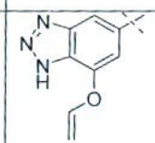
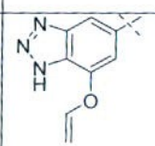
3-66		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,97 - 14,24 (s, 2H), 9,14 - 8,97 (m, 2H), 8,98 - 8,88 (s, 2H), 8,07 - 7,89 (dd, *J* = 24,1, 8,9 Hz, 6H), 7,86 - 7,79 (s, 1H), 7,52 - 7,37 (t, *J* = 9,6 Hz, 3H), 4,57 - 4,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 5H), 2,66 - 2,55 (s, 7H), 1,60 - 1,40 (m, 7H), 1,30 - 1,16 (m, 2H), 1,16 - 0,98 (s, 2H).	406	97%
3-67		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,97 - 14,24 (s, 2H), 9,14 - 8,97 (m, 2H), 8,98 - 8,88 (s, 2H), 8,07 - 7,89 (dd, *J* = 24,1, 8,9 Hz, 6H), 7,86 - 7,79 (s, 1H), 7,52 - 7,37 (t, *J* = 9,6 Hz, 3H), 4,57 - 4,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 5H), 2,66 - 2,55 (s, 3H), 1,60 - 1,40 (m, 7H), 1,30 - 1,16 (m, 2H), 1,16 - 0,98 (s, 2H).	392	100%
3-68		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,95 - 8,91 (s, 1H), 8,65 - 8,59 (s, 1H), 8,31 - 8,25 (s, 1H), 8,23 - 8,17 (s, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 4,48 - 4,35 (s, 1H), 2,68 - 2,61 (s, 3H), 1,30 - 1,22 (s, 2H), 1,16 - 1,06 (s, 2H).	423	97%

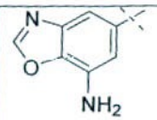
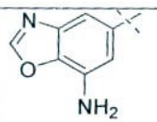
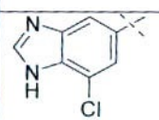
198

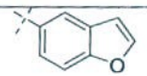
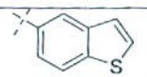
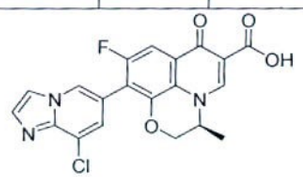
3-69		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,96 - 14,48 (m, 1H), 10,94 - 10,65 (d, *J* = 25,6 Hz, 2H), 9,01 - 8,77 (m, 1H), 8,05 - 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,00 - 6,78 (m, 2H), 4,47 - 4,25 (td, *J* = 6,9, 3,6 Hz, 1H), 2,67 - 2,54 (s, 3H), 1,27 - 1,10 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,14 - 0,88 (s, 2H).	394	94%
3-70		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,02 - 14,18 (s, 1H), 9,00 - 8,67 (m, 2H), 8,12 - 7,68 (m, 3H), 7,49 - 7,25 (dd, *J* = 16,6, 8,2 Hz, 1H), 5,04 - 4,75 (m, 1H), 4,62 - 4,23 (m, 9H), 3,77 - 3,55 (m, 2H), 3,57 - 3,23 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,70 - 2,53 (s, 3H), 1,37 - 1,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,15 - 0,84 (td, *J* = 16,0, 7,8 Hz, 9H).	494	90%
3-71		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,45 - 14,13 (s, 1H), 11,09 - 10,85 (s, 1H), 8,73 - 8,58 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,85 - 7,61 (m, 2H), 7,31 - 7,15 (m, 1H), 7,07 - 6,83 (m, 2H), 4,27 - 4,07 (s, 1H), 3,82 - 3,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 1,27 - 1,08 (m, 2H), 1,08 - 0,86 (s, 2H).	408	93%

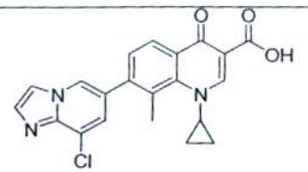
3-72		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,07 - 14,72 (s, 1H), 9,21 - 8,97 (s, 1H), 8,95 - 8,73 (m, 1H), 8,41 - 8,14 (m, 1H), 8,12 - 7,95 (s, 1H), 3,40 - 3,18 (m, 4H), 7,95 - 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,79 - 7,60 (dd, *J* = 8,5, 3,9 Hz, 2H), 4,34 - 4,10 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,30 - 1,02 (s, 4H).	376	95%
3-73		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,85 - 14,61 (s, 1H), 10,68 - 10,51 (s, 1H), 9,04 - 8,78 (m, 1H), 8,01 - 7,81 (m, 1H), 7,36 - 7,11 (m, 2H), 7,11 - 6,87 (dd, *J* = 7,8, 2,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,29 (s, 1H), 3,72 - 3,47 (s, 2H), 1,27 - 1,08 (m, 2H), 1,08 - 0,86 (s, 2H).	393	97%
3-74		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,85 - 14,61 (s, 1H), 10,68 - 10,51 (s, 1H), 9,04 - 8,78 (m, 1H), 8,01 - 7,81 (m, 1H), 7,36 - 7,11 (m, 2H), 7,11 - 6,87 (dd, *J* = 7,8, 2,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,29 (s, 1H), 3,72 - 3,47 (s, 2H), 2,66 - 2,57 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 2,55 - 2,45 (d, *J* = 3,4 Hz, 4H).	424	97%

3-75		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,80 - 14,62 (m, 1H), 8,38 - 8,18 (m, 1H). 8,03 - 7,83 (m, 1H), 8,96 - 8,82 (m, 1H), 7,77 - 7,59 (m, 1H), 7,37 - 7,22 (m, 1H), 4,48 - 4,29 (m, 1H), 3,24 - 3,08 (m, 2H), 3,94 - 3,70 (m, 2H), 1,32 - 1,12 (m, 2H), 1,12 - 0,86 (m, 2H).	394	100%
3-76		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,11 - 14,26 (d, *J* = 53,0 Hz, 1H), 10,22 - 9,45 (m, 1H), 9,01 - 8,84 (m, 1H), 8,77 - 8,58 (s, 1H), 8,09 - 7,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,88 - 7,68 (s, 1H), 7,51 - 7,33 (s, 1H), 4,84 - 4,58 (s, 2H), 4,53 - 4,25 (s, 1H), 2,96 - 2,72 (s, 6H), 2,72 - 2,56 (s, 3H), 1,34 - 1,17 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,17 - 0,93 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H).	435	94%
3-77		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,87 - 14,59 (s, 1H), 12,20 - 12,00 (s, 1H), 9,01 - 8,79 (s, 1H), 8,09 - 7,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,59 (s, 1H), 7,39 - 7,20 (m, 2H), 4,48 - 4,31 (s, 1H), 2,72 - 2,56 (s, 3H), 1,36 - 1,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,12 - 0,79 (s, 2H).	411	98%

3-78		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,85 - 14,61 (s, 1H), 10,68 - 10,51 (s, 1H), 9,04 - 8,78 (m, 1H), 8,01 - 7,81 (m, 1H), 7,36 - 7,11 (m, 2H), 7,11 - 6,87 (dd, *J* = 7,8, 2,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,29 (s, 1H), 3,72 - 3,47 (s, 2H), 1,27 - 1,08 (m, 2H), 1,08 - 0,86 (s, 2H).	393	95%
3-79		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,82 - 14,60 (s, 1H), 11,50 - 11,28 (s, 1H), 8,99 - 8,81 (s, 1H), 8,09 - 7,90 (m, 2H), 7,66 - 7,53 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,91 - 6,78 (s, 1H), 6,17 - 5,99 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 5,38 - 5,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,31 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 3,61 - 3,41 (s, 1H), 2,71 - 2,56 (s, 3H), 1,32 - 1,16 (s, 2H), 1,14 - 0,97 (s, 2H).	421	97%
3-80		MeO	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,82 - 14,60 (s, 1H), 11,50 - 11,28 (s, 1H), 8,99 - 8,81 (s, 1H), 8,09 - 7,90 (m, 2H), 7,66 - 7,53 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,91 - 6,78 (s, 1H), 6,17 - 5,99 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 5,38 - 5,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,31 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 3,61 - 3,41 (s, 1H), 2,71 - 2,56 (s, 3H), 1,14 - 0,97 (s, 4H).	437	90%

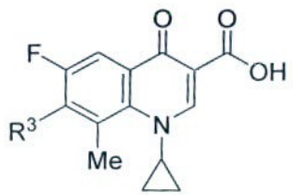
3-81		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,85 - 14,61 (s, 1H), 10,95 - 10,69 (s, 1H), 9,06 - 8,79 (s, 2H), 8,05 - 7,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,09 (s, 1H), 6,85 - 6,63 (s, 1H), 4,46 - 4,29 (tt, *J* = 7,4, 4,0 Hz, 1H), 2,72 - 2,54 (s, 3H), 1,32 - 1,14 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,14 - 0,97 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H).	394	94%
3-82		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,89 - 14,50 (s, 2H), 11,09 - 10,63 (s, 1H), 9,21 - 8,97 (s, 1H), 8,97 - 8,73 (s, 1H), 8,07 - 7,85 (m, 1H), 3,48 - 3,31 (m, 5H), 7,42 - 7,26 (m, 1H), 7,04 - 6,87 (m, 1H), 4,31 - 4,13 (p, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,72 - 2,54 (s, 3H), 1,27 - 1,01 (d, *J* = 5,6 Hz, 4H).	410	98%
3-83		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,05 - 14,39 (s, 1H), 13,02 - 12,32 (s, 1H), 8,97 - 8,77 (s, 1H), 8,47 - 8,20 (s, 1H), 7,85 - 7,39 (m, 2H), 7,33 - 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,23 (s, 1H), 2,74 - 2,52 (s, 3H), 1,34 - 1,13 (m, 2H), 1,13 - 0,71 (s, 2H).	428	100%

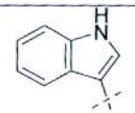
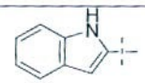
3-84		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 13,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	378	98%
3-85		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,17 (m, 2H), 1,06 (m, 2H).	394	98%
3-86				^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,38 - 14,22 (s, 1H), 9,14 - 9,08 (s, 1H), 9,00 - 8,94 (s, 1H), 8,32 - 8,24 (s, 1H), 7,93 - 7,90 (s, 1H), 7,90 - 7,86 (s, 1H), 7,83 - 7,76 (d, *J* = 9,72 Hz, 1H), 5,07 - 4,96 (d, *J* = 6,74 Hz, 1H), 4,65 - 4,56 (d, *J* = 11,26 Hz, 1H), 4,53 - 4,43 (d, *J* = 9,86 Hz, 1H), 1,54 - 1,46 (d, *J* = 6,76 Hz, 3H).	414	99%

3-87		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,87 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H).	394	99%

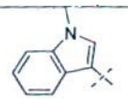
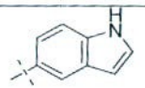
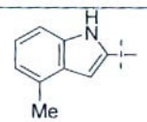
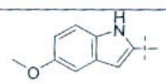
206

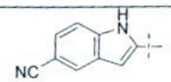
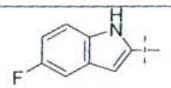
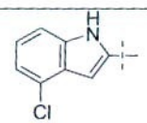
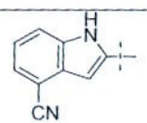
Tabla 4



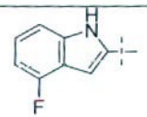
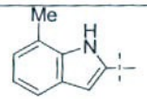
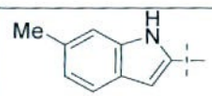
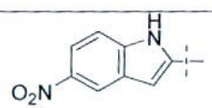
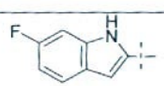
Compuesto Núm.	R^3 =	RMN	MS (MH^+)	HPLC
4-1		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,49 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 6,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,03 (dd, *J* = 12,0, 4,6 Hz, 2H), 0,86 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H).	377	95%
4-2		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	377	100%

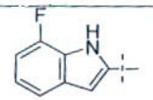
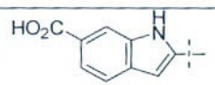
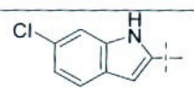
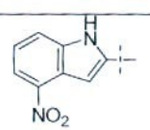
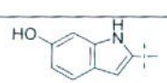
206

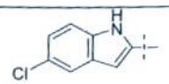
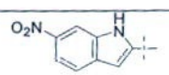
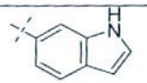
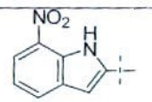
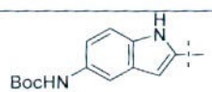
4-3		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,24 (s, 4H).	391	98%
4-4		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,82 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,09 (d, *J* = 18,8 Hz, 2H).	377	87%
4-5		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	391	90%
4-6		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,78 (s, 4H), 2,77 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	407	92,3 %

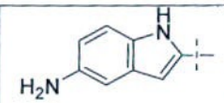
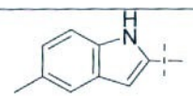
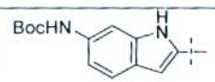
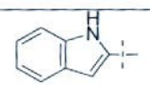
4-9		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,65 (s, 1H), 12,23 (d, *J* = 30,1 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 6,87 (d, *J* = 26,1 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 31,7 Hz, 1H), 2,74 (d, *J* = 19,6 Hz, 3H), 1,24 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	402	92,8 %
4-10		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	395	89,7 %
4-11		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,68 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,19 (q, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	411	97%
4-12		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 1H), 12,30 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,28 (s, 2H), 1,09 (s, 2H).	402	99%

209

4-13		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 11,93 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	395	87%
4-14		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	391	92,7 %
4-15		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,07 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,34 (s, 2H), 1,09 (s, 2H).	391	99%
4-16		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 1H), 12,41 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,26 (s, 2H), 1,08 (s, 2H).	422	100%
4-17		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	395	88%

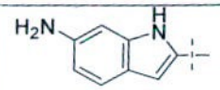
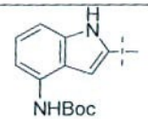
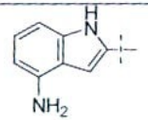
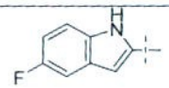
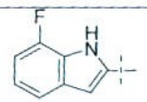
4-18		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,68 (s, 1H), 12,08 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	395	89,1 %
4-19		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,65 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (q, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	421	100%
4-20		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,68 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	411	90%
4-21		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,49 (s, 1H), 12,71 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,27 (s, 2H), 1,08 (s, 2H).	422	97%
4-22		^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,96 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,38 - 1,24 (m, 2H), 1,20 (s, 2H).	393	90%

4-23		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,68 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	411	90%
4-24		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,63 (s, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,25 (s, 2H), 1,08 (s, 2H).	422	90%
4-25		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,82 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,08 (s, 2H).	377	100%
4-26		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 12,37 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,19 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,11 (s, 2H).	422	99%
4-27		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,77 (s, 2H), 1,46 (d, *J* = 29,9 Hz, 9H), 1,25 (s, 2H), 1,06 (s, 2H).	492	100%

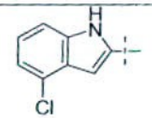
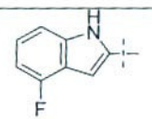
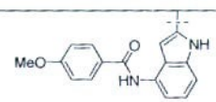
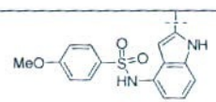
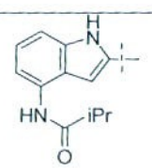
4-28		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 11,94 (s, 1H), 9,97 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,14 - 1,00 (m, 4H).	392	94%
4-29		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 11,94 (s, 1H), 9,97 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,14 - 1,00 (m, 4H).	391	100%
4-30		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,51 (s, 10H), 1,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 1,08 (dd, *J* = 14,0, 6,3 Hz, 2H).	492	97%
4-31		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,31 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,12 (s, 2H).	397	100%

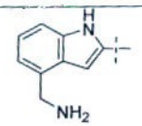
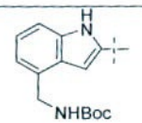
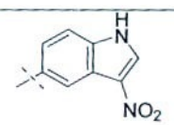
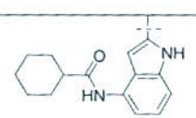
212

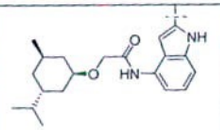
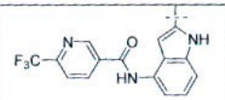
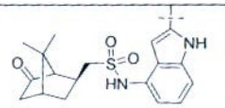
213

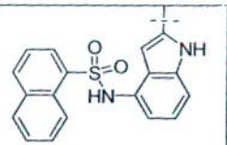
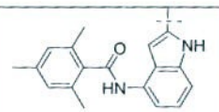
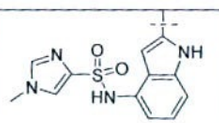
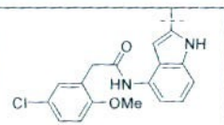
4-32		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 9,35 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,06 (s, 2H).	392	97%
4-33		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,12 (d, *J* = 20,9 Hz, 2H), 5,18 - 4,56 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,07 (s, 2H).	492	91%
4-34		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,03 (m, 2H), 6,88(s, 1H), 6,76 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 2,77(s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,12 (s, 2H).	392	99%
4-35		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,28 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,38 (m, 2H), 7,06 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,12 (s, 2H).	415	91%
4-36		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,28 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 1,24 (s, 2H), 1,13 (s, 2H).	415	95%

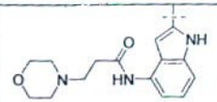
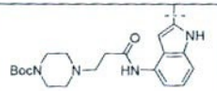
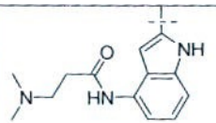
213

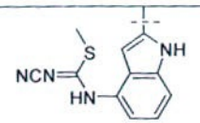
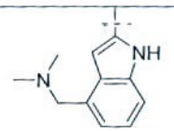
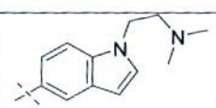
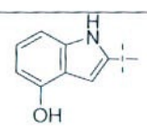
4-37		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,26 (s, 1H), 12,07 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,07 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 1,25 (s, 2H), 1,13 (s, 2H).	431	95%
4-38		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,28 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,93 - 6,81 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 1,24 (s, 2H), 1,13 (s, 2H).	415	87%
4-39		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,02 (s, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,26 (s, 2H), 1,07 (s, 2H).	526	95,6 %
4-40		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 11,62 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,28 - 6,87 (m, 6H), 4,42 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 1,05 (d, *J* = 18,8 Hz, 2H).	562	96%
4-41		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,82 (d, *J* = 25,3 Hz, 3H), 1,12 (d, *J* = 24,4 Hz, 10H).	462	87%

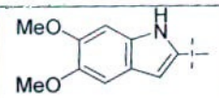
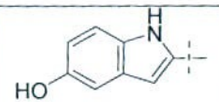
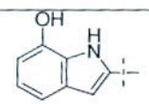
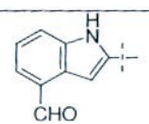
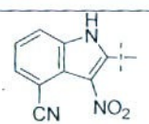
4-42		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,87 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,08 – 7,63 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 6,95 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,29 (s, 2H), 1,06 (s, 2H).	406	97%
4-43		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,78 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,49 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (s, 2H), 1,13 (s, 2H).	506	98%
4-44		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,76 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,10 (s, 2H).	422	100%
4-45		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 2,72 (d, *J* = 18,9 Hz, 3H), 1,89 – 1,77 (m, 5H), 1,65 (s, 1H), 1,45 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 1,35 – 1,16 (m, 6H), 0,97 (s, 2H).	502	89%

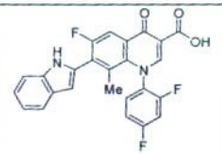
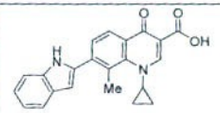
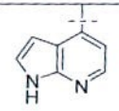
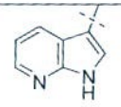
4-46		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 1H), 11,94 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,27 - 4,13 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,59 (d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 1,26 (s, 5H), 1,07 (s, 2H), 0,85 (dd, *J* = 54,3, 14,6 Hz, 14H).	588	86,3 %
4-47		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,25 (s, 2H), 1,07 (s, 2H).	565	96%
4-48		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,01 (m, 3H), 4,43 (s, 1H), 3,49 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 3,06 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 2,37 (dd, *J* = 27,4, 15,5 Hz, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,91 (d, *J* = 17,7 Hz, 2H), 1,51 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 1,25 (s, 2H), 1,09 (d, *J* = 11,8 Hz, 3H), 0,98 (s, 2H), 0,77 (d, *J* = 22,2 Hz, 3H).	606	88%

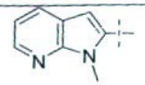
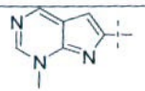
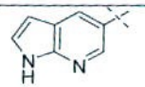
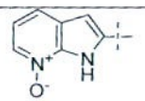
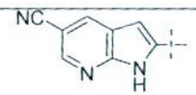
4-49		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 15,6, 8,6 Hz, 2H), 7,97 (s, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,56 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,04 (s, 2H).	582	100%
4-50		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,07 (s, 2H).	538	90%
4-51		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 11,62 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 18,7 Hz, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,08 (s, 2H).	536	99%
4-52		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,02 (dd, *J* = 24,0, 8,3 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 15,5 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	575	96%

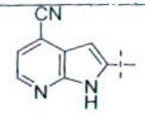
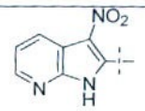
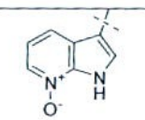
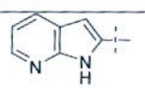
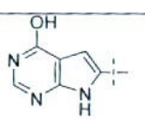
4-53		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,07 (d, *J* = 24,3 Hz, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,69 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,26 (s, 2H), 1,08 (s, 2H).	533	99%
4-54		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H), 1,08 (s, 2H), 0,85 (s, 2H).	632	96%
4-55		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,26 (s, 2H), 1,08 (s, 2H).	491	91%

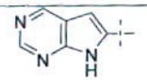
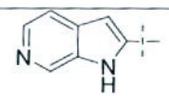
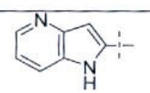
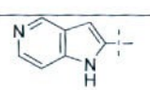
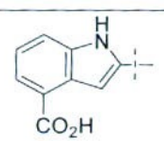
4-56		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 11,87 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,26 (s, 2H), 1,08 (s, 2H).	490	96%
4-57		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,78 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 2,72 (d, *J* = 27,2 Hz, 7H), 2,62 (s, 3H), 1,25 (s, 2H), 1,08 (s, 2H).	M-$(Me)_2N$ 389	100%
4-58		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,79 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,65 (d, *J* = 22,8 Hz, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,08 (s, 2H).	448	100%
4-59		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,76 (s, 1H), 11,62 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,27 (s, 2H), 1,07 (s, 4H).	393	99%

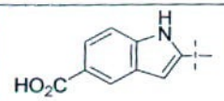
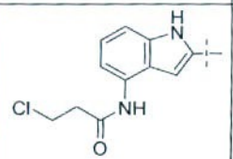
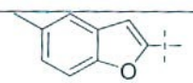
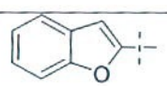
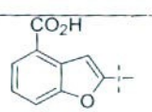
4-60		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,77 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,80 (d, *J* = 13,7 Hz, 7H), 2,78 (s, 3H), 1,26 (s, 2H), 1,06 (s, 2H).	437	99%
4-61		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,74 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,25 (s, 2H), 1,06 (s, 2H).	393	98%
4-62		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,75 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,08 (s, 2H).	393	100%
4-63		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,18 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,27 (s, 2H), 1,09 (s, 2H).	405	85%
4-64		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,55 (s, 1H), 13,88 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 14,5, 7,6 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,08 (s, 2H).	447	89%

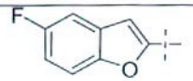
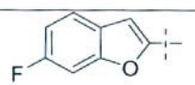
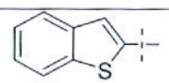
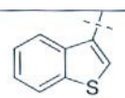
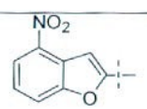
4-65		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,44 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 1,77 (d, *J* = 17,9 Hz, 3H).	449	94,06%
4-66		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,79 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,06 (s, 2H), 0,81 (s, 2H).	359	91,2%
4-67		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,94 (dd, *J* = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,09 - 0,88 (m, 4H).	378	97%
4-68		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,33 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 7,7, 4,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,10 (s, 2H).	378	98%

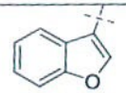
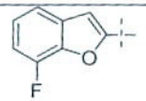
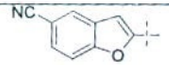
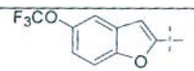
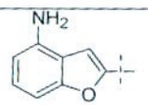
4-69		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1H), 8,39 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,22 (dd, *J* = 8,1, 4,1 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H), 1,09 (s, 4H).	392	98%
4-70		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1H), 8,39 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,21 (dt, *J* = 7,7, 3,7 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,50 - 4,32 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,33 - 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	392	96%
4-71		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 11,96 (s, 1H), 8,92(s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,59 - 4,15 (dm, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,09 (m, 2H).	378	98%
4-72		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 13,15 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,49 - 4,33 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,39 - 1,21 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,15 - 1,01 (m, 2H).	394	98%
4-73		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,63 (s, 1H), 12,94 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,53 - 4,29 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,32 - 1,19 (m, 3H), 1,17 - 0,95 (m, 2H).	403	92%

4-74		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,65 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,53 (s, 7H), 8,04 (d, *J* = 8 Hz,1H), 7,69 (dd, *J* = 4,4, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 6H), 4,58 - 4,31 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,6 Hz, 15H), 1,18 - 1,01 (m, 16H).	403	92%
4-75		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,57(s, 1H), 13,95 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 4,53 - 4,33 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,35 - 1,17 (m, 2H), 1,15 - 1,01 (m, 2H).	423	86%
4-76		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,25 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,54 - 4,44 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,26 - 1,06 (m, 2H).	394	98%
4-77		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,56 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,38 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,0, 4,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,57 - 4,33 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,35 - 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,15 - 1,01 (s, 2H).	378	98%
4-78		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,65 (s, 1H), 12,47 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 8,91(s, 1H), 7,95 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,51 - 4,36 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,17 - 1,01 (m, 2H).	395	95%

4-79		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,57 (s, 1H), 13,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 9,29 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,49 - 4,35 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,13 - 0,99 (s, 2H).	379	98%
4-80		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,167 (s, 1H), 14,59 (s, 1H), 13,80 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 1,29 - 1,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,17 - 0,97 (m, 2H).	378	85%
4-81		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,56 (s, 1H), 13,05 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,51 - 4,36 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,33 - 1,19 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,13 - 1,05 (s, 2H).	378	85%
4-82		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,88 (s, 1H), 14,57 (s, 1H), 13,46 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,21 - 7,93 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,53 - 4,29 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,35 - 1,17 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,19 - 1,03 (s, 2H).	378	98%
4-83			421	90%

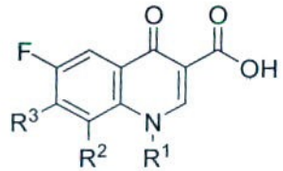
4-84			421	98%
4-85			482	93%
4-86		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,60 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,08 (s, 2H), 1,06 (m, 4H).	392	95%
4-87		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,57 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,56 - 7,22 (m, 3H), 4,57 - 4,32 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,06 (m, 2H).	378	98%
4-88		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,50 (s, 1H), 13,22 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,10 - 7,80 (m, 2H), 7,74 - 7,58 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,30 - 1,12 (m, 2H), 1,00 (m, 2H).	422	98%

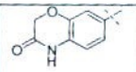
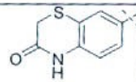
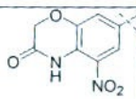
4-89		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,56 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,8, 3,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,05 (s, 2H).	396	98%
4-90		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,30 - 1,09 (m, 3H), 0,96 (s, 2H).	396	98%
4-91		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,57 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,35 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,17 (m, 2H), 1,00 (m, 2H).	394	96%
4-92		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,65 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 4,32 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,03 (m, 4H).	394	98%
4-93		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,51 (s, 1H), 8,92 (ss, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (t, *J* = 13,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,26 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,10 (d, *J* = 21,6 Hz, 2H).	423	98%

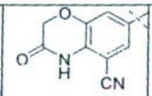
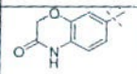
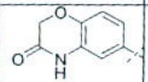
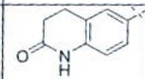
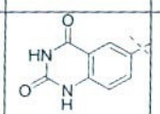
4-94		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,46 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,8, 3,5 Hz, 1H), 7,20-7,11 (m, 3H), 4,43 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,05 (s, 2H).	378	98%
4-95		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,55 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,44 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,34 - 1,19 (m, 2H), 1,06 (s, 2H).	396	96%
4-96		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 1,35 - 1,18 (m, 2H), 1,06 (m, 2H).	403	98%
4-97		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,56 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,95 - 7,77 (m, 2H), 7,53 - 7,33 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,05 (s, 2H).	462	98%
4-98		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,61 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,19 (m, 2H), 0,98 (m, 1H).	393	96%

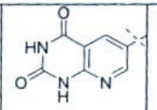
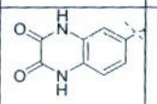
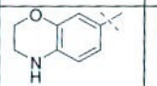
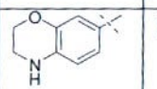
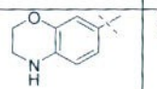
128

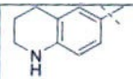
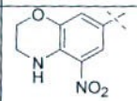
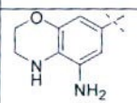
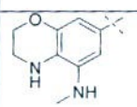
Tabla 5

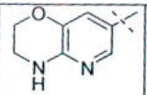
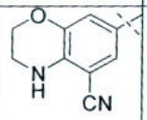
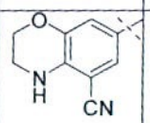
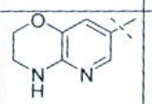
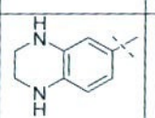


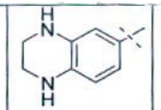
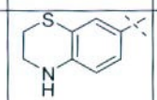
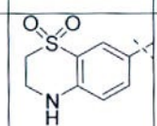
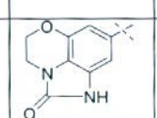
Compuesto Núm.	R^3 =	R^2 =	R^1 =	RMN	MS (MH^+)	HPLC
5-1		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 7,13 - 6,90 (m, 3H), 4,67 (s, 2H), 4,38 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 5,80 Hz, 2H), 1,04 (s, 2H).	409	97%
5-2		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,17 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,14 Hz, 2H), 1,05 (s, 2H).	425	98%
5-3		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,15 (s, 2H).	454	97%

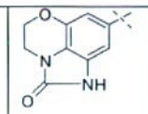
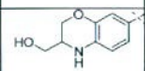
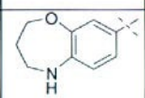
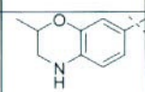
5-4		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 5,26 Hz, 2H), 1,06 (s, 2H).	434	98%
5-5		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 26,18 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 1,15 (s, 4H).	425	98%
5-6		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,75 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,58 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,15 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,04 (s, 2H).	409	98%
5-9		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,74 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,23 (s, 2H), 1,04 (s, 2H).	407	85%
5-10		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,50 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,10 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,11 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,49 (d, *J* = 87,04 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,08 (s, 3H).	422	98%

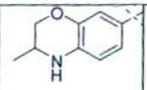
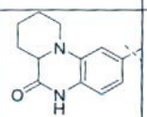
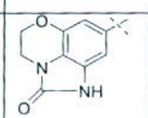
5-11		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 11,96 (s, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,65 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 2,61 (d, *J* = 29,62 Hz, 3H), 1,24 (d, *J* = 5,11 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	423	99%
5-12		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 12,44 - 11,74 (m, 2H), 8,91 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,01 Hz, 1H), 7,53 - 7,03 (m, 3H), 4,39 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,20 (d, *J* = 26,27 Hz, 3H), 1,05 (s, 2H).	422	96%
5-13		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,83 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,70 (s, 3H), 4,27 (d, *J* = 77,51 Hz, 4H), 2,60 (d, *J* = 25,07 Hz, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,02 (s, 2H).	395	98%
5-14		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,78 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,18 Hz, 1H), 6,92 - 6,81 (m, 2H), 6,70 (d, *J* = 7,26 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 22,26 Hz, 1H), 4,16 (s, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,50 (s, 7H).	411	96%
5-15		8-N	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,55 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 11,38 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,31 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,26 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,73 (s, 1H), 1,15 - 0,91 (m, 5H).	382	94%

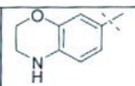
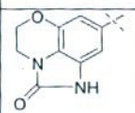
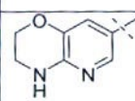
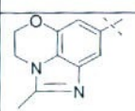
5-16		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,90 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,06 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,81 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 7,73 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,30 (s, 2H), 1,08 (s, 2H).	393	94%
5-17		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,81 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 5,67 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	440	97%
5-18		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,74 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 5,42 Hz, 3H), 1,03 (s, 2H).	424	97%
5-19		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,10 (s, 2H), 2,65 (d, *J* = 16,81 Hz, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,03 (s, 2H).	424	97%

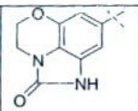
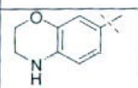
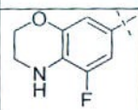
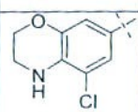
5-20		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,97 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,26 Hz, 1H), 7,85 - 7,65 (m, 2H), 7,64 - 7,40 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,32 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 5,75 Hz, 2H), 1,11 (s, 2H).	396	98%
5-21		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 23,76 Hz, 1H), 7,87 (t, *J* = 19,93 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,29 Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,07 (d, *J* = 23,80 Hz, 2H).	420	95%
5-22		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,24 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 10,63 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,00 (dd, *J* = 7,56, 15,22 Hz, 1H), 1,21 (d, *J* = 14,05 Hz, 4H).	436	98%
5-24		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,77 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,25 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 1,32 - 1,05 (m, 8H).	412	96%
5-25		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,82 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,98 (t, *J* = 12,31 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,60 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,89 Hz, 2H), 4,44 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,28 (s, 2H), 1,12 (s, 2H).	394	98%

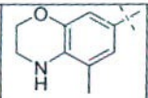
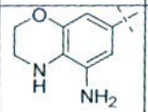
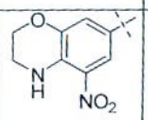
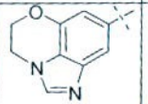
5-26		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,63 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,82 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,41 Hz, 3H), 4,29 (s, 1H), 1,23 (s, 4H).	410	98%
5-27		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,75 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 10,17 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,04 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 5,29 Hz, 2H), 1,10 (s, 2H).	411	98%
5-28		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,74 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,48 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,57 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,45 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,06 (s, 2H).	443	98%
5-29		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,65 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,16 (s, 2H), 1,00 (s, 2H).	436	98%

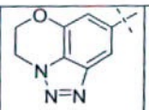
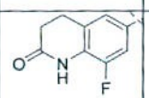
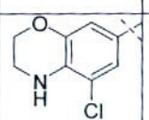
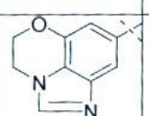
5-30		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 14,51 Hz, 2H), 4,45 (t, *J* = 4,51 Hz, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 3,96 (t, *J* = 4,53 Hz, 2H), 1,17 (d, *J* = 7,20 Hz, 4H).	452	99%
5-31		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,62 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 7,23, 14,68 Hz, 3H), 4,43 (s, 1H), 4,23 (d, *J* = 10,57 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 10,42 Hz, 1H), 3,60 - 3,41 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 5,98 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	425	99%
5-32		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,04 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,02 (s, 2H), 1,30 (s, 2H), 1,10 (s, 2H).	409	99%
5-33		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,76 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,81 Hz, 1H), 6,59 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,27 (d, *J* = 11,94 Hz, 1H), 2,96 - 2,79 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,18 (t, *J* = 8,54 Hz, 3H), 1,12 (d, *J* = 5,48 Hz, 2H), 0,91 (s, 2H).	409	98%

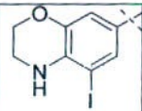
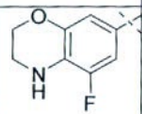
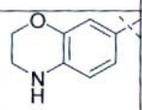
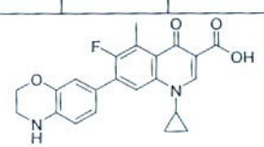
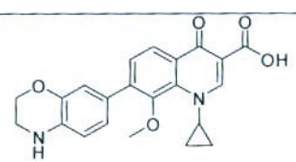
5-34		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,62 Hz, 1H), 6,54 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,03 (d, *J* = 10,38 Hz, 2H), 3,52 (t, *J* = 8,97 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,07 (d, *J* = 5,70 Hz, 2H), 0,96 (d, *J* = 4,88 Hz, 3H), 0,86 (s, 2H).	409	98%
5-35		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,57 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,73 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 52,24 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,76 (d, *J* = 12,76 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,58 - 1,37 (m, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,52 Hz, 2H), 1,06 (s, 2H).	462	98%
5-36		Cl	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,92 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 22,18 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 10,90 Hz, 2H), 4,52 - 4,28 (m, 3H), 4,01 - 3,82 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 10,03 Hz, 2H), 1,12 (d, *J* = 3,28 Hz, 2H).	456	97%

5-37		8-Me		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,85 (d, *J* = 3,12 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,88 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 5,48 Hz, 3H), 5,23 (d, *J* = 3,10 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 2,78 Hz, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (ddd, *J* = 8,97, 14,93, 17,91 Hz, 1H), 1,62 - 1,45 (m, 1H).	413	98%
5-38		8-Me		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,44 (d, *J* = 137,56 Hz, 2H), 10,82 (d, *J* = 68,59 Hz, 1H), 8,85 (t, *J* = 9,38 Hz, 1H), 7,93 (t, *J* = 10,51 Hz, 1H), 6,56 (t, *J* = 40,40 Hz, 2H), 4,44 (d, *J* = 4,54 Hz, 3H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,64 (m, 2H).	454	98%
5-39		Cl	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,56 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,34 Hz, 2H), 1,11 (s, 2H).	416	98%
5-40		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,68 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,68 (d, *J* = 4,53 Hz, 2H), 4,58 (d, *J* = 4,64 Hz, 2H), 4,40 (dd, *J* = 3,32, 6,77 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,14 Hz, 2H), 1,10 (s, 2H).	434	98%

5-41		8-OMe		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,59 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 14,28 Hz, 2H), 5,08 (d, *J* = 64,31 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 1,80 (d, *J* = 26,47 Hz, 1H), 1,65 (dd, *J* = 7,14, 16,55 Hz, 1H).	470	98%
5-42		8-OMe		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,34 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,16 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,14 Hz, 1H), 5,18 - 4,96 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 1,84 - 1,58 (m, 2H).	429	98%
5-43		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,75 - 14,70 (s, 1H), 8,80 - 8,76 (s, 1H), 7,89 - 7,83 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,92 - 6,86 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 6,77 - 6,73 (s, 1H), 6,16 - 6,10 (s, 1H), 4,27 - 4,15 (s, 3H), 3,47 - 3,41 (s, 3H), 3,40 - 3,34 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,20 - 1,09 (dd, *J* = 14,4, 5,5 Hz, 4H).	429	90%
5-44		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,77 - 14,65 (s, 1H), 8,80 - 8,76 (s, 1H), 7,89 - 7,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,09 - 7,03 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,84 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,19 - 6,10 (s, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 3H), 3,48 - 3,39 (s, 5H), 1,20 - 1,09 (ddd, *J* = 10,6, 5,5, 3,0 Hz, 4H).	445	100%

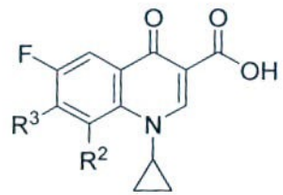
5-45		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,80 - 8,74 (s, 1H), 7,88 - 7,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,81 - 6,71 (dd, *J* = 17,1, 2,1 Hz, 2H), 4,28 - 4,18 (tt, *J* = 7,2, 4,3 Hz, 1H), 4,18 - 4,12 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 5H), 2,16 - 2,10 (s, 3H), 1,20 - 1,08 (m, 4H).	425	100%
5-46		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,79 - 8,75 (s, 1H), 7,87 - 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,55 - 6,49 (s, 1H), 6,43 - 6,39 (s, 1H), 4,27 - 4,18 (s, 1H), 4,16 - 4,10 (t, *J* = 4,3 Hz, 2H), 3,33-3,5 (s, 2H), 2,57 - 2,52 (s, 3H), 1,20 - 1,09 (m, 4H).	426	96%
5-47		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,83 - 14,56 (s, 1H), 8,81 - 8,77 (s, 1H), 8,66 - 8,59 (m, 1H), 7,95 - 7,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,89 - 7,84 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (s, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 3H), 3,67 - 3,60 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 3,52 - 3,44 (s, 3H), 1,20 - 1,12 (td, *J* = 6,5, 5,8, 2,7 Hz, 4H).	456	100%
5-48		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ15,22 - 14,17 (m, 1H), 8,97 - 8,90 (s, 1H), 8,84 - 8,80 (s, 1H), 7,97 - 7,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (s, 1H), 7,07 - 7,02 (s, 1H), 4,69 - 4,57 (s, 4H), 4,28 - 4,18 (p, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,42 - 3,35 (s, 3H), 1,21 - 1,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 4H).	436	100%

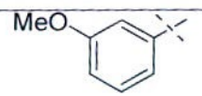
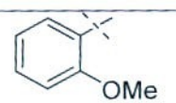
5-49		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 - 14,66 (s, 1H), 8,84 - 8,80 (s, 1H), 7,97 - 7,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,74 (s, 1H), 7,08 - 7,04 (s, 1H), 5,00 - 4,94 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,82 - 4,74 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,27 - 4,18 (p, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,43 - 3,38 (s, 3H), 1,21 - 1,13 (d, *J* = 5,6 Hz, 4H).	437	85%
5-50		OMe	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,21 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 1,31 - 0,94 (m, 4H).	429	90%
5-51		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,48 - 4,30 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,70 - 2,56 (m, 3H), 1,24 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,04 (s, 2H).	429	98%
5-52		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,5 (b, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,63 (s, 4H), 4,39 (mz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	420	98%

5-53		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,04 (s, 2H).	521	97%
5-54		Me	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,00 (m, 2H).	413	97%
5-55		Cl	Ciclopropilo	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,91 - 6,49 (m, 3H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,19 (t, *J* = 15,1 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H).	415	98%
5-56				^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,77 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,00 Hz, 1H), 7,24 - 7,02 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,23 Hz, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 2H), 4,05 - 3,86 (m, 1H), 3,49 - 3,34 (m, 2H), 2,90 (d, *J* = 2,66 Hz, 3H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 1,28 - 1,17 (m, 2H).	395	98%
5-57				^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,13 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,20 - 7,06 (m, 2H), 6,73 (t, *J* = 16,6 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,43 - 0,95 (m, 4H).	393	98%

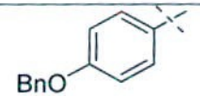
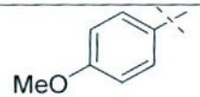
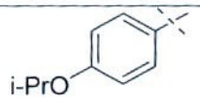
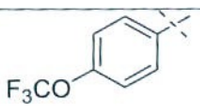
241

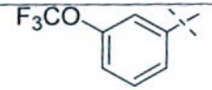
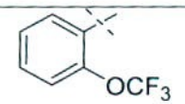
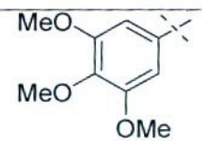
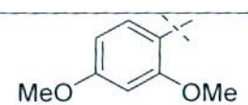
Tabla 6

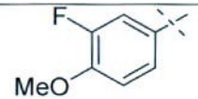
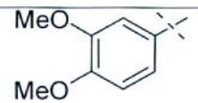
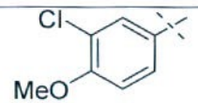
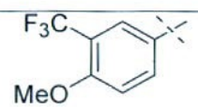
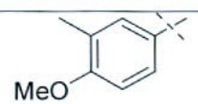


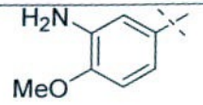
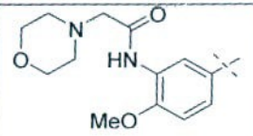
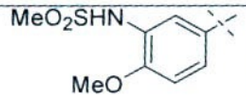
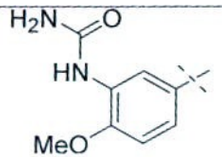
Compuesto Núm.	R^3 =	R^2 =	RMN	MS (MH^+)	HPLC
6-1		Me	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,30 - 4,19 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 0,96 (m, 2H), 0,79 (m, 2H).	368	98%
6-2		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,75 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 15,3, 7,9 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,41 - 1,15 (m, 2H), 1,12 - 0,96 (m, 2H).	482	90%

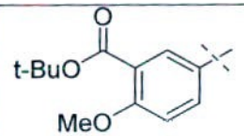
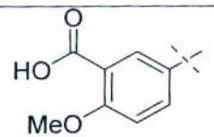
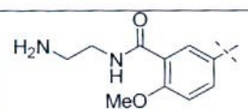
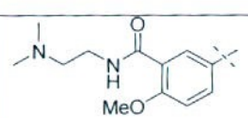
241

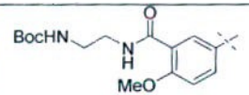
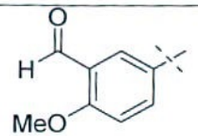
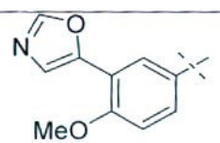
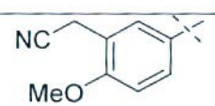
6-3		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,80 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 3H), 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,54 - 4,32 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,11 (s, 2H).	444	99%
6-4		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,76 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,38 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,05 (s, 2H).	368	96%
6-5		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,63 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,71 (dt, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 2,58 (d, *J* = 26,0 Hz, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,23 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,02 (s, 2H).	396	99%
6-6		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,68 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 4H), 4,52 - 4,24 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,15 - 1,01 (m, 2H).	422	99%

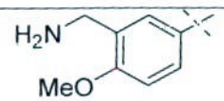
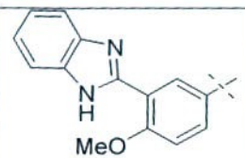
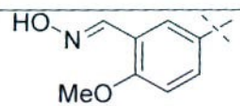
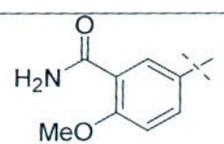
6-7		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 4,52 - 4,20 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	422	99%
6-8		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,48 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 10,9, 9,8, 4,6 Hz, 3H), 4,25 (dt, *J* = 10,7, 3,6 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,06 (dq, *J* = 9,4, 7,1 Hz, 2H), 0,99 - 0,71 (m, 3H).	422	99%
6-9		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,01 (s, 2H).	428	95%
6-10		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,80 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,21 (dd, *J* = 6,7, 4,5 Hz, 2H), 1,02 (dd, *J* = 10,3, 4,5 Hz, 2H).	398	96%

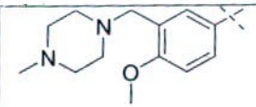
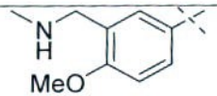
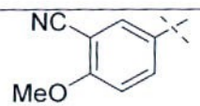
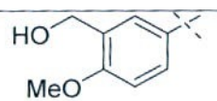
6-11		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,41 - 1,10 (m, 2H), 0,89 (m, 2H).	386	96%
6-12		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,74 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,39 (tt, *J* = 7,1, 3,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	398	99%
6-13		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 18,3, 8,3 Hz, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,06 (s, 2H).	402	99%
6-14		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	436	99%
6-15		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,76 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,23 (m, 2H), 1,07 (m, 2H).	382	99%

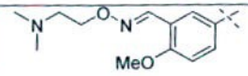
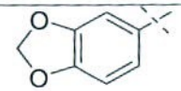
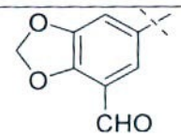
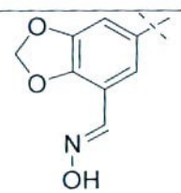
6-16		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,78 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,03 (s, 2H).	383	95%
6-17		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 28,6, 8,1 Hz, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,05 (s, 2H).	510	90%
6-18		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,35 - 1,15 (m, 2H), 1,06 (m, 2H).	461	98%
6-19		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,76 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 14,8 Hz, 2H), 7,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,19 (m, 2H), 1,04 (m, 2H).	426	98%

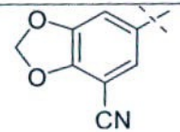
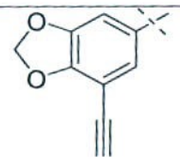
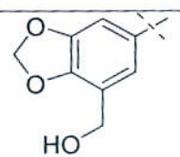
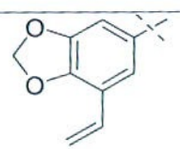
6-20		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,24 (m, 2H), 1,07 (m, 2H).	468	98%
6-21		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,80 (s, 1H), 12,93(s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,30 (m, 2H), 1,13 (m, 2H).	412	98%
6-22		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 3H), 7,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,96 (d, *J* = 24,7 Hz, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,69 - 2,54 (m, 3H), 1,23 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	454	95%
6-24		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,61 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,07 (s, 2H).	482	99%

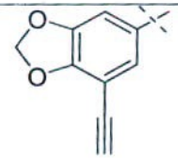
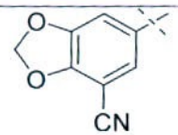
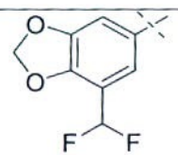
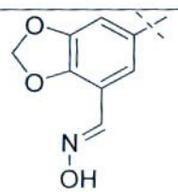
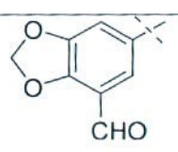
6-25		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,33 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,13 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,24 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	554	95%
6-26		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,72 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,23 (m, 2H), 1,07 (m, 2H).	396	98%
6-27		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,65 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H).	435	90%
6-28		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,94 (s, 5H), 2,62 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,06 (s, 2H).	407	95%

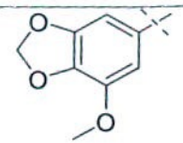
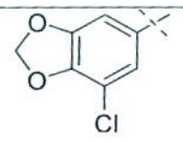
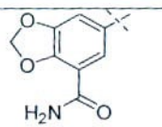
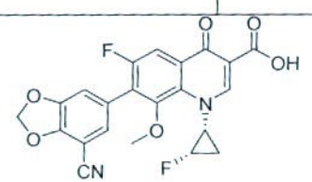
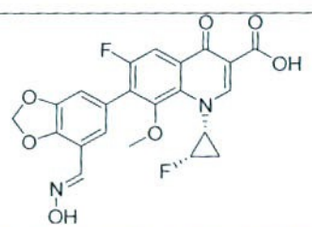
6-29		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,68 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,86 - 7,62 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,07 (s, 2H).	396	95%
6-30		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,35 - 1,15 (m, 2H), 1,09 (s, 2H).	484	85%
6-31		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,74 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,06 (s, 2H).	411	95%
6-32		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,75 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,07 (s, 2H).	411	94%

6-33		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,06 (s, 2H).	480	96%
6-34		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,73 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,05 (s, 2H).	411	86%
6-35		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,07 (s, 2H).	393	95%
6-36		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,78 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,05 (s, 2H).	398	95%

6-37		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,71 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,43 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,80 (d, *J* = 24,7 Hz, 6H), 2,62 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,07 (s, 2H).	482	95%
6-38		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,74(s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,23 (m, 2H), 1,05 (m, 2H).	382	98%
6-39		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,91(s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,45 - 6,21 (s, 2H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 2,74 - 2,56 (s, 3H), 1,33 - 1,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,12 - 0,96 (t, *J* = 3,1 Hz, 2H).	410	98%
6-40		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,02(d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,48 - 4,16 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,35 - 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,12 - 1,01 (m, 2H).	425	98%

6-41		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,64 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,4 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,52 - 4,26 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,35 - 1,15 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,10 - 0,99 (m, 2H).	407	98%
6-42		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,68 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 794 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,57 - 4,46 (s, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,33 - 1,15 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,12 - 0,90 (m, 1H).	406	95%
6-43		OMe	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,13 (s, 2H), 5,31 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,34 - 4,12 (mz, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,33 - 0,99 (m, 4H).	428	97%
6-44		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,73 (dd, *J* = 17,7, 11,3 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 6,00 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,53 - 4,25 (m, 1H), 2,75 - 2,57 (s, 3H), 1,32 - 1,17 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,11 - 0,89 (s, 2H).	408	95%

6-45		OMe	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 8,80(s, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,23 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,34 - 4,14 (m, 1H), 3,47 - 3,42 (s, 3H), 1,31 - 0,96 (m, 4H).	422	98%
6-46		OMe	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,62 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,44(s, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,39 - 4,04 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,26 - 1,06 (m, 4H).	423	98%
6-47		OMe	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,65 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19(s, 11H), 7,17(t, *J* = 56 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,33 - 4,17 (m, 1H), 3,45(s, 3H), 1,29 - 0,97 (m, 4H).	448	92%
6-48		OMe	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,33 - 4,13 (m, 1H), 3,449 (s, 3H), 1,37 - 0,87 (m, 4H).	441	98%
6-49		OMe	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,66 (s, 1H), 10,12 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,33 - 4,17 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,32 - 0,97 (m, 4H).	426	98%

6-50		OMe	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,68 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,83 - 6,80 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,80 - 6,76 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,34 - 4,12 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,26 - 1,02 (m, 4H).	428	98%
6-51		OMe	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 - 14,61 (s, 1H), 8,84 - 8,78 (s, 1H), 7,96 - 7,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,14(s, 1H), 7,13(s, 1H), 6,33 - 6,22 (s, 2H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,20 - 1,11 (m, 4H).	432	95%
6-52		OMe	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,17 (m, 4H).	441	85%
6-53			^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,49 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,18(m, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,82-1,63 (m, 4H).	441	98%
6-54			^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,50 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,18(m, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,82-1,63 (m, 4H).	459	95%

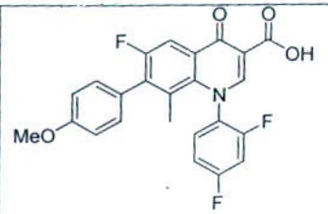
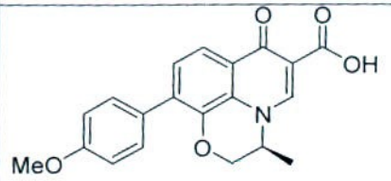
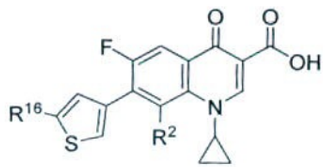
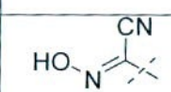
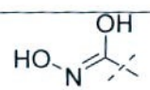
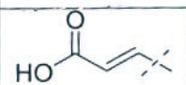
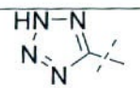
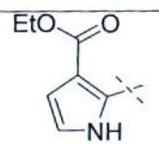
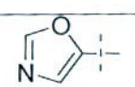
6-55		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,47 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,00 - 7,87 (m, 1H), 7,66 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H).	440	99%
6-56		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,44 - 15,10 (s, 1H), 9,12 - 8,99 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,03 - 7,92 (dt, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,56 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 3H), 7,16 - 6,98 (m, 2H), 5,03 - 4,89 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,60 - 4,47 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,44 - 4,33 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,86 - 3,75 (t, *J* = 1,7 Hz, 3H), 1,53 - 1,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).	352	99%

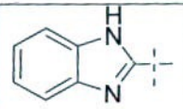
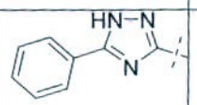
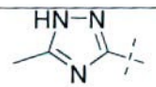
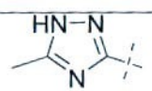
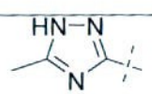
Tabla 7



Compuesto Núm.	R^{16} =	R^2 =	RMN	MS (MH^+)	HPLC
7-1	H	Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,74 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,03 (s, 2H).	344	100%
7-2		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 1H), 9,37 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,43 (s, 3H), 3,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 5H), 1,03 (s, 2H).	401	95%
7-3		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 13,87 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,06 (s, 2H).	412	100%

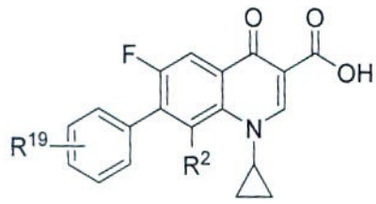
7-4	CH_2CN	Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,75 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,22 (s, 1H). 5,76(s, 2H), 4,40 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,23 (m, 2H), 1,04 (s, 2H).	383	97%
7-5	CHO	Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,67 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,05 (s, 2H).	372	98%
7-6		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 11,34 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,04 (s, 2H).	387	96%
7-7		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,57 - 13,17 (m, 1H), 11,49 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,97 (s, 2H).	403	100%
7-8	$CONH_2$	Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,03 (s, 2H).	387	100%

7-9	CO_2H	Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 1H), 13,34 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,05 (s, 2H).	388	100%
7-10		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,68 (s, 1H), 12,49 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,30 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,04 (s, 2H).	414	95%
7-11		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,69 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,06 (s, 2H).	412	100%
7-12		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,75 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26 (s, 1H) , 7,13 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,99 (s, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,04 (s, 2H), 0,85 (s, 2H).	481	100%
7-13		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,70 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,05 (s, 2H).	411	95%

7-14		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,90 - 14,46 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,28 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	460	100%
7-15		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (s, 3H), 4,42 (s, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,07 (m, 2H).	487	95%
7-16		Me	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,68 (b, 1H), 13,75 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,47 - 4,32 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,07 (s, 2H).	425	98%
7-17	CN	OMe	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14,63 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,2Hz, 1H), 4,47 - 4,32 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,23-1,15 (m, 4H).	385	98%
7-18		OMe	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,57 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,05 - 0,81 (m, 4H).	441	98%
7-19		Cl	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1H), 8,13(d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,13 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,24 - 1,12 (m, 4H).	445	85%

259

Tabla 8-1



Compuesto Núm.	R^{19} =	R^2 =	MS (MH^+)
8-1	H	Me	352,36
8-2	3-NH2	Me	337,34
8-3	4-F	Me	355,33
8-4	4-CO2H	Me	381,35
8-5	2-NH2	Me	352,36
8-6	3-Me	Me	351,37
8-7	4-Me	Me	351,37
8-8	2,3-Dimetil	Me	365,4
8-9	2-Cl	Me	371,79
8-10	4-Cl	Me	371,79
8-11	3-CO2H	Me	381,35
8-12	3-CF3	Me	405,34
8-13	3,4-Dicloro	Me	406,23
8-14	3-F	Me	355,33
8-15	4-tBu	Me	393,45
8-16	4-MeO	Ciclopropilo	393,41
8-17	4-Ph	Me	413,44
8-18	4-NO2	Me	382,34
8-19	3,4-Dicloro	MeO	404,24
8-20	4-MeO	Me	365,38
8-21	3,4-Dimetil	Me	365,4
8-22	4-CF3	Me	405,34
8-24	3-CONH2	Me	380,37
8-25	4-NH2	Me	352,36
8-26	4-OH	Me	353,34
8-27	4-OMe	F	353,34

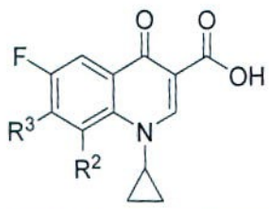
760

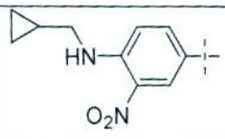
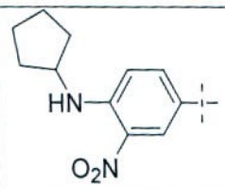
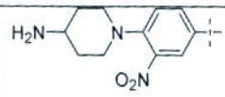
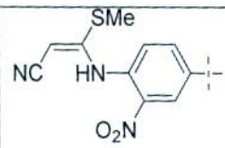
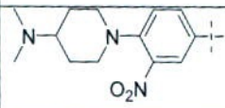
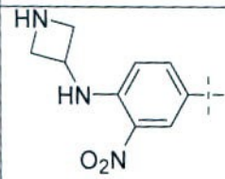
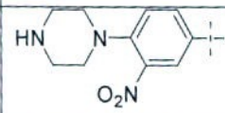
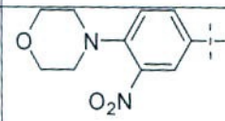
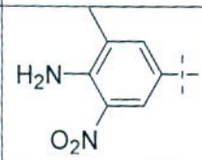
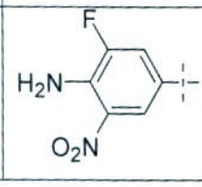
8-28	4-OMe	NO2	398,34
8-29	4-OMe	Cl	387,79
8-30	4-OMe	NH2	368,36
8-31	4-OMe	Br	432,24
8-32	4-OMe	H	353,34
8-33	4-OMe	CN	378,35
8-34	4-OMe	CH2F	385,36
8-35	4-OMe	MeO	383,37
8-36	4-OMe	CH2Br	446,27
8-37	4-OMe	CH2OH	383,37
8-38	4-OMe	CHF2	403,35
8-39	4-Amino-3-hidroxi	Me	368,36
8-40	4-OMe	CHO	381,35
8-41	4-OMe	C≡CH	377,37
8-42	4-OMe	Et	381,4
8-43	4-OMe	CH=CH2	379,38
8-44	3,4-Diamino	Me	367,37
8-45	4-Amino-3-nitro	Me	397,36
8-46	4-Metilamino-3-nitro	Me	411,38
8-47	3-Dimetilamino	Me	380,41
8-48	2,4-Dinitro-3-dimetilamino	Me	470,41
8-49	4-Nitro-3-dimetilamino	Me	425,41
8-50	2-Nitro-3-dimetilamino	Me	425,41
8-51	4-Dimetilamino-3-nitro	Me	425,41
8-52	4-Etilamino-3-nitro	Me	425,41
8-53	4-Dimetilamino	Me	380,41

8-54	3-Formil-4-nitro	Me	410,35
8-55	4-Amino-3-nitro	Me	413,36
8-56	3-Fluoro-4-nitro	Me	400,33

262

Tabla 8-2



Compuesto Núm.	R^3 =	R^2 =	MS (MH^+)
8-57		Me	451,45
8-58		Me	465,47
8-59		Me	480,49
8-60		Me	495,48
8-61		Me	508,54
8-62		Me	452,44
8-63		Me	466,46
8-64		Me	467,45
8-65		Me	411,38
8-66		Me	415,35

263

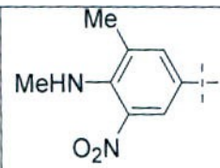
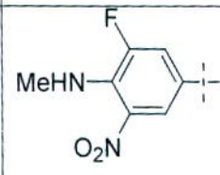
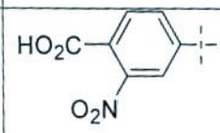
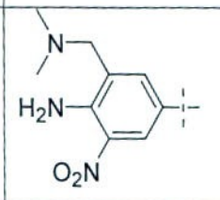
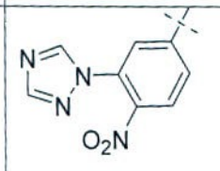
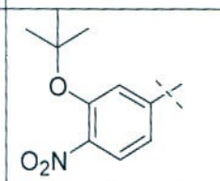
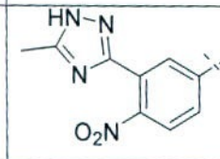
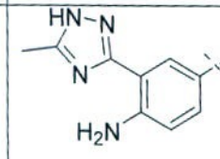
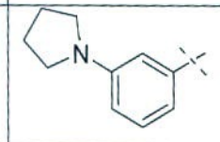
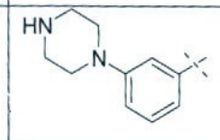
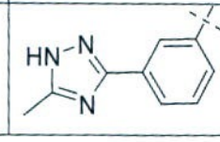
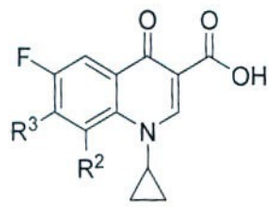
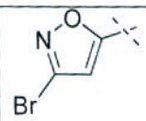
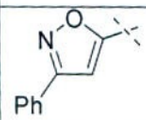
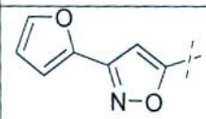
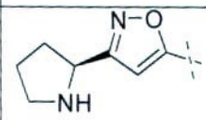
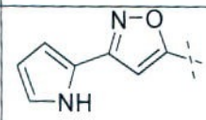
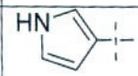
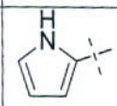
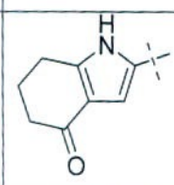
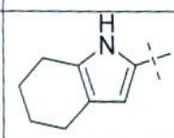
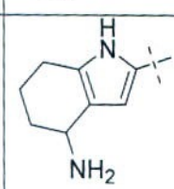
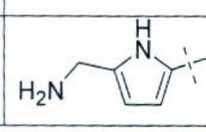
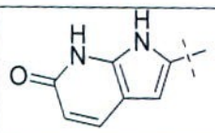
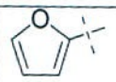
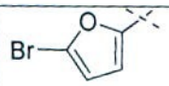
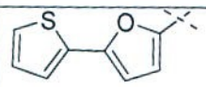
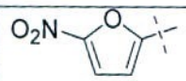
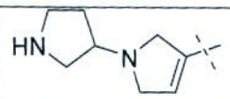
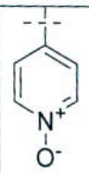
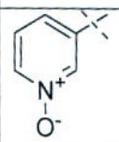
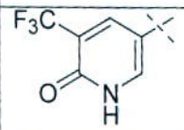
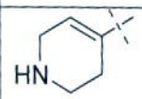
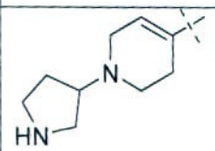
8-67		Me	425,41
8-68		Me	429,37
8-69		Me	426,35
8-70		Me	454,45
8-71		Me	449,39
8-72		Me	454,45
8-73		Me	463,42
8-74		Me	447,46
8-75		Me	406,45
8-76		Me	421,46
8-77		Me	418,42

Tabla 9



Compuesto Núm.	R^3 =	R^2 =	MS (MH^+)
9-1		Me	407,19
9-2		Me	404,39
9-3		Me	394,35
9-4		Me	397,4
9-5		Me	392,38
9-6		Me	326,32
9-7		Me	326,32
9-8		Me	394,4
9-9		Me	380,41
9-10		Me	395,43
9-11		Me	355,36

9-12		Me	393,37
9-13		Me	327,31
9-14		Me	406,2
9-15		Me	409,43
9-16		Me	372,3
9-17		Me	328,34
9-18		Me	397,44
9-19		Me	354,33
9-20		Me	354,33
9-21		Me	422,33
9-22		Me	342,36
9-24		Me	411,47

Ejemplo Experimental 1

Actividad Antibacteriana *In Vitro*

Todos los compuestos se disolvieron en dimetil sulfóxido (DMSO, Merck, pureza >99,9%) para lograr las concentraciones finales de 1 mg/ml deseadas.

Se determinaron las MIC (concentraciones inhibitorias mínimas) por medio de la técnica de microdilución en caldo con placas de microdilución de 96 pocillos. Los antimicrobianos se probaron por el uso de los siguientes

intervalos de MIC: 0,008 a 8 µg/ml. Las placas se llenaron con 100 µl de un medio clostridial reforzado (Oxoid; Unipath Ltd., Basingstoke, Reino Unido) por pocillo que contiene las concentraciones de antibiótico finales. Las placas se descongelaron y se preincubaron durante 3 horas en una cámara anaeróbica (Thermal, EE.UU.) que contiene una atmósfera de 80% N_2, 15% CO_2, y 5% H_2. Los inóculos bacterianos se prepararon por medio de la suspensión del crecimiento de cultivos de 48 horas en un medio clostridial reforzado. El inóculo final fue de aproximadamente 1,0 x 10^{5-6} UFC/pocillo. Las placas se incubaron durante 48 horas a 37°C en una cámara anaeróbica. La MIC se definió en la concentración de antibiótico más baja que inhibió el crecimiento visible. Se utilizaron ciprofloxacina, vancomicina y metronidazol como un control positivo. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: MIC de compuestos representativos contra *C. difficile* (µg/ml)

Compuesto Núm.	*C.difficile* ATCC43255	*C.difficile* ATCC700057	*C.difficile* ATCC70092	*C.difficile* IQCC23903
2-18	0,016-0,063	0,016-0,063	≤0,008-0,063	0,032-0,063
2-46	0,032-0,125	0,032-0,25	0,063-0,25	0,125-0,25
5-14	0,125-0,25	0,125-0,5	0,125-0,25	0,125-0,5
2-49	0,063-0,25	0,063-0,25	0,063-0,5	0,063-0,25
3-11	≤0,008-0,032	0,016-0,032	≤0,008-0,032	≤0,008-0,063
2-31	≤0,008-0,032	0,016-0,032	0,016-0,032	0,016-0,063
1-2	0,032-0,125	0,032-0,125	0,032-0,125	0,063-0,25
3-21	0,016-0,032	0,016-0,063	0,016-0,063	0,032-0,063
2-38	0,016-0,032	0,016-0,032	0,032-0,063	0,016-0,032
3-30	0,032-0,063	0,063-0,125	0,063-0,125	0,063-0,25

Ejemplo Experimental 2

Eficacia Antibacteriana *In Vivo*

Se evaluó la eficacia *in vivo* en un modelo de

tratamiento de infección intestinal en hámsters. Se adquirieron hámsters sirios dorados machos de Charles River Laboratories (Kingston, NY, USA) que tenían aproximadamente 6 semanas de edad, con pesos que oscilaban entre 80 y 100 g en el inicio del estudio. Los animales se albergaron en forma individual en cajas de tipo de zapatos de policarbonato filtrado equipadas con botellas de agua, y estaba disponible una Dieta Global Harlan Teklab 2016 *ad libitum* a través de dispensadores de alimento. Los hámsters se pretrataron con clindamicina (1 mg/kg, p.o.) y vancomicina (50 mg/kg, p.o.), formulada en goma arábiga, en el Día 0. En el Día 7, cada hámster se inoculó a través de alimentación oral por sonda con 0,5 ml de una suspensión de *C. difficile* ATCC 43255 (10^5 UFC/cuerpo, p.o.). Para preparar este inóculo, se cultivó *C. difficile* en agar GAM (Japón) durante 5 días a 37°C, y las bacterias se cosecharon por medio de centrifugación, se enjuagaron dos veces con goma arábiga, se volvieron a suspender en goma arábiga y se determinó la densidad de bacterias exacta por el uso del método de recuento de placas por dilución. Se comenzó con la dosificación oral de los compuestos, pulverizados y formulados en goma arábiga al día siguiente (Día 8). Los tratamientos se administraron una vez por día durante 5 días consecutivos en dosis especificadas (10, 2, y 0,4 mg/kg), con cinco hámsters por grupo. Los controles incluyeron un grupo no infectado y un grupo infectado pero no tratado, y se utilizó vancomicina como un control positivo. Los hámsters se observaron a diario para registrar los signos clínicos (duración, tiempo de inicio, tiempo de recuperación o muerte), y los animales en un estado letárgico, claramente moribundos fueron eutanizados. Se llevó a cabo una autopsia en los animales que se hallaron muertos o que se eutanizaron al final del estudio (37 días). Los resultados se muestran en la Fig. 1 y la Fig. 2.

Ejemplo de Preparación 1

Se prepara una preparación inyectable a partir de los siguientes componentes.

Componentes	Cantidad

Compuesto 1-2	200 mg
Glucosa	250 mg
Agua destilada para inyección	c.s.p.
Total	5 ml

El compuesto 1-2 y glucosa se disuelven en agua destilada para inyección, y la solución se agrega a una ampolla de 5 ml, que se purga con gas nitrógeno y luego se somete a esterilización a 121°C durante 15 minutos para dar una preparación inyectable.

Ejemplo de Preparación 2

Se preparan comprimidos recubiertos con película a partir de los siguientes componentes.

Componentes	Cantidad
Compuesto 2-18	100 g
Avicel(marca registrada)	40 g
Almidón de Maíz	30 g
Estearato de Magnesio	2 g
TC-5(marca registrada)	10 g
Polietilenglicol 6000	3 g
Aceite de Ricino	40 g
Etanol	40 g

Se mezclan y amasan el Compuesto 2-18, Avicel (marca registrada de celulosa microcristalina, fabricada por Asahi Kasei Corporation, Japón), almidón de maíz y estearato de magnesio, y la mezcla se comprime por el uso de una comprimidora convencional (R 10 mm) para recubrimiento con azúcar (fabricada por Kikusui Seisakusho Ltd., Japón). Los comprimidos obtenidos de ese modo se recubren con un agente de recubrimiento con película que consiste en TC-5 (marca registrada de hidroxipropil metilcelulosa, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Japón), polietilenglicol 6000, aceite de ricino y etanol para dar comprimidos recubiertos con película.

Ejemplo de Preparación 3

Se prepara un ungüento a partir de los siguientes componentes.

Componentes	Cantidad

269

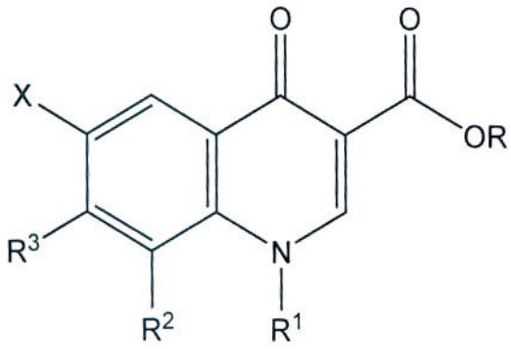
Compuesto 3-11	2 g
Lanolina purificada	5 g
Cera de abejas decolorada	5 g
Vaselina blanca	88 g
Total	100 g

La cera de abejas decolorada se vuelve líquida por medio de calentamiento, y a la misma se agregan el compuesto 3-11, lanolina purificada y vaselina blanca, y la mezcla se calienta hasta que se vuelve líquida. La mezcla se agita hasta que se solidifica para dar un ungüento.

270

Reivindicaciones

1. Un compuesto representado por la fórmula (I)



(I)

caracterizado porque

X es un átomo de flúor;

R es un átomo de hidrógeno o alquilo;

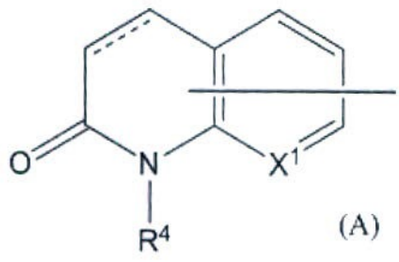
R^1 es (1) ciclopropilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno o (2) fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno;

R^2 es alquilo sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno e hidroxilo; alcoxi; haloalcoxi; un átomo de cloro; ciano; ciclopropilo; nitro; amino; formilo; alquenilo o alquinilo; o

R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por alquilo;

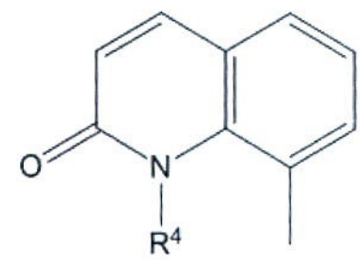
R^3 es

(1) un grupo heterocíclico fusionado de la fórmula



(A)

o



(B)

donde

------ representa un enlace simple o un enlace doble,

X^1 es $C(R^5)$ o N,

R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo, y

R^5 es (a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) nitro,

(e) hidroxi,

(f) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

(g) alquenilo o alquinilo,

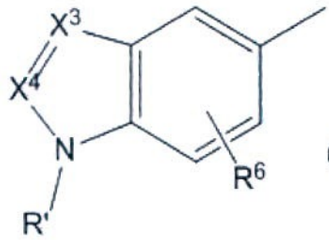
(h) arilo, o

(i) alcoxi sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

cuando X^1 es $C(R^5)$, R^4 y R^5 se unen en forma opcional para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por oxo,

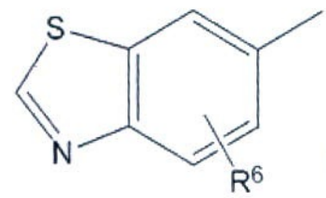
dicho grupo heterocíclico fusionado está sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxi y alquilo,

(3) un grupo de la fórmula



(D)

o



(E)

donde

X^3 y X^4 son N, o

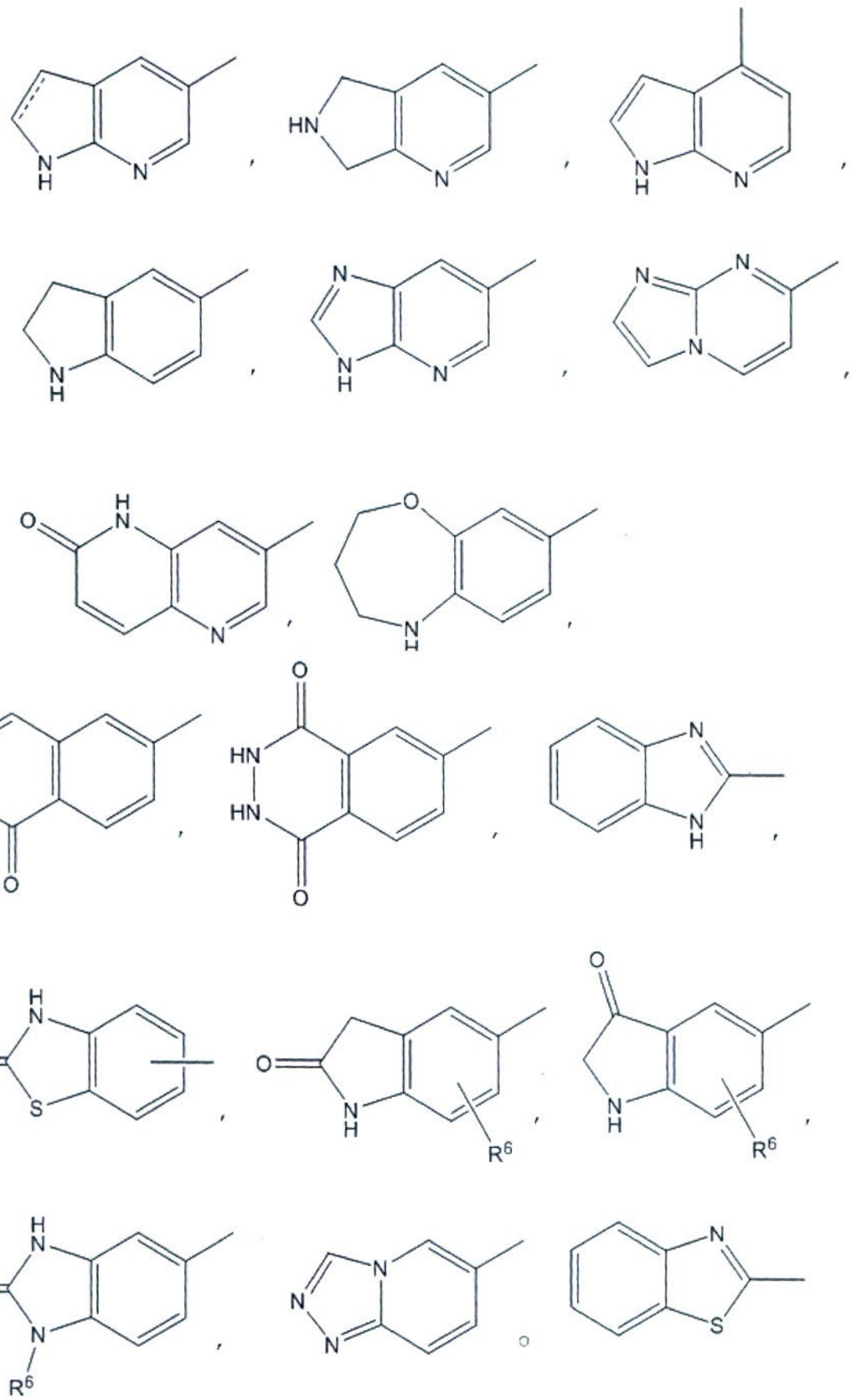
X^3 es N y X^4 es CR", donde R" es un átomo de hidrógeno, amino, hidroxi, alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi y dimetilamino o mercapto, o

X^3 es CH y X^4 es N,

R' es un átomo de hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo sustituido y amino, y

R^6 es de acuerdo con lo definido con anterioridad,

(4) un grupo de la fórmula



donde

------ representa un enlace simple o un enlace doble y R^6 es de acuerdo con lo definido con anterioridad,

(5) 3-piridilo sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) nitro,

(d) hidroxi,

(e) amino,

(f) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilamino, dialquilamino e hidroxi,

(g) alquenilo, alquinilo

(h) arilo,

(i) cicloalquilo,

(j) alcoxi,

(k) alquilamino,

(l) dialquilamino,

(m) fenilamino sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

(n) un grupo amino cíclico sustituido en forma opcional por alcoxicarbonilo,

(o) formilo,

(p) carbamoílo sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por hidroxi, y

(q) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo,

(6) 4-piridilo sustituido en forma opcional por un átomo de halógeno,

(7) 5-pirimidinilo sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alquilamino, dialquilamino y carboxi,

(8) 2-indolilo, 3-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo o benzotiazolilo, cada uno sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) nitro,

(d) hidroxi,

(e) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alcoxicarbonilamino, alquilamino y dialquilamino,

(f) alcoxi,

(g) formilo,

(h) carboxi, y

(j) amino sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) alcoxicarbonilo,

(ii) alquilcarbonilo sustituido en forma opcional por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

(A) cicloalquiloxi sustituido en forma opcional por 1 a 3 alquilo,

(B) alquilamino,

(C) dialquilamino,

(D) un grupo amino cíclico sustituido en forma opcional por alcoxicarbonilo, y

(E) un átomo de halógeno,

(iii) fenilcarbonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y alcoxi,

(iv) cicloalquilcarbonilo,

(v) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

(vi) bencilcarbonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alcoxi,

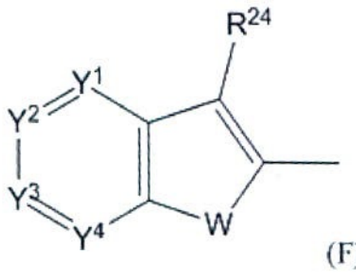
(vii) arilsulfonilo sustituido en forma opcional por alcoxi,

(viii) cicloalquilalquilsulfonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y oxo,

(ix) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por 1 a 3 alquilo, y

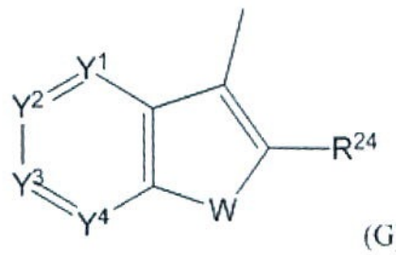
(x) $-C(=N-CN)-SR^9$ donde R^9 es alquilo,

(9) un grupo de la fórmula



(F)

o



(G)

donde

uno de Y^1, Y^2, Y^3 e Y^4 es N o $N^+(-O^-)$, y los tres restantes son cada uno $C(R^{25})$, $C(R^{26})$ y $C(R^{27})$,

W es O, S, NH o $N(R^{23})$

R^{23} es un átomo de hidrógeno o alquilo, y

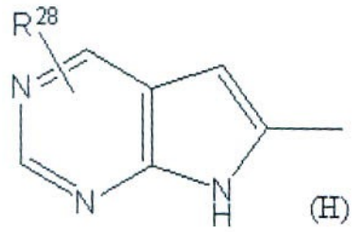
R^{24}, R^{25}, R^{26} y R^{27} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) ciano, o

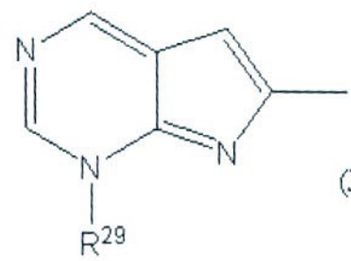
(c) nitro,

(10) un grupo de la fórmula



(H)

o



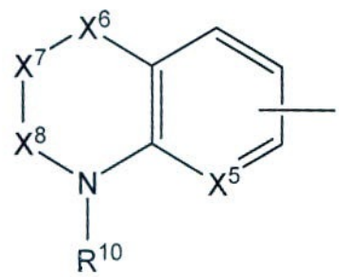
(J)

donde

R^{28} es un átomo de hidrógeno o hidroxi, y

R^{29} es un átomo de hidrógeno o alquilo,

(11) un grupo de la fórmula



(K)

donde

X^5 es $C(R^{11})$ o N,

X^6 es CH_2, C(=O), O, S, SO_2 o $N(R^{12})$,

X^7 es $CH(R^{13})$, C(=O) o $N(R^{14})$,

X^8 es $CH(R^{15})$ o C(=O),

R^{10}, R^{12} y R^{14} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) alquilo, y

R^{11}, R^{13} y R^{15} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) nitro,

(e) amino,

(f) alquilamino,

(g) dialquilamino,

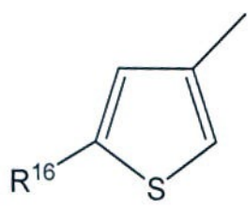
(h) alquilo sustituido en forma opcional por hidroxi, o

(i) alquenilo,

cuando X^5 es $C(R^{11})$, R^{10} y R^{11} se unen en forma opcional para formar un anillo de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional por alquilo u oxo, y

cuando X^6 es $N(R^{12})$ y X^7 es $CH(R^{13})$, R^{12} y R^{13} se unen en forma opcional para formar un anillo de 5 o 6 miembros,

(12) un grupo de la fórmula



(L)

donde R^{16} es

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, alquilamino y dialquilamino,

(c) alquenilo sustituido en forma opcional por carboxi,

(d) formilo,

(e) carboxi,

(f) carbamoílo,

(g) $-C(R^{17})=N-OH$ donde R^{17} es un átomo de hidrógeno, ciano o hidroxi,

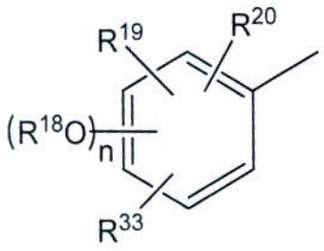
(h) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10

277

miembros sustituido en forma opcional por alquilo, alcoxicarbonilo, carboxi o fenilo, o

(i) ciano,

(13) un grupo de la fórmula



(M)

donde

R^{18} es un átomo de hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y fenilo,

n es 0 o 1,

R^{19}, R^{20} y R^{33} son cada uno en forma independiente,

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) un átomo de halógeno,

(ii) ciano,

(iii) hidroxi,

(iv) amino,

(v) alquilamino,

(vi) dialquilamino, y

(vii) un grupo amino cíclico sustituido en forma opcional por alquilo,

(e) alcoxi,

(f) amino sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) alquilcarbonilo sustituido en forma opcional por un grupo amino cíclico,

(ii) alquilsulfonilo,

(iii) carbamoílo,

(iv) alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y

(v) grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros,

278

(g) carboxi,

(h) alcoxicarbonilo,

(i) carbamoílo sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por amino, alquilamino, dialquilamino o alcoxicarbonilamino,

(j) formilo,

(k) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo,

(l) $-CH=N-OR^{21}$ donde R^{21} es un átomo de hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional por alquilamino o dialquilamino,

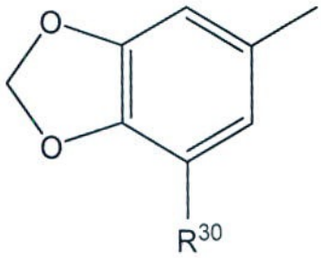
(m) nitro,

(n) un grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por amino,

(o) fenilo, o

(p) -NHC(SMe)=CHCN,

(14) un grupo de la fórmula



(N)

donde

R^{30} es (a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) ciano,

(d) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno e hidroxi,

(e) alquenilo,

(f) alquinilo,

(g) alcoxi,

(h) formilo,

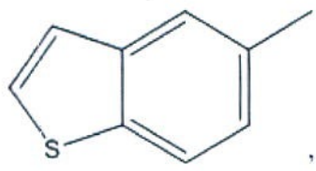
(i) -CH=N-OH, o

(j) carbamoílo,

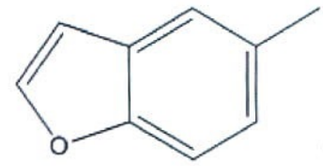
(15) naftilo o isocromenilo,

(16) quinolilo o isoquinolilo, o sus derivados óxidos,

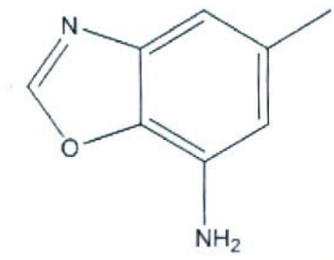
(17) un grupo de la fórmula



,

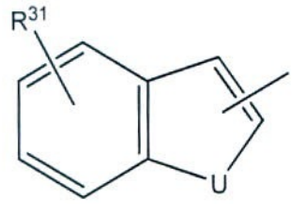


o



,

(18) un grupo de la fórmula



donde

U es O o S, y

R^{31} es (a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

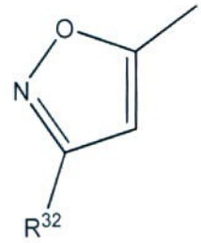
(d) carboxi,

(e) nitro,

(f) ciano, o

(g) amino,

(19) un grupo de la fórmula

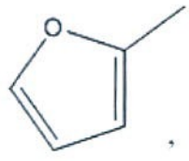


donde

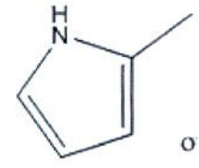
R^{32} es (a) un átomo de halógeno,

(b) fenilo, o

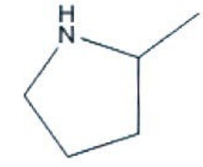
(c) un grupo de la fórmula



,

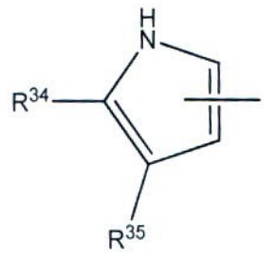


o



,

(20) un grupo de la fórmula



donde

R^{34} y R^{35} son cada uno en forma independiente,

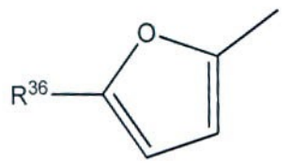
(a) un átomo de hidrógeno, o

(b) aminoalquilo,

o

R^{34} y R^{35} se unen para formar a anillo de 6 miembros sustituido en forma opcional por amino u oxo,

(21) un grupo de la fórmula



donde R^{36} es

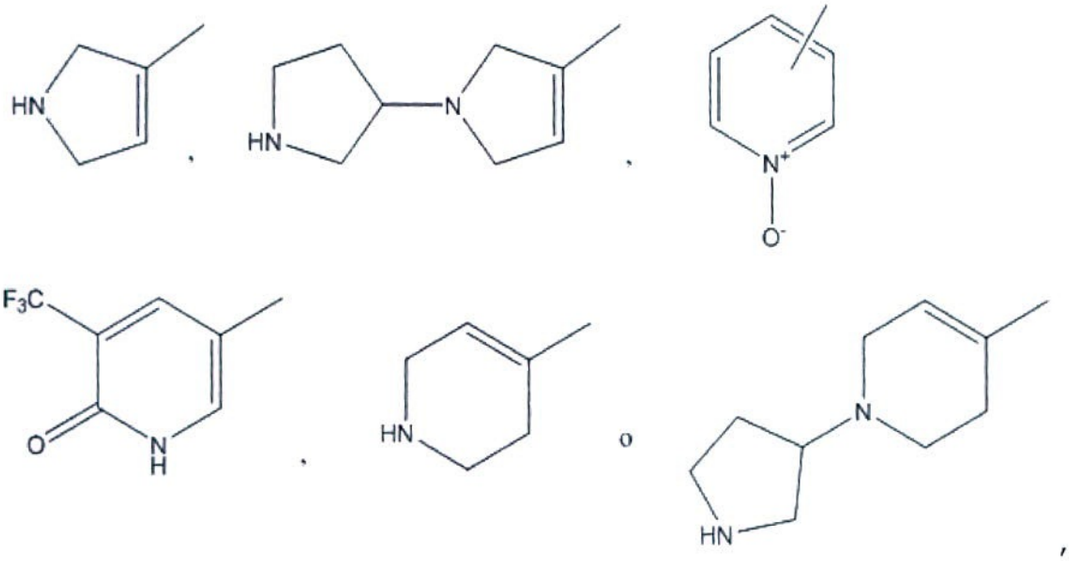
(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un átomo de halógeno,

(c) nitro, o

(d) tienilo, o

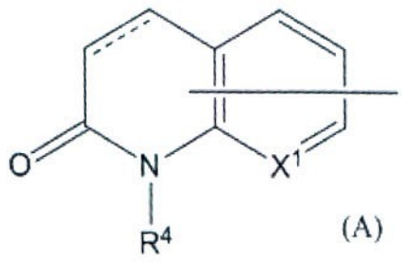
(22) un grupo de la fórmula



o una sal del mismo.

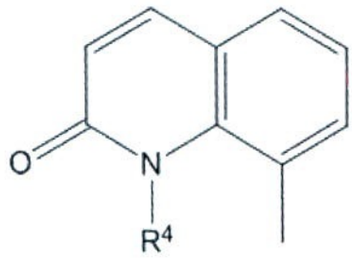
281

2. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es un grupo heterocíclico fusionado de la fórmula



(A)

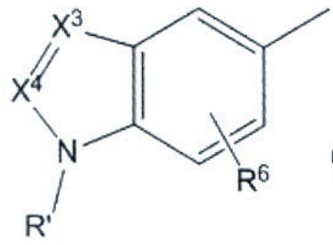
o



(B)

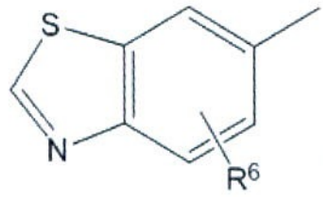
donde ------, X^1 y R^4 son de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1, y dicho grupo heterocíclico fusionado está sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, nitro, hidroxi y alquilo, o una sal del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es un grupo de la fórmula



(D)

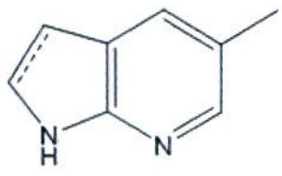
o



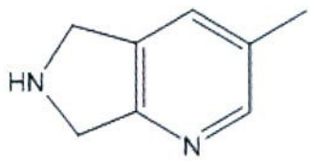
(E)

donde X^3, X^4, R^6 y R' son de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

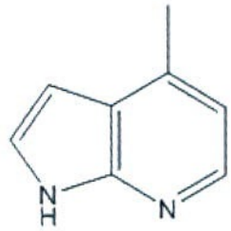
4. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es un grupo de la fórmula



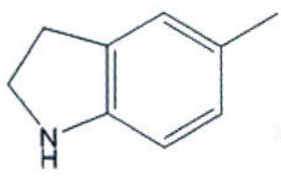
,



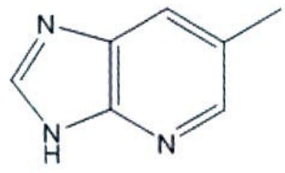
,



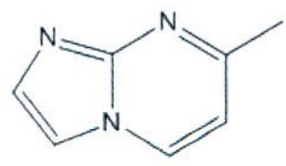
,



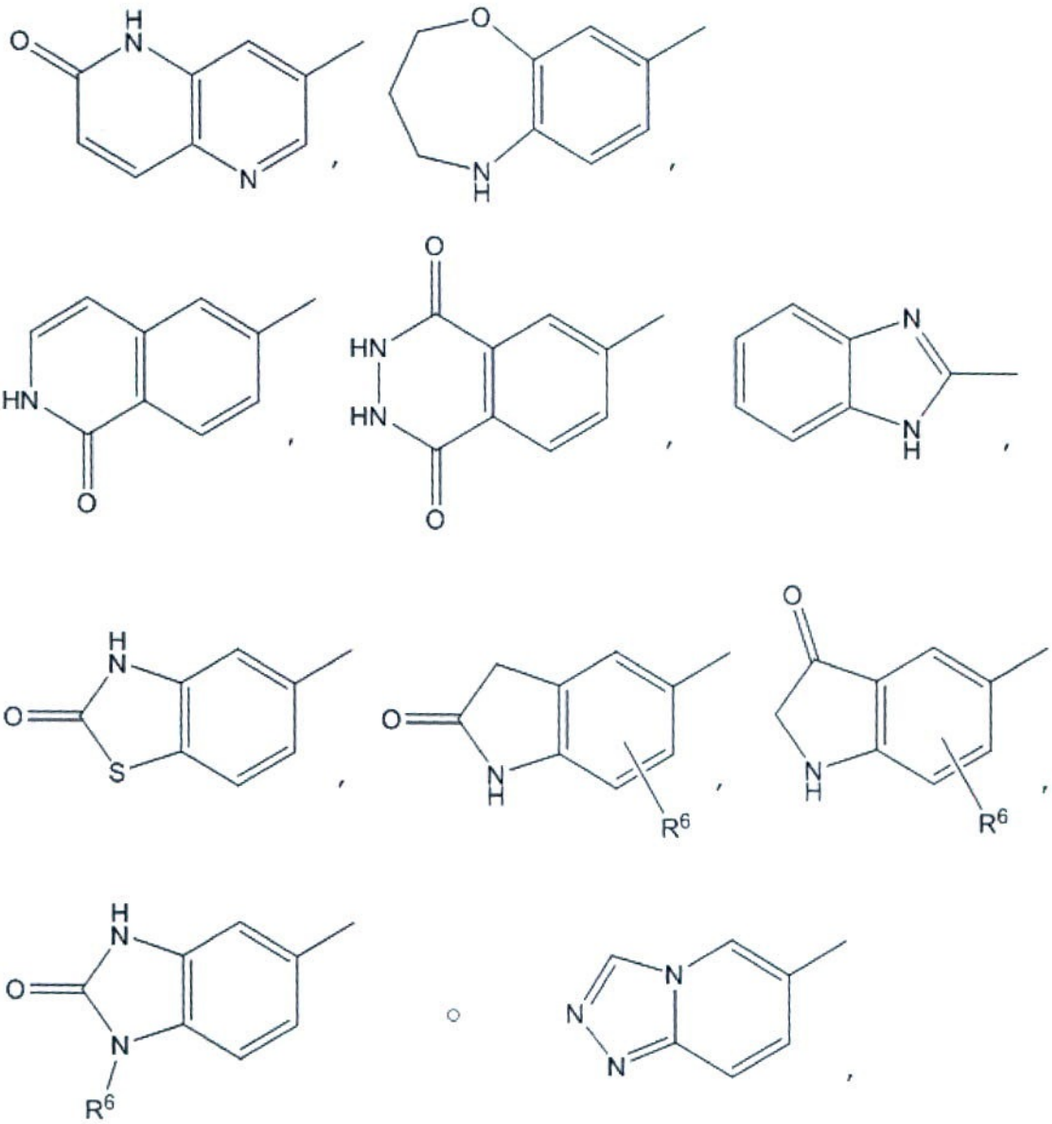
,



,

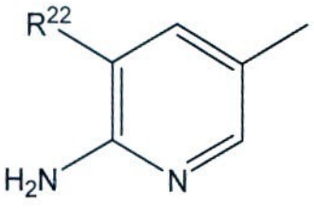


,



donde ------ y R^6 son de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es un grupo de la fórmula



donde R^{22} es

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) nitro,

(d) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilamino, dialquilamino e hidroxi,

(e) alquenilo, alquinilo,

(f) arilo,

(g) cicloalquilo,

(h) alcoxi,

(i) formilo, o

(j) carbamoílo sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por hidroxilo,

o una sal del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es 5-pirimidinilo sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alquilamino, dialquilamino y carboxi, o una sal del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es 2-indolilo sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) nitro,

(d) hidroxi,

(e) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alcoxicarbonilamino, alquilamino y dialquilamino,

(f) alcoxi,

(g) formilo,

(h) carboxi, o

(j) amino sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) alcoxicarbonilo,

(ii) alquilcarbonilo sustituido en forma opcional por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

(A) cicloalquiloxi sustituido en forma opcional por 1 a 3 alquilo,

(B) alquilamino,

(C) dialquilamino,

(D) un grupo amino cíclico sustituido en forma opcional por alcoxicarbonilo, y

(E) un átomo de halógeno,

(iii) fenilcarbonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y alcoxi,

(iv) cicloalquilcarbonilo,

(v) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno,

(vi) bencilcarbonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alcoxi,

(vii) arilsulfonilo sustituido en forma opcional por alcoxi,

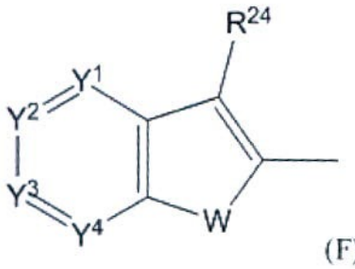
(viii) cicloalquilalquilsulfonilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y oxo,

(ix) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por 1 a 3 alquilo, y

(x) $-C(=N-CN)-SR^9$ donde R^9 es alquilo,

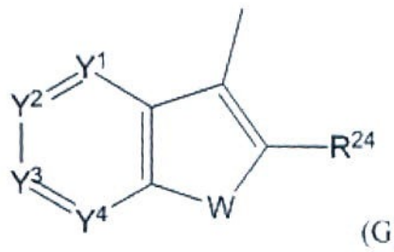
o una sal del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es un grupo de la fórmula



(F)

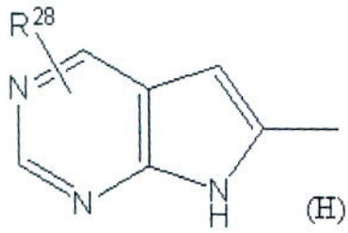
o



(G)

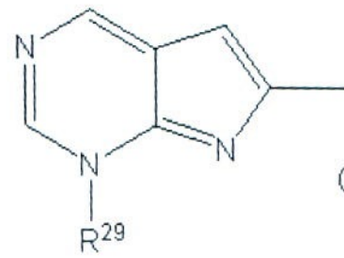
donde Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, W y R^{24} son de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es un grupo de la fórmula



(H)

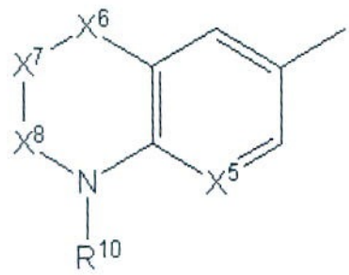
o



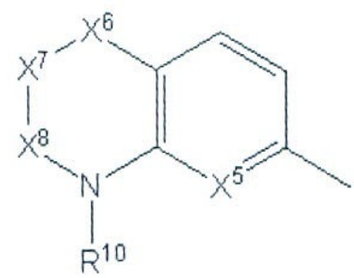
(J)

donde R^{28} y R^{29} son de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es un grupo de la fórmula

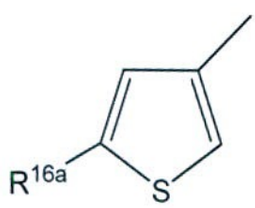


o



donde X^5, X^6, X^7, X^8 y R^{10} son de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es un grupo de la fórmula



donde R^{16a} es

(a) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, alquilamino y dialquilamino,

(b) alquenilo sustituido en forma opcional por carboxi,

(c) formilo,

(d) carboxi,

(e) carbamoílo,

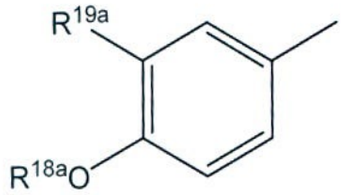
(f) $-C(R^{17})=N-OH$ donde R^{17} es un átomo de hidrógeno, ciano o hidroxi,

(g) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo, alcoxicarbonilo, carboxi o fenilo, o

(h) ciano,

o una sal del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es un grupo de la fórmula



donde

R^{18a} es alquilo, y

R^{19a} es (a) un átomo de halógeno,

(b) ciano,

(c) alquilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) un átomo de halógeno,

(ii) ciano,

(iii) hidroxi,

(iv) amino,

(v) alquilamino,

(vi) dialquilamino, y

(vii) un grupo amino cíclico sustituido en forma opcional por alquilo,

(d) alcoxi,

(e) amino sustituido en forma opcional por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(i) alquilcarbonilo sustituido en forma opcional por un grupo amino cíclico,

(ii) alquilsulfonilo,

(iii) carbamoílo, y

(iv) alquilo o cicloalquilo,

(f) carboxi,

(g) alcoxicarbonilo,

(h) carbamoílo sustituido en forma opcional por alquilo sustituido en forma opcional por amino, alquilamino, dialquilamino o alcoxicarbonilamino,

(i) formilo,

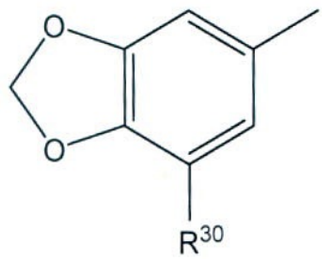
(j) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido en forma opcional por alquilo,

(k) $-CH=N-OR^{21}$ donde R^{21} es un átomo de hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional por alquilamino o dialquilamino, o

(l) nitro,

o una sal del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es un grupo de la fórmula



(N)

donde R^{30} es de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es naftilo o isocromenilo, o una sal del mismo.

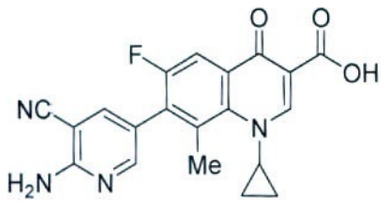
15. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es quinolilo o isoquinolilo, o sus derivados óxidos, o una sal del mismo.

16. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R es un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.

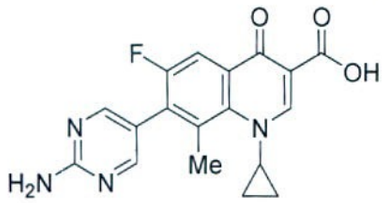
17. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 2,4-difluorofenilo, o una sal del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es metilo, metoxi o un átomo de cloro, o una sal del mismo.

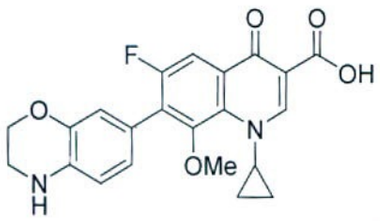
19. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de los compuestos representados por las siguientes fórmulas



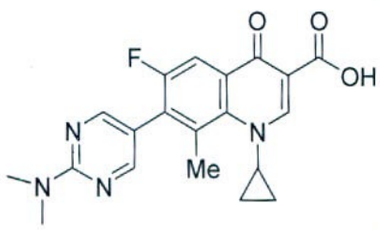
,



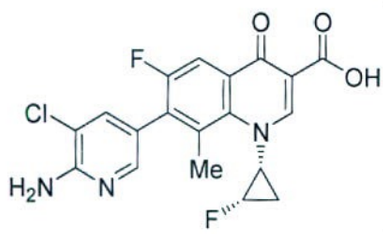
,



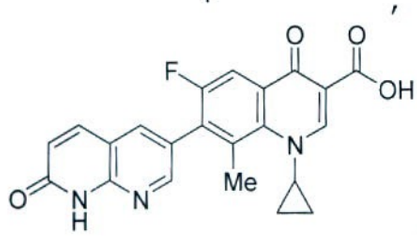
,



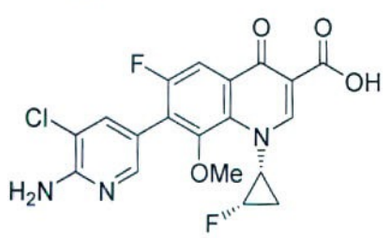
,



,



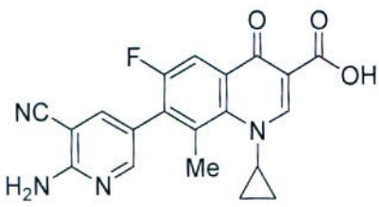
, y



,

o una sal del mismo.

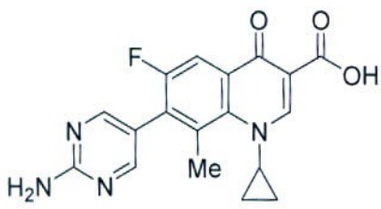
20. Un compuesto representado por la fórmula



,

o una sal del mismo.

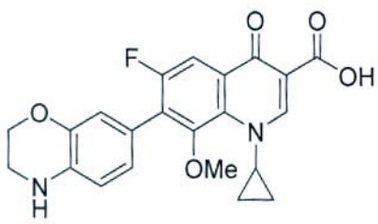
21. Un compuesto representado por la fórmula



,

o una sal del mismo.

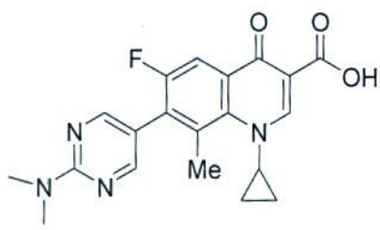
22. Un compuesto representado por la fórmula



,

o una sal del mismo.

23. Un compuesto representado por la fórmula



,

o una sal del mismo.

24. Un compuesto representado por la fórmula

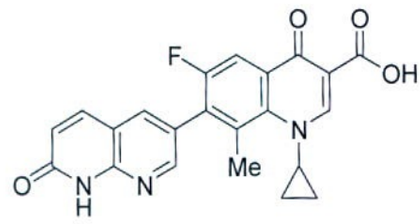
290



,

o una sal del mismo.

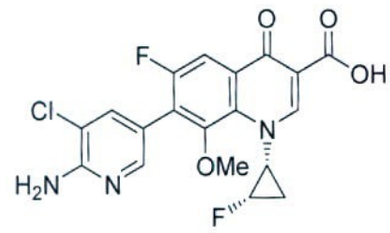
25. Un compuesto representado por la fórmula



,

o una sal del mismo.

26. Un compuesto representado por la fórmula



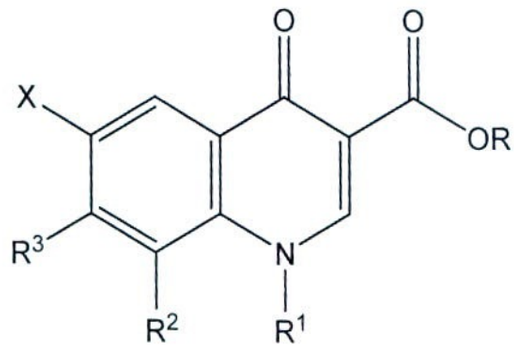
,

o una sal del mismo.

27. Una composición farmacéutica caracterizado porque comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Resumen

La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I)



(I)

donde X es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; R es un átomo de hidrógeno o alquilo; R^1 es (1) ciclopropilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno o (2) fenilo sustituido en forma opcional por 1 a 3 átomos de halógeno; R^2 es alquilo, alcoxi, haloalcoxi, un átomo de halógeno, ciano, etc.; y R^3 es 7-oxo-7,8-dihidro-1,8-naftiridinilo, 3-piridilo, etc., o una sal del mismo. El compuesto de la presente invención tiene una actividad antimicrobiana excelente contra *Clostridium difficile* y es útil para la prevención o tratamiento de infecciones intestinales tales como diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

242

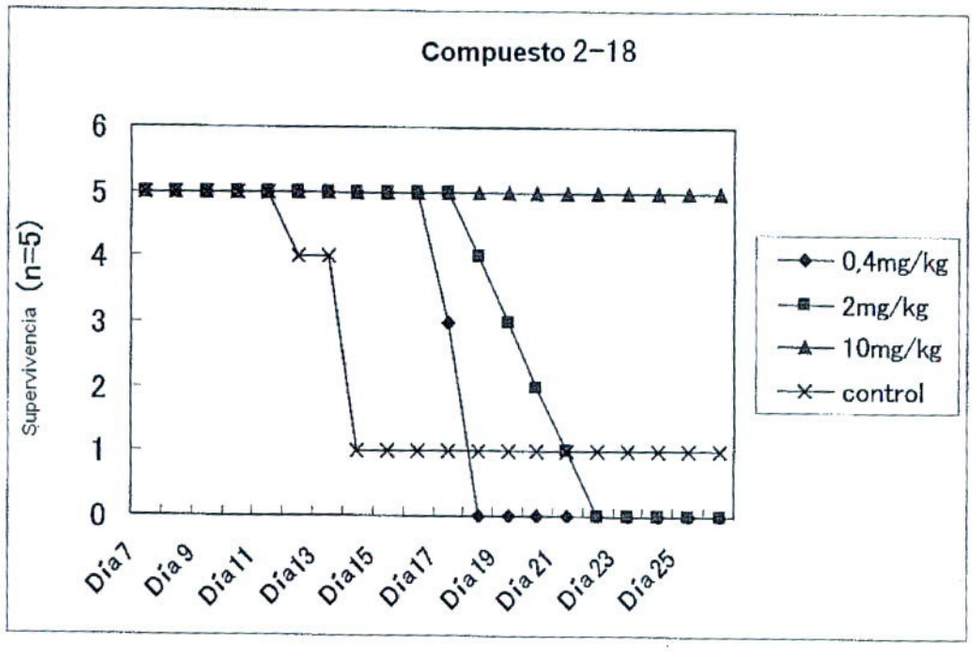


Fig. 1

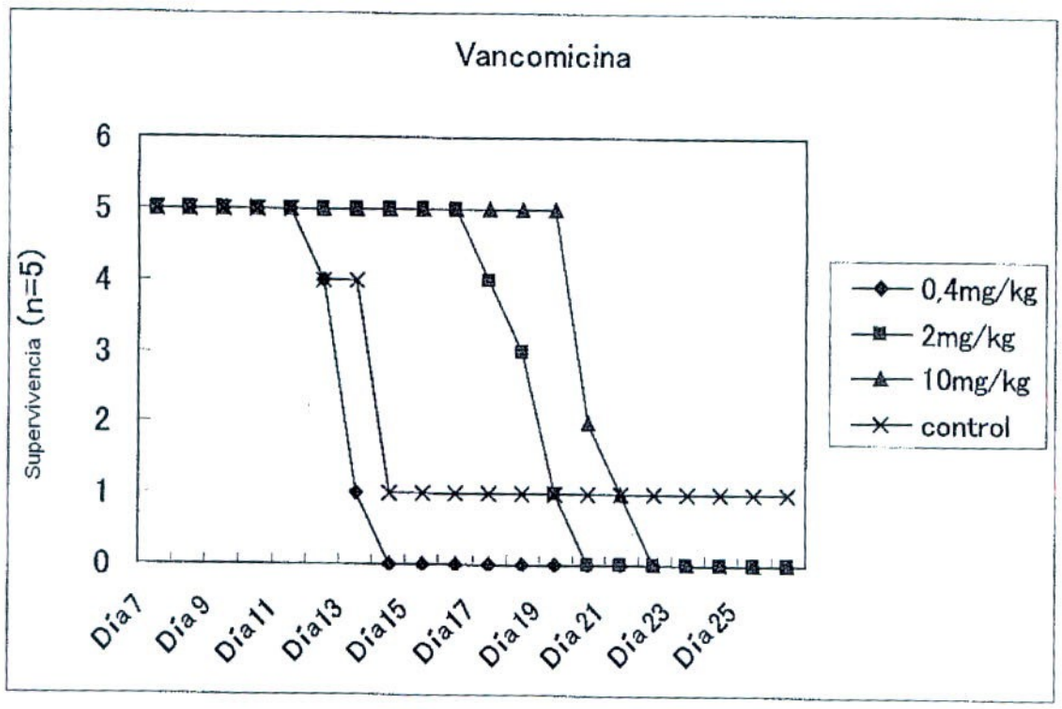


Fig. 2

SGD\SGD\ID-412238\WPC14055

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
domiciliado (s)/en/of 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome,
Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan

14055
5933

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the

© CAVELIER ABOGADOS

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to these rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 26th of June, 2009

en/in Japan

por/by Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department

Firma Signature

© CAVELIER ABOGADOS

公証人

登簿平成21年第387号

当公証人は次の認証をする。

大塚製薬株式会社

知的財産部部長　鮫澤由夫

上記の者は代理人三枝英二により当公証人の面前でこの証書の署名を自認した。

上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町2丁目9番地に所在し日本の法律に基づいて設立された会社であることを東京法務局発行の証明書によって相違ないことが認められるものである。

平成21年6月26日当公証人役場において

大阪市中央区平野町2丁目1番2号(沢の鶴ビル内)

大阪法務局所属

公証人

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

大阪法務局所属 公証人役場

登簿平成21年第387号

[illegible]公証人[illegible]とする。

大[illegible]

[illegible]

上記の署名は嘱託人[illegible]

本公証人の面前でこの書面の署名を自署した。

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

る。

平成21年8月28日本公証人役場において

大阪市中央区[illegible]

大阪法務局所属

公証人 [illegible]

大阪法務局所属 公証人役場

296

公証人

Registration No. 387 — 2009

CERTIFICATE

I, the undersigned, hereby certify :

that Eiji SAEGUSA, a proxy for Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Yoshio SAMEZAWA on the attached REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY.

that the abovementioned company is a corporation located at 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan; and was established under the laws of Japan ; as verified by the certificate issued by Tokyo District Legal Affairs Bureau.

Dated on this 26th day of June, 2009

Miyotaro Tsujimoto

公証人 辻本三代太郎

Miyotaro TSUJIMOTO
Notary
Osaka Legal Affairs Bureau

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

297

総第 2833 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　辻本 三代太郎

平成21年6月26日付

平成21年 登第 387 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。

For legalization by the foreign consul in Japan, this is to certify that the Seal affixed hereto is genuine.
Osaka, JUN. 26 2009
Official
Ministry of Foreign Affairs
(Consular Service Division)

平成21年6月26日

大阪法務局長 白石研二

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 JUN. 26. 2009

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

2009 AGO -3 A 10:12

0116576

LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

JOSE PAEZ CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, JUNIO 30, 2009

No. 173

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) NORIKO KAWAHITO, quien autoriza el presente documento , es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES,JAPON y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

JOSE FRANCISCO PAEZ VILLOA
Segundo Secretario
Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US$30.oo

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.04/09b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón, otorga derechos de representación y poder a los Doctores Luz Clemencia de Páez, 23555; Daniel Peña, tpa. 65620 y Germán Marín, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 26 de junio de 2009 en Japón por Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual.

Firma *Firma Ilegible*

Registro No. 387 - 2009

CERTIFICADO

Yo, el suscrito, por el presente certifico:

que el señor Eiji SAEGUSA, apoderado de Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., ha declarado en mí presencia que Eiji SEAGUSA ha reconocido como verdadera la firma del señor Yoshio SAMEWAZA en el adjunto documento de Representación y Poder.

que la anterior compañía es una sociedad domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón; y que fue constituida de conformidad con las leyes de Japón; como lo constata el certificado expedido por la Oficina de Asuntos Legales de Tokio.

Fechado hoy 26 de junio de 2009

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

Firma ilegible
Miyotaro TSUJIMOTO
Notario
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Sello: Oficina de Asuntos Legales de Osaka
NOTARIO
1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN

TEXTO EN JAPONÉS

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo fue suscrito por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha JUN.-26.2009

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Se anexa certificación No.173 expedida por la Sección Consular de la Embajada de Colombia en Tokio, Japón con fecha del 30 de junio de 2009 en donde se certifica la firma anterior del señor NORIKO KAWAHITO como funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores, Japón, así como el sello que aparece en el documento anexo. Certificación firmada por José Francisco Díaz Ulloa, Segundo Secretario de las Funciones Consulares. Pagados los Derechos Consulares.

Legalización de la firma anterior por parte del Jefe de Legalizaciones en Bogotá D.C. del Ministerio de Relaciones Exteriores con número **016576** con fecha del 3 de agosto de 2004.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.
DVZ\DVZ\ID-155360\WPCL002H\COLO 14055-841-003-5

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 AGO 11 A 9:27

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

019140

DIEGO VARGAS
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

RECIBO LEGALIZACION 3/3

No. 9811837465 96.

300

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0085728

Bogotá D.C., Agosto 03 de 2015 - 10:02:06

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	83937	28/07/2015	119.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	83938	28/07/2015	119.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	83949	28/07/2015	530.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	83950	28/07/2015	530.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	83953	28/07/2015	536.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	83954	28/07/2015	536.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	83961	28/07/2015	435.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-187152- -00000-0000
Fecha: 2015-08-11 16:34:57 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIY!I Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 302

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-065672- -00005-0000
Fecha: 2015-08-11 16:34:57 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIY!I Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 302

COLO-14055-841-055-5

301

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0087770

Bogotá D.C., Agosto 10 de 2015 - 11:24:25

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	83940	28/07/2015	119.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	83957	28/07/2015	536.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
17	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	544.000.00
				$544.000.00

SON: **QUINIENTOS CUARENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-187152- -00000-0000
Fecha: 2015-08-11 16:34:57 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 302

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-065672- -00005-0000
Fecha: 2015-08-11 16:34:57 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 302

COLO-14055-841-055-5

302

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 15-187152- -00000-0000

Fecha: 2015-08-11 16:34:57 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 302

PAT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-065672- -00005-0000

Fecha: 2015-08-11 16:34:57 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 302

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐