

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



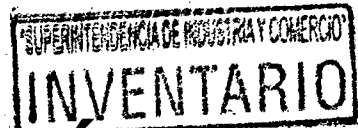
Organización y
Digitalización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD



PATENTE DE INVENCION

01-76006

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO DERIVADO DE HETEROCICLIDEN-N-(ARIL) ACETAMIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE NOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD

DOMICILIO Japon

74. APODERADO Alvaro Correa Ordóñez
C.C. 79.143.366 de Bogotá

22. BOGOTÁ, D. C.,

T 1/3

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-076006- -00000-0000

Fecha: 2009-07-22 15:38:44
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACIONI
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 536

ción

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

①

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD

Dirección: 7 Yotsuya 1-chome, Shinjuku, Tokyo 160-8515 Japón

Nacionalidad o Domicilio: Japón

Lugar de Constitución: Japón

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.143.366 Usaquén TP 28281

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: UCHIDA, Hideharu; OGAWA, Shinichi; MAKABE, Muneyoshi; MAEDA, Yoshitaka

Dirección: c/o Mochida Pharmaceutical Co., Ltd, 7 Yotsuya 1-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8515 Japón; c/o Mochida Pharmaceutical Co., Ltd, 7 Yotsuya 1-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8515 Japón; c/o Mochida Pharmaceutical Co., Ltd, 7 Yotsuya 1-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8515 Japón; c/o Mochida Pharmaceutical Co., Ltd, 7 Yotsuya 1-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8515 Japón

Nacionalidad o Domicilio: Japón

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2008/051471

Fecha 24.01.2008

Publicación Internacional No. WO/2008/091021

Fecha 31.07.2008

⑥ Título (54)

DERIVADO DE HETEROCICLIDEN-N-(ARIL) ACETAMIDA

⑦ Clasificación Internacional (51)

C07D 413/12; A61K 31/4709; A61K 31/496; A61K 31/498; A61K 31/517; A61K 31/5355
A61K 31/536; A61K 31/538; A61K 31/5415; C07D 405/12; C07D 417/12

⑧ Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

JP

(32) Fecha

24.01.2007

(31) Número de Solicitud

2007-014372

⑨ Comprobante de pago No. 09-48,651

Fecha JULIO-6- 2009

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

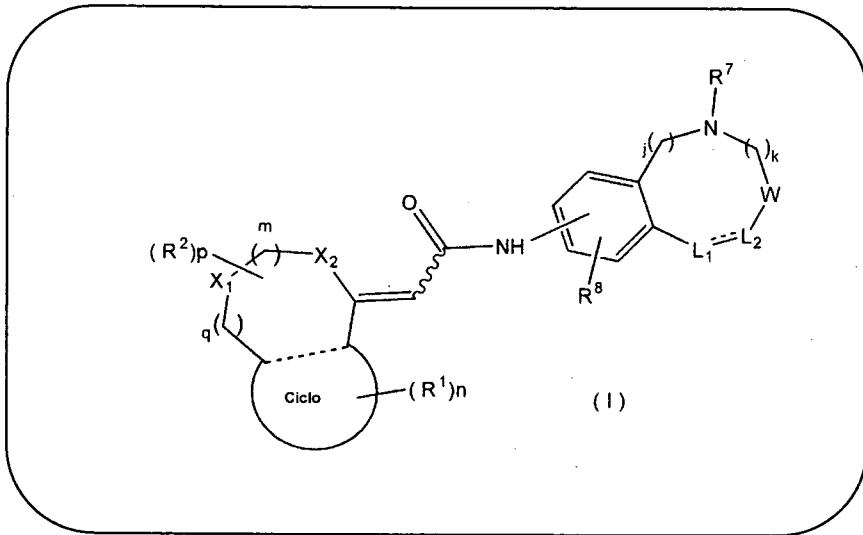
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARATERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20-281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 48,651
FECHA : JULIO 6 DE 2009

2009/009

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			48090	03/07/2009	85,400,500.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-076006- -00000-0000

Fecha: 2009-07-22 15:38:44 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 536

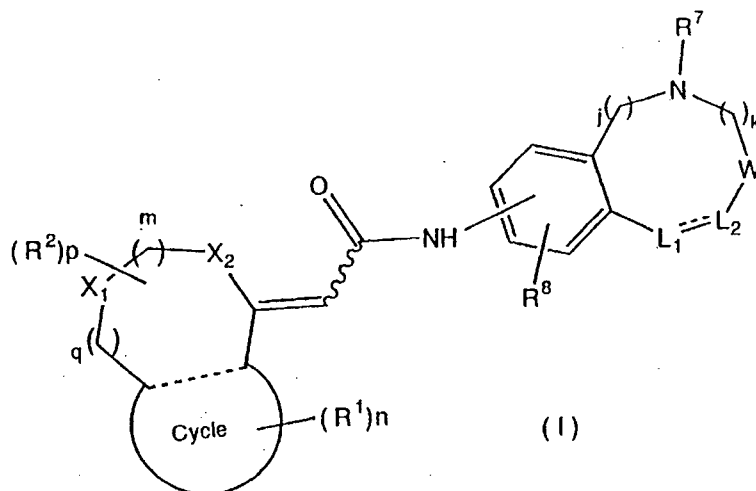
RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

[illegible]

(10) 国際公開番号
WO 2008/091021 A1

- [統葉有]

(54) 発明の名称: ヘテロシクリデン-N-(アリール)アセトアミド誘導体



(57) 要約: 下記式 (I) (式中、 k 、 m 、 n 、 p は0~2を表し、 j 、 q は0または1を表し、 R^1 はハロゲン、炭化水素基、複素環基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、 MH_2 、 OH 、カルボキシル、アルカノイル、 CN 、 NO_2 等、 R^2 は、ハ

「続葉有」

VO 2008/091021 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/051471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D413/12(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
 A61K31/498(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61K31/5355(2006.01)i,
 A61K31/536(2006.01)i, A61K31/538(2006.01)i, A61K31/5415(2006.01)i,
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D413/12, A61K31/4709, A61K31/496, A61K31/498, A61K31/517, A61K31/5355,
 A61K31/536, A61K31/538, A61K31/5415, C07D405/12, C07D417/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/010383 A1 (MOCHIDA PHARM CO., LTD., JP), 25 January, 2007 (25.01.07), Full text (Family: none)	1-3
Y	JP 2006-528971 A (ASTRAZENECA AB.), 28 December, 2006 (28.12.06), Claim 22; examples 108, 109; Par. Nos. [0145] to [0151] & WO 2004/100865 A2 & EP 1626964 A2 & US 2006/287377 A1	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 04 April, 2008 (04.04.08)

Date of mailing of the international search report
 15 April, 2008 (15.04.08)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/051471

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2005-518371 A (AMGEN INC.), 23 June, 2005 (23.06.05), Examples 5, 6, 21, 253; Par. Nos. [1302] to [1304] & WO 2003/049702 A2 & US 2003/195201 A1 & US 2004/038969 A1 & EP 1463714 A2 & US 2005/227986 A1 & US 2005/267163 A1 & US 2005/272777 A1 & US 2005/272931 A1 & US 2005/277631 A1 & US 2005/277646 A1 & US 7053088 B2 & EP 1717220 A2 & EP 1764358 A2 & EP 1780196 A2 & US 2006/030618 A1 & US 7148221 B2	1-3
X	RN 321345-90-8 REGISTRY, ED Entered STN: 12 Feb 2001, CN 1H-Indole-3-acetamide,N-[4-[(3-amino-3-oxopropyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methoxy-1-(2-methylpropyl)-2-oxo-6-quinolinyl]- (CA INDEX NAME), MF C27 H33 N5 O4, Supplier: LION bioscience AG, retrieval date 04 April, 2008 (04.04.08) URL https://stnweb-japan.cas.org/	1
X	RN 321349-72-8 REGISTRY, ED Entered STN: 12 Feb 2001, CN 1H-Indole-3-acetamide, N-[4-[(2-amino-2-oxoethyl)amino]-1-[(4-chlorophenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methoxy-2-oxo-6-quinolinyl]- (CA INDEX NAME), MF C29 H28 Cl N5 O4, Supplier: LION bioscience AG, retrieval date 04 April, 2008 (04.04.08) URL https://stnweb-japan.cas.org/	1
X	RN 321354-31-8 REGISTRY, ED Entered STN: 12 Feb 2001, CN 1H-Indole-3-acetamide,N-[4-[(2-amino-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydro-3-methoxy-2-oxo-1-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-6-quinolinyl]- (CA INDEX NAME), MF C30 H38 N6 O4, Supplier: LION bioscience AG, retrieval date 04 April, 2008 (04.04.08) URL https://stnweb-japan.cas.org/	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/051471

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D405/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/051471

<Subject of search>

The compound represented by the formula (I) includes compounds having great many combinations of alternatives. However, among these compounds, those which are specifically disclosed in the description are limited to the compound represented by the formula (I) wherein q is 0, m is 1 or 2, X_1 is O or S, X_2 is CH_2 or NH , and R^1 is CF_3 . Therefore, these compounds are not supported by the disclosure of the description. Therefore, claims 1-3 and the description do not comply with the prescribed requirements to such an extent that a meaningful international search can be made.

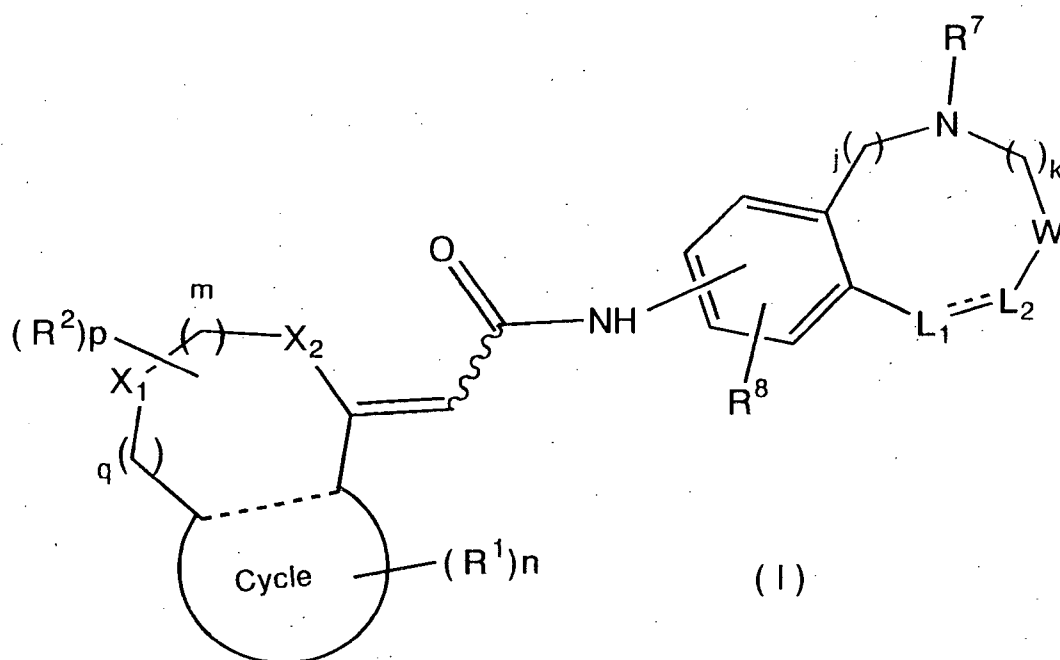
Such being the case, the search was made mainly on the parts supported by and disclosed in the description.

請求の範囲

【請求項1】

下記式 (I)

【化1】



(式中、 k 、 m 、 n 、 p は、各々独立に0～2の整数を表し、 j 、 q は、0または1の整数を表し、 R^1 は、ハロゲン原子、置換されていても良い炭化水素基、置換されていても良い複素環基、置換されていても良い $C_{1\sim6}$ アルコキシ基、置換されていても良い $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル基、置換されていても良い $C_{1\sim6}$ アルキル基でモノーもしくはジ置換されていても良いアミノ基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いカルボキシ基、置換されていても良い $C_{1\sim6}$ アルキル基でモノーもしくはジ置換されていても良いカルバモイル基、 $C_{1\sim6}$ アルカノイル基、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ基、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル基、置換されていても良い $C_{1\sim6}$ アルキル基でモノーもしくはジ置換されていても良いスルファモイル基、シアノ基またはニトロ基から任意に選ばれる基を表し、 R^2 は、ハロゲン原子、置換されていても良いアミノ基、置換されていても良い炭化水素基、置換されていても良い芳香族複素環基またはオキソ基から任意に選ばれる基を表すか、geminalもしくはvicinalな2つの R^2 が各々 $C_{1\sim6}$ のアルキレン基を形成し、 R^2 が結合している炭素原子と一緒にシクロ環基を形成していてもよく、当該シクロ環基は酸素原子もしくは窒素原子を含んだ非芳香族複素

基を形成していてもよく、 X_1 は、酸素原子、 $-NR^3-$ (R^3 は、水素原子、置換されていても良い炭化水素基、置換されていても良い複素環基もしくは置換されていても良いアシル基である)、または $-S(O)_r-$ (r は0~2の整数)を表し、 X_2 は、メチレン基、酸素原子、 $-NR^3-$ (R^3 は、水素原子、置換されていても良い炭化水素基、置換されていても良い複素環基もしくは置換されていても良いアシル基である)、または $-S(O)_r-$ (r は0~2の整数)を表し、 W はメチレン基、カルボニル基またはスルホニル基を表し、 R^7 は、水素原子、置換されていても良い炭化水素基、置換されていても良い複素環基もしくは置換されていても良いアシル基を表し、 R^8 、 R^{9A} 及び R^{9B} は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、置換されていても良い炭化水素基、置換されていても良い複素環基、置換されていても良い $C_1\sim 6$ アルコキシ基、置換されていても良い $C_1\sim 6$ アルコシカルボニル基、置換されていても良い $C_1\sim 6$ アルキル基でモノーもしくはジ置換されていても良いアミノ基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いカルボキシ基、置換されていても良い $C_1\sim 6$ アルキル基でモノーもしくはジ置換されていても良いカルバモイル基、 $C_1\sim 6$ アルカノイル基、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ基、 $C_1\sim 6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル基、置換されていても良い $C_1\sim 6$ アルキル基でモノーもしくはジ置換されていても良いスルファモイル基、シアノ基またはニトロ基から任意に選ばれる基を表し、 L_1 及び L_2 は、各々独立に、単結合、 $-CR^{9A}R^{9B}-$ 、酸素原子、 $-NR^{10}-$ (R^{10} は、水素原子、置換されていても良い炭化水素基、置換されていても良い複素環基もしくは置換されていても良いアシル基を表す)、または $-S(O)_t-$ (t は0~2の整数)を表し、 X_1 及び X_2 を含む環における破線は2つの環の縮合を示し、Cycle部は、5~6員のアリアル環もしくはヘテロアリアル環を表し、 L_1 及び L_2 の間の実線と破線は単結合もしくは二重結合であることを示し、波線はE体またはZ体を表す。但し、 W がメチレン基である場合には、 L_1 が酸素原子及び L_2 が $-CR^{9A}R^{9B}-$ を表し、さらに、以下の、

(E)-2-(8-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-イリデン)-N-(3-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)アセトアミド;

(E)-2-(7-トリフルオロメチル-2,3-ジヒドロ-1-ペンタノイルキノリン-4(1H)-イリデン)-N-(3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ(1H)キノリン-2-オン-5-イル)アセトアミド;

(E)-N-(3-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)-2-(7-トリフルオロメチル-クロマン-4-イリデン)アセトアミド;

(E)-2-(8-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-イリデン)-N-(3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン-7-イル)アセトアミド;

(E) - 2 - (8 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキセピン - 5 (2H) - イリデン) - N - (2 - キノロン - 7 - イル) アセトアミド;

(E) - 2 - (8 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキセピン - 5 (2H) - イリデン) - N - (2 - オキソインドリン - 6 - イル) アセトアミド;

(E) - 2 - (8 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキセピン - 5 (2H) - イリデン) - N - (2H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン - 6 - イル) アセトアミド;

(E) - 2 - (8 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキセピン - 5 (2H) - イリデン) - N - (3, 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン - 6 - イル) アセトアミド;

(E) - 2 - (8 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキセピン - 5 (2H) - イリデン) - N - (2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン - 6 - イル) アセトアミド;

(E) - 2 - (8 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキセピン - 5 (2H) - イリデン) - N - (2 - キノロン - 8 - イル) アセトアミド;

(E) - 2 - (8 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキセピン - 5 (2H) - イリデン) - N - (2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アセトアミド;

(E) - 2 - (8 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキセピン - 5 (2H) - イリデン) - N - (2 - ヒドロキシエチル - 2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン - 6 - イル) アセトアミド;

(E) - 2 - (8 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキセピン - 5 (2H) - イリデン) - N - (3, 4 - ジヒドロ - (2H) - イソキノリン - 1 - オン - 7 - イル) アセトアミド;

(E) - 2 - (8 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキセピン - 5 (2H) - イリデン) - N - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) アセトアミド;

(E) - 2 - (1 - (2, 2 - ジフルオロプロパノイル) - 7 - トリフルオロメチル - 2, 3 - ジヒドロキノリン - 4 (1H) - イリデン) - N - (3 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 5 - イル) アセトアミド;

(E) - 2 - (8 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキセピン - 5 (2H) - イリデン) - N - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4H) - オン - 6 - イル) アセトアミド;

(E) - 2 - (8 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキセピン - 5 (2H) - イリデン) - N - (4 - (2 - ヒドロキシアセチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) アセトアミド;

(E) - 2 - (8 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキセピン - 5 (2H) - イリデン) - N - (4 - (2 - ヒドロキシプロパノイル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) アセトアミド;

(E) - 2 - (8 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキセピン - 5 (2H) - イリデン) - N - (4 - (2 - ヒドロキシアセチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) アセトアミド;

を各々除く) で表される化合物、またはその塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項2】

請求項1に記載の式 (I) で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩またはそれらの溶媒和物の少なくともひとつを有効成分として含有することを特徴とする、医薬組成物。

【請求項3】

請求項1に記載の式 (I) で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩またはそれらの溶媒和物の少なくともひとつを有効成分として含有することを特徴とする、TRPV1 (Transient Receptor Potential Type I) 受容体拮抗剤。

13

DERIVADO DE HETEROCICLIDEN-N-(ARIL) ACETAMIDA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una medicina, en particular, un compuesto que modula la función de tener un receptor potencial tipo I del receptor temporal (posteriormente referido como "receptor TRPV1"), en particular, a un derivado N-(aril)acetamida que tiene un esqueleto heterociclideno, un antagonista del receptor TRPV1 que comprende el derivado como un ingrediente activo, y un agente para prevenir o tratar enfermedades las cuales causan dolor y en las cuales, está involucrado el receptor TRPV1, el agente preventivo o tratable comprende el derivado como un ingrediente activo.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En un estudio relacionado con el mecanismo para producir dolor, un receptor de capsaicina (8-metil-N-vanillil-6-nonenamida), el cual es un componente principal del sabor acre del pimiento picante (receptor TRPV1), se clonó en 1997 (Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, and Julius D., Nature, Vol. 389, pp. 816-824, 1997). El receptor TRPV1, el cual es un receptor que reconoce

la capsaicina, es frecuentemente expresado en neuronas sensoras primarias involucradas en el sentido del dolor, y fibras aferentes sensoras que contienen terminales nerviosas de fibras C. Posteriormente, se clonaron muchos receptores de la familia TRP.

Las estructuras de los receptores de la familia TRP son similares entre sí. Los receptores de la familia TRP tiene cada uno, un dominio de seis transmembranas, y el N-término y C-término de la molécula, están dispuestos en una célula. En respuesta a la estimulación de la capsaicina, un ácido (pH 6.0 o menos), o calor (43°C o superior), el receptor TRPV1 permite a los cationes tales como iones de calcio y un ión de sodio, fluir en una célula. Por consiguiente, considerando los sitios de expresión del receptor TRPV1 y la acción de capsaicina, se asume una marcada contribución del receptor TRPV1 a la excitación del nervio. Además, las contribuciones del receptor TRPV1 a organismos vivos, ha sido dilucida de la información descrita en muchos reportes previos. En particular, en un ratón en el cual un receptor TRPV1 ha sido suprimido (ratón agénico TRPV1), la intensificación de la sensibilidad al calor debida a dolor neuropático no se observa, el desarrollo de edema se suprime en un modelo de dolor inflamatorio inducido por (CFA)

adyuvante completo Freund (Szabo A, Helyes Z, Sandor K, Bite A, Pinter E, Nemeth J, Banvolgyi A, Bolcskei K, Elekes K, y Szolcsanyi J, Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics, Vol. 314, pp. 111-119, 2005), y la acción
5 desensibilizante por el agonista del receptor TRPV1 descrita en un reporte previo, exhibe un efecto analgésico en un modelo de dolor neuropático y un modelo de dolor inflamatorio, y de este modo, un involucramiento del receptor TRPV1 en dolor, ha sido sugerido (Rashid MH, Inoue M, Kondo
10 S, Kawashima T, Bakoshi S, and Ueda H, Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics, Vol. 304, pp. 940-948, 2003).

La aplicación de capsaicina causa un dolor agudo temporal, pero entonces, induce desensibilización para
15 ocasionar un efecto analgésico. En base a estas características, muchos agonistas del receptor TRPV1, tales como crema de capsaicina, han estado bajo desarrollo como fármacos analgésicos (Saper JR, Klapper J, Mathew NT, Rapoport A, Phillips SB, and Bernstein JE, Archives of
20 Neurology, Vol. 59, pp. 990-994, 2002).

Recientemente, se ha reportado que, en células de ganglio de raíz dorsal de rata de modelo de dolor diabético inducido por la administración de estreptozotocina, se

acelera la despolarización debido a la estimulación de capsaicina, esto es, se incrementa la sensibilidad del receptor TRPV1. De este modo, un involucramiento del receptor TRPV1 en dolor diabético ha sido sugerido (Hong S and Wiley JW, The Journal of Biological Chemistry, Vol. 280, pp. 618-627, 2005). Además, se ha reportado que la acción desensibilizante de capsaicina, la cual es un agonista del receptor TRPV1, es efectiva para el mejoramiento de la función de la vejiga, y de este modo, también se ha sugerido una contribución al orinar (Masayuki Takeda and Isao Araki, Nippon Yakurigaku zasshi (Folia Pharmacologica Japonica), Vol. 121, pp. 325-330, 2003). Además, la contracción de bronquios causada por la estimulación de capsaicina, un efecto de inhibición del antagonista del receptor TRPV1 para esta acción, y similares, también ha sido reportada, y de este modo, también se ha sugerido un involucramiento en los órganos respiratorios. Se ha elucidado que el receptor TRPV1 está involucrado en varias enfermedades. De la información descrita anteriormente, se han esperado reguladores moduladores del receptor TRPV1 que modulan la función del receptor TRPV1, por ser útiles.

Entre tales moduladores de TRPV1, agonistas que estimulan el receptor TRPV1, inducen la des-sensibilización y

se espera que los antagonistas sean útiles en el tratamiento de varias enfermedades. Entre estos agonistas y antagonistas, puesto que los agonistas causan estimulación aguda temporal que involucra dolor y así sucesivamente, los antagonistas del receptor TRPV1 que no inducen tal excitación debido a la estimulación, han atraído la atención. Concurrentemente, compuestos que tienen un antagonismo del receptor TRPV1 se espera sean ampliamente usados para, por ejemplo, fármacos analgésicos, fármacos terapéuticos para incontinencia urinaria, y fármacos terapéuticos para enfermedades respiratorias.

El dolor es definido como "una experiencia emocional y sensorial desagradable que es causada por una lesión sustancial o latente de un tejido, y una experiencia sensorial y emocional que se describe usando tal expresión". El dolor puede ser bruscamente dividido en tres categorías: 1. Dolor nociceptivo, 2. Dolor neuropático, y 3. Dolor psicogénico.

El dolor nociceptivo es un dolor fisiológico causado por estímulo mecánico, estímulo térmico o estímulo químico. En general, el dolor nociceptivo es dolor agudo y sirve como un biosensor basado en experiencias sensoriales desagradables para proteger el cuerpo del peligro. Se ha

pensado que el dolor tal como reumatismo, es seguramente, dolor agudo. Sin embargo, un periodo prolongado del comienzo del mismo y la cronicidad de la inflamación se lleva acerca del dolor crónico.

5 La hiperalgesia a estímulo térmico o estímulo mecánico, se origina después del daño al tejido o durante la inflamación. La sensibilización de receptores a un material que induce dolor y estímulo que induce dolor, se reporta en la explicación de hiperalgesia a estímulo térmico o estímulo
10 mecánico. Ejemplos de los mismos incluyen, sensibilización de receptores del dolor debido a mediadores de inflamación que se originan en inflamación local y un decremento en el pH en este, un incremento en reactividad a bradiquinina e histamina debido a un incremento en la temperatura de la inflamación
15 local, y sensibilización debido al factor de crecimiento nervioso (NGF) (referencia: Kazuo Hanaoka, Itami -Kiso, Shindan, Chiryo- (Pain -Base, Diagnosis, and Therapy-), Asakura Shoten, 2004). Ejemplos específicos el mismo incluyen, reumatismo crónico y osteoartritis de rodilla, los
20 cuales son ejemplos típicos. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroidales (NSAID), han sido usados para el tratamiento de dolor inflamatorio debido a un reumatismo crónico del dolor y osteoartritis de rodilla, por un periodo prolongado

de tiempo. Sin embargo, el uso del mismo está restringido debido a los efectos colaterales de un trastorno del aparato digestivo y trastorno renal. Además, aunque los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores COX2), han sido desarrollados para reducir los efectos colaterales de NSAID, existe un interés acerca de los efectos colaterales que pueden conducir a insuficiencia cardíaca, lo cual ha llegado a ser un problema social. Por consiguiente, se requiere un agente terapéutico de dolor inflamatorio que tiene eficiencia superior en la administración oral y que tiene algunos efectos colaterales.

El dolor post-operativo es básicamente dolor inflamatorio, el cual acompaña al daño de tejido, e incluye factores del factor de dolor neurogénico, derivados de la lesión nerviosa. El dolor post-operativo es ampliamente dividido en dolor somático y dolor visceral. El dolor somático es además dividido en dolor superficial y dolor profundo. Entre estos, cuando el dolor post-operativo se deja sin tratar, ocurre la sensibilización del nervio; por lo tanto, el dolor es también evocado por estímulo inocuo, tal como un toque y una presión (alodinia). Cuando ocurre tal dolor, existen muchos casos no tratables que no pueden ser controlados por la terapia del bloque de nervio y la

administración de fármacos, tales como NSAIDs, fármacos antiepilépticos, y agonistas opioides. Además, estos fármacos usados tienen efectos colaterales. Por ejemplo, el NSAID tiene efectos colaterales debido a trastorno de órganos del
5 aparato digestivo y trastorno renal. En los fármacos antiepilépticos, la carbamazepina y Fenitoína, tienen efectos colaterales, tales como tibusación, erupción, síntomas digestivos y cardiotoxicidad; y la Gabapentina tiene efectos colaterales tales como, somnolencia y vértigo. Los agonistas
10 opiodes tienen efectos colaterales tales como constipación. Por consiguiente, se requiere un agente terapéutico del dolor post-operativo que tenga eficiencia superior y tenga algunos efectos colaterales.

El dolor neuropático es dolor causado por daño
15 primario de una cierta porción en un sistema de neurotransmisión que varía desde una periferia al centro o que es causado por un malfuncionamiento del mismo (Textbook of anesthesiology 4, Fully illustrated) Chapter 1, 1998, Medical View Co., Ltd).

20 Las lesiones nerviosas que causan dolor neuropático son típicamente lesiones externas, o lesiones en un nervio periférico, un nervio plexo, o tejido blando perineural. Sin embargo, el dolor neuropático es también causado por lesiones

en las trayectorias somatosensoras centrales (por ejemplo, trayectorias somatosensoras en la médula espinal, corriente cerebral, el talámico o a nivel de la corteza y similares). Por ejemplo, el dolor neuropático es posiblemente causado por cualquiera de los trastornos neurodegenerativos, enfermedades osteolíticas, trastornos metabólicos, cáncer, infección, inflamación, después de operación quirúrgica, lesiones externas, radioterapia, tratamiento usando agentes anticancerígenos, y similares. Sin embargo, el mecanismo patofisiológico, o en particular, el mecanismo molecular del comienzo, no ha sido aún completamente elucidado.

La alodinia se conoce como un ejemplo de una reacción anormal, caracterizante del dolor neuropático es la alodinia. La alodinia es un estado en el cual, una persona siente dolor aún con estimulación que no podría resultar en dolor de sensación de persona normal. En la alodinia, el dolor es evocado por estímulo táctil. Esto es, características fundamentales de la alodinia son cambios cualitativos en la respuesta sensora y un bajo umbral de dolor. En neuralgia post-herpética, la cual es representativa de dolor neuropático, se confirma que 87% de pacientes tienen alodinia. Se alega que la intensidad del dolor en neuralgia post-herpética es proporcional al grado de alodinia. La

alodinia, la cual es un síntoma que restringe marcadamente la libertad del paciente, dirige atención como un objetivo terapéutico de neuralgia post-herpética.

El herpes es una enfermedad en la cual, un virus del herpes infectado son neuronas para ocasionar el comienzo, y 70% de pacientes con herpes siente dolor severo. Este dolor desaparece conforme la enfermedad es tratada. Sin embargo, aproximadamente 10% de los pacientes sufren de la así llamada neuralgia post-herpética en la cual, el dolor permanece por muchos años aún, después que la enfermedad es curada. En mecanismos patogenéticos, se dice que el virus del herpes prolifera nuevamente a partir de un ganglio nervioso, y las lesiones nerviosas generadas durante esta proliferación, aceleran la reorganización de la sinapsis, esto ocasiona alodinia, la cual es dolor neuropático. En instalaciones clínicas, las personas ancianas son las que más probablemente desarrollan la neuralgia post-herpética, y 70% o más de los casos de neuralgia post-herpética ocurren en pacientes de 60 años o más ancianos. Ejemplos de un agente terapéutico usado incluyen, agentes anticonvulsionantes, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, esteroideos y similares, pero no existe terapia completa (referencia: Kazuo Hanaoka, Itami-Kiso, Shindan, Chiryo- (Pain -Base, Diagnosis, and Therapy-

), Asakura Shoten, 2004).

El dolor diabético es ampliamente categorizado en dolor agudo que ocurre cuando la hiperglicemia es rápidamente remediada y el dolor crónico, que ocurre debido a factores
5 tales como desmielinación o regeneración del nervio. Entre estos tipos de dolor diabético, el dolor crónico es dolor neuropático debido a la inflamación del ganglio de raíz dorsal, causado por un decremento en la corriente sanguínea debido a la diabetes, e incendiado espontáneo de neuronas y
10 excitabilidad causados por la regeneración subsecuente de fibras nerviosas. Los agentes anti-inflamatorios no esteroideos, agentes antidepresivos, cremas de capsaicina y similares, son usados para terapia. Sin embargo, no existe agente terapéutico perfecto para el tratamiento de dolor
15 diabético que puede curar todos los tipos de dolor diabético usando un agente único (Referencia: Iyaku no ayumi (Progress in Medicine) (Journal of Clinical and Experimental Medicine), Vol. 211, No. 5, 2004, Special feature "Itami shigunaru no seigyo kiko to saishin chiryo ebidensu" ("Control mechanisms
20 of Pain Signal and Latest Evidence-based Therapy"))).

En dolor neuropático, el tratamiento analgésico para pacientes quienes se quejan de un síntoma de dolor crónico que interfiere con su vida diaria, directamente

mejoran la calidad de vida. Sin embargo, se cree que los agentes analgésicos centrales representados por morfina, agentes analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos, y esteroides, no son efectivos contra el dolor neuropático. En

5 farmacoterapia práctica, agentes antidepresivos tales como amitriptilina; fármacos antiepilépticos tales como Gabapentina, Pregabalina, carbamazepina y fenitoína; y agentes antiarrítmicos, tales como mexiletina, son también usados y prescritos para el tratamiento de dolor neuropático.

10 Sin embargo, se sabe que estos fármacos tienen los siguientes efectos colaterales; la Amitriptilina causa efectos colaterales tales como boca seca, somnolencia, sedación, constipación y disuria. La carbamazepina y fenitoína, causan efectos colaterales tales como aturdimiento, erupción,

15 síntomas del aparato digestivo, y cardiotoxicidad. La gabapentina causa efectos colaterales tales como somnolencia y vértigo. La mexiletina causa efectos colaterales tales como vértigo y síntomas del aparato digestivo. Estos fármacos, los cuales no son agentes terapéuticos del dolor neuropático

20 específicos, tienen escasa disociación entre la eficacia del fármaco y los efectos colaterales, de este modo, resultando en baja satisfacción de tratamiento. Por consiguiente, se requiere un agente terapéutico de dolor neuropático que

exhibe una eficiencia superior en la administración oral y que tiene algunos efectos colaterales.

Recientemente, compuestos que tienen un antagonismo del receptor TRPV1 han sido estudiados. Compuestos heterocíclicos conocidos, que cada uno tiene un enlace amida, se describen en por ejemplo, Panfleto de Publicación PCT No. 03/049702 (Documento de Patente 1), Panfleto de Publicación PCT No. 04/056774 (Documento de Patente 2), Panfleto de Publicación PCT No. 04/069792 (Documento de Patente 3), Panfleto de Publicación PCT No. 04/100865 (Documento de Patente 4), Panfleto de Publicación PCT No. 04/110986 (Documento de Patente 5), Panfleto de Publicación PCT No. 05/016922 (Documento de Patente 6), Panfleto de Publicación PCT No. 05/030766 (Documento de Patente 7), Panfleto de Publicación PCT No. 05/040121 (Documento de Patente 8), Panfleto de Publicación PCT No. 05/046683 (Documento de Patente 9), Panfleto de Publicación PCT No. 05/070885 (Documento de Patente 10), Panfleto de Publicación PCT No. 05/095329 (Documento de Patente 11), Panfleto de Publicación PCT No. 06/006741 (Documento de Patente 12), Panfleto de Publicación PCT No. 06/038871 (Documento de Patente 13), and Panfleto de Publicación PCT No. 06/058338 (Documento de Patente 14). Sin embargo, estos documentos de patente no

describen derivados de heterociclideno acetamida.

Ejemplos de la técnica relacionada que describen un compuesto que tiene un esqueleto de heterociclideno incluyen las que son Panfleto de publicación de PCT No. 94/26692
5 (Documento de Patente 15), Panfleto de publicación de PCT No. 95/06035 (Documento de Patente 16), Panfleto de publicación de PCT No. 98/39325 (Documento de Patente 17), Panfleto de publicación de PCT No. 03/042181 (Documento de Patente 18), Solicitud de Patente Japonesa disponible No. 2001-213870
10 (Documento de Patente 19), Panfleto de publicación de PCT No. 06/064075 (Documento de Patente 20), panfleto de Publicación de PCT No. 07/010383 (Documento de Patente 21), Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol. 22, No. 6, pp. 1511-18, 1985 (Non-Documento de Patente 1), Tetrahedron Letters, Vol. 42,
15 No. 18, pp. 3227-3230, 2001 (Non-Documento de Patente 2), y Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 47, No. 3, pp. 329-339, 1999 (Non-Documento de Patente 3).

El documento de Patente 15, describe como un relajante muscular, un compuesto con una estructura la cual
20 tiene un esqueleto 2H-1-benzopiran-4-ilideno o un esqueleto 1,2, 3, 4-tetrahidro-4-quinolideno y en el cual, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, o un grupo cicloalquilo, está unido al átomo de N de la estructura de acetamida. Sin

2A

embargo, no se describe un compuesto en el cual, un grupo arilo sustituido, grupo heteroarilo o similares, está unido al átomo de N. Los Documentos de Patente 16 a 18, describen, como un antagonista de vasopresina arginina o un antagonista 5 oxitocina, un compuesto con una estructura específica, el cual tiene un esqueleto 4,4-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzodiazepina y en el cual, un grupo arilcarbonilo sustituido con un arilo, está unido al N-átomo de la posición-1 del esqueleto.

10 El Documento de Patente 19, describe como un derivado de 2-(1,2-benzisotiazol-3(2H)-ilideno 1,1-dióxido)acetamida, usado como un nuevo agente de control de carga para un colorante orgánico para electrostatografía, un compuesto específico en el cual, el átomo N de la acetamida 15 tiene un grupo fenilo sustituido.

El Documento de Patente 20, describe, como un derivado amida de 2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoquinolin-4-ilideno, usado como un inhibidor de calpaína, un compuesto con una estructura específica, el cual tiene un grupo sec-butilo en 20 la posición 3.

El documento de Patente 21, describe nuevos derivados de heterocicliden acetamida usados con el antagonista del receptor TRPV1.

En un reporte relacionado con la síntesis de un derivado de oxiindol, el Documento no de Patente 1, describe 2-(1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)-N,N-dimetil-acetamida. Sin embargo, un grupo arilo sustituido o grupo
5 heteroarilo o similares, no está unido al átomo de N.

El documento no de Patente 2, describe, como un derivado (1,2,3,4-tetrahidro-2-oxo-5H-1,4-benzodiazepin-5-iliden)acetamida, usado para un antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA), un compuesto con una estructura específica
10 en la cual, un grupo fenilo está unido al átomo de N de la acetamida.

El documento no de Patente 3, describe, como un derivado de (2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzodiazepin-5-iliden)acetamida, usado como un antagonista de vasopresina
15 arginina no peptídica, un compuesto con una estructura específica en la cual, un grupo 2-piridilmetilo está unido al átomo de N de la acetamida, y el esqueleto de benzodiazepina no tiene un sustituyente.

Los documentos de Patente 15 a 20, y los Documentos
20 no de Patente 1 a 3, describen compuestos, cada uno que tiene un esqueleto heterociclideno, pero el antagonismo del receptor TRPV1 no se describe o sugiere.

Se reportó que la elevación de la temperatura

corporal es causado por administración del antagonista del receptor TRPV1 (Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 48, No. 6, pp. 1857-72, 2005 (Documento no de Patente 4) (Society for Neuroscience, Programa No. 890.20, 2004 (Documento no de Patente 5)).

En el desarrollo de farmacéuticos, se requiere satisfacer el criterio estricto para no solamente la actividad farmacológica objetivo, sino también absorción, distribución, metabolismo, excreción y similares. Con respecto a las interacciones de fármacos, desensibilización o tolerancia, la absorción digestiva en administración oral, la velocidad de transferencia a un intestino delgado, la velocidad de absorción y efecto de primer paso, una barrera de órgano, enlace de proteína, inducción de una enzima que metaboliza el fármaco, una trayectoria de excreción y separación corporal, un método de administración (un sitio de aplicación, un método y un propósito), y similares, se requieren varias agendas. Sin embargo, un fármaco que satisface estos requerimientos, es raramente descrito.

Estos problemas de compresión en el desarrollo del fármaco, también existen para los antagonistas del receptor TRPV1, y los antagonistas del receptor TRPV1 aún no han sido liberados sobre el mercado. Más específicamente, los

compuestos que tienen un antagonismo del receptor TRPV1, también incluyen problemas en términos de utilidad y seguridad. Por ejemplo, estos compuestos tienen baja estabilidad metabólica y la administración oral de estos 5 compuestos es difícil; estos compuestos exhiben actividad inhibitoria del canal del gen relacionado con éter -A-go-go humano (hERG), el cual puede causar arritmia, y las farmacocinéticas de estos compuestos no son satisfactorias. Existen problemas los cuales serán entendidos en las etapas 10 de los experimentos clínicos. Por ejemplo, el cambio en la temperatura corporal de conformidad con la administración al agonista del receptor TRV1 es sugerida, pero no se ha encontrado en la técnica anterior, que describa un método para inducir compuestos a resolver tales problemas. Por 15 consiguiente, un compuesto en el cual estos problemas son resueltos y el cual tiene alta selectividad, se ha deseado.

Además, se ha deseado un compuesto que causa algunos de los efectos colaterales mencionados que los fármacos conocidos que son actualmente usados en el 20 tratamiento de dolor que incluyen los tipos descritos anteriormente de dolor neuropático.

Panfleto de Publicación PCT No. 03/049702

(Documento de Patente 1)

Panfleto de Publicación PCT No. 04/056774
(Documento de Patente 2)

Panfleto de Publicación PCT No. 04/069792
(Documento de Patente 3)

5 Panfleto de Publicación PCT No. 04/100865
(Documento de Patente 4)

Panfleto de Publicación PCT No. 04/110986
(Documento de Patente 5)

Panfleto de Publicación PCT No. 05/016922
10 (Documento de Patente 6)

Panfleto de Publicación PCT No. 05/030766
(Documento de Patente 7)

Panfleto de Publicación PCT No. 05/040121
(Documento de Patente 8)

15 Panfleto de Publicación PCT No. 05/046683
(Documento de Patente 9)

Panfleto de Publicación PCT No. 05/070885
(Documento de Patente 10)

Panfleto de Publicación PCT No. 05/095329
20 (Documento de Patente 11)

Panfleto de Publicación PCT No. 06/006741
(Documento de Patente 12)

Panfleto de Publicación PCT No. 06/038871

(Documento de Patente 13)

Panfleto de Publicación PCT No. 06/058338

(Documento de Patente 14)

Panfleto de Publicación PCT No. 94/26692 (Documento
5 de Patente 15)

Panfleto de Publicación PCT No. 95/06035 (Documento
de Patente 16)

Panfleto de Publicación PCT No. 98/39325 (Documento
de Patente 17)

10 Panfleto de Publicación PCT No. 03/042181
(Documento de Patente 18)

Publicación PCT Abierta al público No. 2001-213870
(Documento de Patente 19)

Panfleto de Publicación PCT No. 06/064075
15 (Documento de Patente 20)

Panfleto de Publicación PCT No. 07/010383
(Documento de Patente 21)

Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol. 22, No. 6,
pp. 1511-18, 1985 (Documento no de Patente 1)

20 Tetrahedron Letters, Vol. 42, No. 18, pp. 3227-
3230, 2001 (Documento no de Patente 2)

Chemical Pharmaceutical Bulletin, Vol. 47, No. 3,
pp. 329-339, 1999 (Documento no de Patente 3)

Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 48, No. 6, pp.
1857-72, 2005 (Documento no de Patente 4)

Society for Neuroscience, Programa No. 890.20, 2004
(Documento no de Patente 5)

5

SUMARIO DE LA INVENCION

Problemas a ser Resueltos por la Invención

Bajo las circunstancias descritas anteriormente, se han deseado un modulador receptor de TRPV1, en particular, un
10 antagonista del receptor TRPV1 que puede ser oralmente administrado, que tiene alta seguridad, y que tiene excelente efectividad, un agente para prevenir o tratar enfermedades en las cuales, el receptor TRPV1 está involucrado, y en particular, un agente para prevenir o tratar dolor. En la
15 técnica relacionada, la amitriptilina causa efectos colaterales tales como, boca seca, somnolencia, sedación, constipación y disuria; la carbamazepina y fenitoína, causan efectos colaterales tales como, erupción, síntomas del aparato digestivo y cardiotoxicidad; la gabapentina causa
20 efectos colaterales tales como, somnolencia y vértigo; la mexiletina causa efectos colaterales tales como, vértigo y síntomas del aparato digestivo; fármacos anti-inflamatorios no esteroideos causan efectos colaterales tales como, daño

gastrointestinal; e inhibidores COX2 causan un efecto colateral de insuficiencia cardiaca. Por consiguiente, en particular, un efecto para prevenir o tratar el dolor el cual pueden ser oralmente administrado a mamíferos incluyendo 5 humanos, en particular, el cual puede ser clínicamente usado (en particular, el cambio en la temperatura corporal es muy poco), y en el cual, al menos uno de los problemas descritos anteriormente de la técnica relacionada, es superado, por ejemplo, se han deseado fuertemente, uno el cual causa 10 algunos de los efectos colaterales mencionados anteriormente que los fármacos conocidos, uno el cual no tiene una acción inhibitoria de un hERG actual, uno el cual tiene estabilidad metabólica satisfactoria, uno el cual puede ser oralmente administrado, o uno el cual tiene farmacocinéticas 15 satisfactorias, uno el cual tiene excelente solubilidad, o uno el cual no causa que la elevación de la temperatura corporal sea fuertemente deseada.

Medios para Resolver los Problemas

20 La presente invención proporciona un compuesto que modula la función del un receptor TRPV1, en particular, un derivado de heterocicliden-N-(aril)acetamida, representado por la fórmula (I), en donde el anillo benceno que contiene

nitrógeno en el anillo bicíclico (en particular, un anillo que contiene nitrógeno que tiene cualquiera de un grupo carbonilo, grupo sulfonilo y átomo de oxígeno), está unido a un átomo de nitrógeno-amido, una sal del mismo
5 farmacéuticamente aceptable, y un solvato del mismo; un modulador del receptor TRPV1, en particular, un antagonista del receptor TRPV1, y un agente para prevenir o tratar el dolor, en particular, un agente para prevenir o tratar el dolor neuropático, y un agente para prevenir o tratar el
10 dolor inflamatorio, que contiene los derivados como un ingrediente activo.

Ventajas de la Invención

Para resolver los problemas anteriores y obtener un
15 compuesto que modula la función de tener un receptor TRPV1 que tiene alta seguridad y excelente efectividad, los presentes inventores han conducido estudios intensivos y han encontrado que los derivados de N-(aril)-acetamida que tienen un esqueleto heterociclideno representado por la fórmula I,
20 en donde el anillo benceno (sistema de anillo bicíclico), el cual es condensado a anillo que contiene nitrógeno (que tiene, en particular, cualquier grupo carbonilo, grupo sulfonilo o átomo de oxígeno), está unido a un átomo de

amido-nitrógeno, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, que tienen una excelente actividad que modula la función del receptor TRPV1, y el grupo de estos compuestos que tiene al menos, una
5 de las características de que los compuestos que tienen alta estabilidad metabólica, excelente absorbabilidad oral, o no causan la elevación de la temperatura corporal (en particular, el cambio en la temperatura corporal es muy poco). Por consiguiente, una composición farmacéutica que
10 comprende uno de los compuestos como un ingrediente activo, es prometedora como un agente para prevenir o tratar el dolor, que puede ser oralmente administrado, en particular, como un agente para prevenir o tratar dolor neuropático, o un agente para prevenir o tratar dolor inflamatorio.

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un derivado heterocicliden-N-(aril)acetamida representado por la fórmula (I), en donde el anillo benceno (sistema de anillo
20 bicíclico), el cual es condensado a un anillo que contiene nitrógeno, (que tiene en particular, cualquiera de un grupo carbonilo, grupo sulfonilo y átomo de oxígeno), está unido a un átomo de amido-nitrógeno, una sal del mismo, una

composición farmacéutica que comprende el derivado o una sal del mismo; y el uso farmacéutico del derivado o una sal del mismo.

Modalidades de la presente invención serán ahora
5 descritas. En la descripción relacionada con los compuestos de la presente invención, por ejemplo, la expresión "C₁₋₆" significa, a menos que se declare otro modo, "una cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono", para un grupo lineal, y "el número de átomos de carbono que
10 constituye un anillo" para un grupo cíclico.

El peso molecular de un compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención, no está particularmente limitado. Sin embargo, el peso molecular es preferiblemente 700 o menos, y más preferiblemente, 550 ó
15 menos. Cuando la estructura de un compuesto se especifica en diseño de fármaco reciente, además del esqueleto básico que tiene una característica farmacológica, es normalmente usada una limitación tal como aquella del peso molecular, como otro factor limitante significativo.

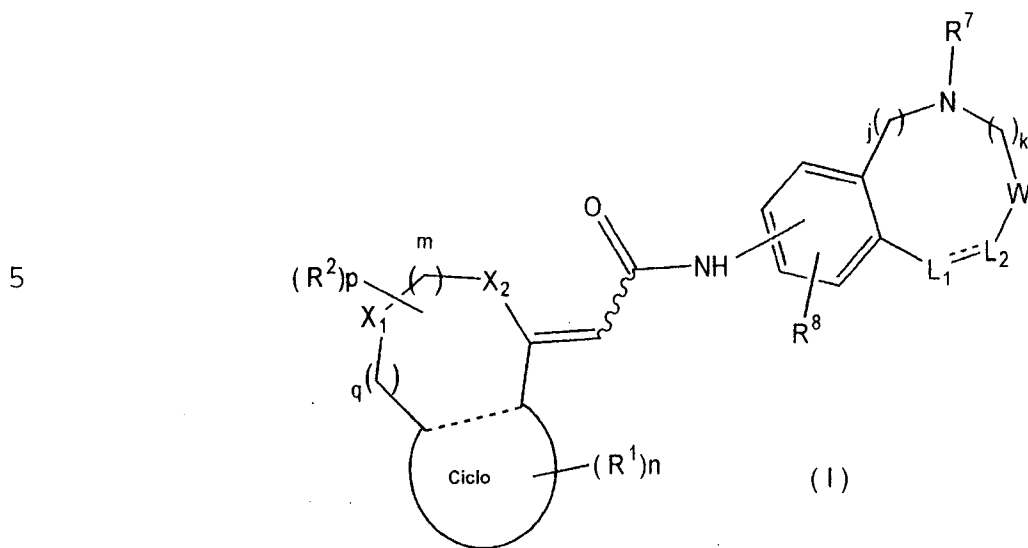
20

Modalidades de la presente Invención

[1] Primera modalidad de la presente invención

Una primera modalidad de la presente invención es

un compuesto representado por la fórmula (I):



10 (en donde k , m , n y p cada uno representan
independientemente, un número entero de 0 a 2; j y q
representa un número entero de 0 ó 1; R^1 representa un grupo
seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo
sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido
15 o no sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido o no
sustituido, un grupo alcoxycarbonilo C_1-C_6 sustituido o no
sustituido, un grupo amino el cual puede ser mono o di-
sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido o no
sustituido, un grupo hidroxilo protegido o no protegido, un
20 grupo carboxilo protegido o no protegido, un grupo carbamoilo
el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo
 C_1-C_6 sustituido o no sustituido, un grupo alcanilo C_{1-6} , un
grupo alquiltio C_{1-6} , un grupo alquilsulfinilo C_{1-6} , un grupo

alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo sulfamoilo el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un grupo ciano, y un grupo nitro; R^2 representa un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, y un grupo oxo, o dos R^2 germinales o vecinales, pueden estar unidos entre sí para formar un grupo alquilenos C_{2-6} , y formar un grupo de anillo ciclo junto con el átomo de carbono al cual los dos R^2 están unido o el grupo de anillo ciclo puede formar grupos heterocíclicos no aromáticos que contienen un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno; X_1 representa un átomo de oxígeno, $-NR^3-$ (en donde R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido), o $-S(O)r-$ (en donde r es un número entero de 0 a 2); X_2 representa un grupo metileno, un átomo de oxígeno, $-NR^3-$ (en donde R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo acilo sustituido o no sustituido) o $-S(O)r-$ (en donde r es un número entero de 0 a 2); W representa un grupo metileno, un grupo carbonilo o un grupo

sulfonilo; R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido; R^8 , R^{9A} y R^{9B} cada uno
5 independientemente, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, un grupo alcoxicarbonilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un
10 grupo amino el cual puede ser mono- o di-sustituido por un grupo alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un grupo hidroxilo protegido o no protegido, un grupo carboxilo protegido o no protegido, un grupo carbamoilo el cual puede ser mono o di-sustituido por un grupo alquilo C_{1-6} sustituido
15 o no sustituido, un grupo alcanilo C_1-C_6 , un grupo alquiltio C_1-C_6 , un grupo alquilsulfinilo C_1-C_6 , un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , un grupo sulfamoilo el cual puede ser mono o di-sustituido por un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, un grupo ciano o un nitro grupo; L_1 y L_2 cada
20 uno representa independientemente, un enlace único, un $-CR^{9A}R^{9B}-$, un átomo de oxígeno; $-NR^{10}-$ (R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido

o un grupo acilo sustituido o no sustituido) o -S(O)t- (t es un número entero de 0 a 2), la línea punteada en el anillo que contiene X_1 y X_2 , representa una condensación de dos anillo; la porción Ciclo representa un anillo arilo o un anillo heteroarilo de cinco o seis elementos; y la línea sólida y la línea punteada entre L_1 y L_2 , es un enlace único o doble enlace, y la línea ondulada representa un isómero-E o un isómero Z), siempre que cuando W representa un metileno grupo, L_1 sea un átomo de oxígeno y L_2 sea un $-CR^{9A}R^{9B}$, o cada uno de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)acetamida;

(E)-2-(7-trifluorometil-2,3-dihidro-1-pentanoilquinolin-4(1H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-hidroxi(1H)quinolin-2-on-5-il)acetamida;

(E)-N-(3-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)-2-(7-trifluorometil-croman-4-iliden)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5-(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on-7-il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2-quinolon-7-il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-

5(2H)-iliden)-N-(2-oxoindolin-6-il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-

5(2H)-iliden)-N-(2H-benzo[1,4]oxazin-3(4H)-on-6-il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-

5 5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on-6-il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-

5(2H)-iliden)-N-(2,3-dihidro-isoindol-1-on-6-il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-

5(2H)-iliden)-N-(2-quinolon-8-il)acetamida;

10 (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-

5(2H)-iliden)-N-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-

il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-

5(2H)-iliden)-N-(2-hidroxiethyl-2,3-dihidro-isoindol-1-on-6-

15 il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-

5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-(2H)-isoquinolin-1-on-7-

il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-

20 5(2H)-iliden)-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-

il)acetamida,

(E)-2-(1-(2,2-difluorobutanoil)-7-trifluorometil-

2,3-dihidroquinolin-4(1H)-iliden)-N-(3-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-

tetrahidroquinolin-5-il)acetamida y

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(4-(2-hidroxiethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-6-il)acetamida se elimina), una sal del mismo, o solvatos
5 de los mismos.

Cada uno de los grupos en la fórmula (I) usados en los compuestos de la modalidad [1] anterior, serán ahora descritos específicamente. En la siguiente descripción, la expresión "C₁₋₆" significa que el número de átomos de carbono
10 está en el intervalo de 1 a 6. Por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ representa un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

[1-1] En los compuestos representados por la fórmula (I), R¹ es un átomo de halógeno, un grupo
15 hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido o no sustituido, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, un grupo amino, el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido o no
20 sustituido, un grupo hidroxilo protegido o no protegido, un grupo carboxilo protegido o no protegido, un grupo carbamoilo el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, un grupo alcanóilo C₁₋₆, un

grupo alquiltio C_{1-6} , un grupo alquilsulfinilo C_{1-6} , un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo sulfamoilo el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un grupo ciano, o un grupo nitro. Entre estos, un
5 grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido es preferido.

Ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, y un átomo de yodo.

Los "grupos hidrocarburo" de los "grupos de
10 hidrocarburo sustituido o no sustituidos", incluyen grupos hidrocarburos alifáticos, grupos hidrocarburos alicíclicos, y grupos arilo. Entre estos, los grupos hidrocarburo alifáticos son preferidos.

Ejemplos de los "grupos hidrocarburos alifáticos"
15 en los "grupos de hidrocarburos alifáticos sustituidos o no sustituidos" incluyen, grupos hidrocarburo ramificados o lineales tales como, grupos alquilo, grupos alquenilo y grupos alquinilo.

Ejemplos de los "grupos alquilo" incluyen, grupos
20 alquilo C_{1-10} (más preferiblemente C_{1-6}), tales como metilo, etilo, propilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-

metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, isohexilo, 1-
 metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-
 dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-
 dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-
 5 etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-
 trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-
 metilpropilo, n-hexilo, 1-metil-heptilo, y n-nonilo.

Ejemplos de "grupos alquenilo" incluyen grupos
 alquenilo C_{2-6} tales como vinilo, alilo, isopropenilo, 2-
 10 metilalilo, butenilo, pentenilo, y hexenilo.

Ejemplos de "grupos alquinilo" incluyen grupos
 alquinilo C_{2-6} tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo,
 butilino, pentinilo, y hexinilo.

Ejemplos de "grupos hidrocarburos alicíclicos"
 15 incluyen grupos hidrocarburos alicíclicos saturados e
 insaturados tales como grupos cicloalquilo, grupos
 cicloalquenilo, y grupos cicloalcadienilo.

Ejemplos de "grupos cicloalquilo" incluyen grupos
 cicloalquilo C_{3-9} tales como ciclopropilo, ciclobutilo,
 20 ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y
 ciclononilo.

Ejemplos de "grupos cicloalquenilo" incluyen
 grupos cicloalquenilo C_{3-6} tales como 1-ciclopropen-1-ilo,

1-ciclobuten-1-ilo, 1-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, y 1-ciclohexen-1-ilo.

Ejemplos de "grupos cicloalcadienilo" incluyen grupos cicloalcadienilo C_{4-6} tales como 2,4-ciclopentadien-1-ilo y 2,5-ciclohexadien-1-ilo.

Ejemplos de "grupos arilo" incluyen grupos arilo C_{6-14} tales como fenilo, naftilo, bifenililo, 2-antrilo, fenantrilo, acenaftilo, y 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo; y arilo fusionado parcialmente hidrogenado tales como indanilo y tetrahidronaftilo.

Ejemplos de grupos heterocíclicos de "grupos heterocíclicos sustituidos o no sustituidos" en R^1 incluyen grupos heterocíclicos aromáticos y grupos heterocíclicos no aromáticos saturado o no saturados. Ejemplos de anillos incluyen anillos de cinco a catorce elementos, preferiblemente, anillos de cinco a doce elementos, que contienen al menos, un heteroátomo (preferiblemente, 1 a 4 heteroátomos) seleccionados de N, O, y S además de los átomos de carbono.

Los "grupos heterocíclicos aromáticos" incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos y grupos heterocíclicos aromáticos fusionados. Preferiblemente, los grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos cada uno tiene

un anillo de cinco o seis elementos. Ejemplos de los mismos incluyen, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,5-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, y tiadiazinilo.

10 Preferiblemente, los grupos heterocíclos aromáticos fusionados cada uno tiene un anillo de ocho a doce elementos. Estos grupos incluyen, por ejemplo, grupos monovalentes obtenidos removiendo cualquier átomo de hidrógeno a partir de un anillo formado condensando el anillo aromático de cinco o
15 seis elementos mencionados anteriormente con uno o una pluralidad de (preferiblemente 1 a 2) anillos aromáticos (tales como anillos de benceno).

Ejemplos específicos de los mismos incluyen, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo (-2-ilo),
20 isobenzofuranilo, benzotienilo (-2-ilo), isobenzotienilo, bencindazolilo, benzoxazolilo (-2-ilo), 1,2-bencisoxazolilo, benzotiazolilo (-2-ilo), 1,2-bencisotiazolilo, 2H-benzopirranilo (-3-ilo), (1H-)bencimidazolilo (-2-

ilo), 1H-benzotriazolilo, 4H-1,4-benzoxazinilo, 4H-
 1,4-benzotiazinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo,
 quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftilizinilo,
 purinilo, pteridinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo,
 5 fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatinilo,
 tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizinilo,
 (4,5,6,7-)tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridilo (-2-ilo),
 (4,5,6,7-)tetrahidrotieno[3,2-c]piridilo,
 (1,2,3,4-)tetrahidroisoquinolilo (-6-ilo),
 10 tiazolo[5,4-c]piridilo (-2-ilo), pirrolo[1,2-b]piridazinilo,
 pirazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo,
 imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo,
 imidazo[1,5-a]pirimidinilo, [1,2,4] triazolo[4,3-a]piridilo,
 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo, cromenilo (2H-cromenilo),
 15 1H-pirazolo[3,4-b]piridilo, y [1,2,4]
 triazolo[1,5a]pirimidinilo (Modalidades preferidas están
 indicadas en los paréntesis "()").

Ejemplos de los mismos también incluyen grupos
 heterocíclicos aromáticos fusionados parcialmente
 20 hidrogenados y similares, tales como tetrahydroquinolinilo,
 tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydrobenzoxazepinilo,
 tetrahydrobenzoazepinilo, tetrahidronaftpiridinilo,
 tetrahydroquinoxalinilo, cromanilo, dihydrobenzoxazinilo,

3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazinilo, dihidrobenzotiazolilo,
3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo, isocromanilo, indolinilo,
pteridinilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, 1,2,3,4-
tetrahidro-1-metilquinolinilo, 1,3-dihidro-1-
5 oxoisobenzofuranilo, y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-
ciclohepta[b]piridilo.

Ejemplos de "grupos heterocíclicos no aromáticos"
incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos saturados e
insaturados de tres a ocho elementos tales como azetidinilo,
10 oxiranilo, oxepanilo, tietanilo, pirolidinilo,
tetrahidrofurilo, tiolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo,
piperidilo, tetrahidropiranilo, piperadinilo, morfolinilo,
oxazolinilo, tiazolinilo, tiomorfolinilo, oxepanilo, y
quinuclidinilo.

15 En el "grupo alcoxi C_{1-6} sustituido o no
sustituido", ejemplos de los grupos alcoxi C_{1-6} incluyen un
grupo metoxi, grupo etoxi, propoxi grupo, grupo isopropoxi,
grupo butoxi, grupo isobutoxi, grupo sec-butoxi, grupo terc-
butoxi, grupo pentiloxi, grupo isopentiloxi, grupo 3-
20 pentiloxi, grupo terc-pentiloxi, grupo neopentiloxi, grupo 2-
metilbutoxi, grupo 1,2-dimetilpropoxi, grupo 1-etilpropoxi,
grupo hexiloxi, grupo ciclopropiloxi, grupo ciclobutiloxi,
grupo ciclopentiloxi, grupo ciclohexiloxi, grupo

ciclopropilmetiloxi, grupo 1-ciclopropiletiloxi, grupo 2-ciclopropiletiloxi, grupo ciclobutilmetiloxi, grupo 2-ciclobutiletiloxi, y grupo ciclopentilmetiloxi.

En el "grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} sustituido o no sustituido", ejemplos de grupos alcoxycarbonilo C_{1-6} incluyen un grupo metoxycarbonilo, grupo etoxycarbonilo, grupo propoxycarbonilo, grupo isopropoxycarbonilo, grupo butoxycarbonilo, grupo isobutoxycarbonilo, grupo sec-butoxycarbonilo, grupo terc-butoxycarbonilo, grupo pentiloxycarbonilo, grupo isopentiloxycarbonilo, grupo neopentiloxycarbonilo, grupo terc-pentiloxycarbonilo, grupo hexiloxycarbonilo, grupo ciclopropiloxycarbonilo, grupo ciclobutiloxycarbonilo, grupo ciclopentiloxycarbonilo, grupo ciclohexiloxycarbonilo, grupo ciclopropilmetiloxycarbonilo, grupo 1-ciclopropiletiloxycarbonilo, grupo 2-ciclopropiletiloxycarbonilo, grupo ciclobutilmetiloxycarbonilo, grupo 2-ciclobutiletiloxycarbonilo y grupo ciclopentilmetiloxycarbonilo.

En el "grupo amino el cual es opcionalmente mono o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido ", el amino grupo el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} significa un grupo amino

51

en el cual, uno o dos átomos de hidrogeno del grupo amino puede ser sustituido con el "grupo alquilo C₁₋₆" mencionado anteriormente. Ejemplos específicos de los mismos incluyen, un grupo amino, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo isobutilamino, grupo pentilamino, grupo isopentilamino, grupo hexilamino, grupo isohexilamino, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo dipropilamino, grupo diisopropilamino, grupo dibutilamino, grupo dipentilamino, grupo etilmetilamino, grupo metilpropilamino, grupo etilpropilamino, grupo butilmetilamino, grupo butiletilamino, y grupo butilpropilamino.

Ejemplos del grupo protector para el "grupo hidroxilo protegido o no protegido" incluyen grupos protectores alquilo tales como un grupo metilo, terc-butilo grupo, bencilo grupo, tritilo grupo, y grupo metoximetilo; grupos protectores sililo tales como un grupo trimetilsililo y un grupo terc-butildimetilsililo; grupos protectores acilo tales como un grupo formilo, grupo acetilo, y grupo benzoilo; y grupos protectores carbonato tales como un grupo metoxycarbonilo y grupo benciloxycarbonilo.

Ejemplos del grupo protector para el "grupo carboxilo protegido o no protegido" incluyen grupos

protectores alquiléster tales como un grupo metilo, grupo etilo, grupo terc-butilo, grupo bencilo, grupo difenilmetilo, y grupo tritilo; y grupos protectores de éster sililo tales como un grupo trimetilsililo y grupo terc-butildimetilsililo.

5 En el "grupo carbamoilo el cual es opcionalmente mono o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido", el grupo carbamoilo el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} significa un grupo carbamoilo en el cual uno o dos átomos de hidrógeno unidos al
10 átomo de nitrógeno del grupo carbamoilo puede ser sustituido con el "grupo alquilo C_{1-6} " mencionado anteriormente. Ejemplos específicos de los mismos incluyen, un grupo carbamoilo, grupo metilcarbamoilo, grupo etilcarbamoilo, grupo propilcarbamoilo, grupo isopropilcarbamoilo, grupo
15 ciclopropilcarbamoilo, grupo butilcarbamoilo, grupo isobutilcarbamoilo, grupo pentilcarbamoilo, grupo isopentilcarbamoilo, grupo hexilcarbamoilo, grupo isohexilcarbamoilo, grupo dimetilcarbamoilo, grupo dietilcarbamoilo, grupo dipropilcarbamoilo, grupo
20 diisopropilcarbamoilo, grupo dibutilcarbamoilo, grupo dipentilcarbamoilo, grupo etilmetilcarbamoilo, grupo metilpropilcarbamoilo, grupo etilpropilcarbamoilo, grupo butilmetilcarbamoilo, grupo butiletilcarbamoilo, y grupo

butilpropilcarbamoilo.

Ejemplos del " grupo alcanilo C_{1-6} " incluyen un grupo formilo, grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo, grupo isobutirilo, grupo valerilo, grupo
5 isovalerilo, grupo pivaloilo, y grupo hexanoilo.

Ejemplos del " grupo alquiltio C_{1-6} " incluyen un grupo metiltio, grupo etiltio, grupo propiltio, grupo isopropiltio, grupo butiltio, grupo isobutiltio, grupo sec-butiltio, grupo terc-butiltio, grupo pentiltio, grupo
10 isopentiltio, grupo terc-pentiltio, grupo neopentiltio, grupo 2-metilbutiltio, grupo 1,2-dimetilpropiltio, grupo 1-etilpropiltio, grupo hexiltio, grupo ciclopropiltio, grupo ciclobutiltio, grupo ciclopentiltio, grupo ciclohexiltio, grupo ciclopropilmetiltio, grupo 1-ciclopropiletiltio, grupo
15 2-ciclopropiletiltio, grupo ciclobutilmetiltio, grupo 2-ciclobutiletiltio, y grupo ciclopentilmetiltio.

Ejemplos del "grupo alquilsulfinilo C_{1-6} " incluyen un grupo metilsulfinilo, grupo etilsulfinilo, grupo propilsulfinilo, grupo isopropilsulfinilo, grupo
20 butilsulfinilo, grupo isobutilsulfinilo, grupo sec-butilsulfinilo, grupo terc-butilsulfinilo, grupo pentilsulfinilo, grupo isopentilsulfinilo, grupo terc-pentilsulfinilo, grupo neopentilsulfinilo, grupo 2-

metilbutilsulfinilo, grupo 1,2-dimetilpropilsulfinilo, grupo
1-etilpropilsulfinilo, grupo hexilsulfinilo, grupo
ciclopropilsulfinilo, grupo ciclobutilsulfinilo, grupo
ciclopentilsulfinilo, grupo ciclohexilsulfinilo, grupo
5 ciclopropilmetilsulfinilo, grupo 1-ciclopropiletilsulfinilo,
grupo 2-ciclopropiletilsulfinilo, grupo
ciclobutilmetilsulfinilo, grupo 2-ciclobutiletilsulfinilo, y
grupo ciclopentilmetilsulfinilo.

Ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C_{1-6} " incluyen
10 un grupo metilsulfonilo, grupo etilsulfonilo, grupo
propilsulfonilo, grupo isopropilsulfonilo, grupo
butilsulfonilo, grupo isobutilsulfonilo, grupo sec-
butilsulfonilo, grupo terc-butilsulfonilo, grupo
pentilsulfonilo, grupo isopentilsulfonilo, grupo terc-
15 pentilsulfonilo, grupo neopentilsulfonilo, grupo 2-
metilbutilsulfonilo, grupo 1,2-dimetilpropilsulfonilo, grupo
1-etilpropilsulfonilo, grupo hexilsulfonilo, grupo
ciclopropilsulfonilo, grupo ciclobutilsulfonilo, grupo
ciclopentilsulfonilo, grupo ciclohexilsulfonilo, grupo
20 ciclopropilmetilsulfonilo, grupo 1-ciclopropiletilsulfonilo,
grupo 2-ciclopropiletilsulfonilo, grupo
ciclobutilmetilsulfonilo, grupo 2-ciclobutiletilsulfonilo, y
grupo ciclopentilmetilsulfonilo.

En el "grupo sulfamoilo el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido", el grupo sulfamoilo el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} , significa un grupo sulfamoilo en el cual uno o dos átomos de hidrógeno unidos al átomo de nitrógeno del grupo sulfamoilo puede ser sustituido con el "grupo alquilo C_{1-6} " mencionado anteriormente. Ejemplos específicos de los mismos incluyen, un grupo sulfamoilo, grupo metilsulfamoilo, grupo etilsulfamoilo, grupo propilsulfamoilo, grupo isopropilsulfamoilo, grupo ciclopropilsulfamoilo, grupo butilsulfamoilo, grupo isobutilsulfamoilo, grupo pentilsulfamoilo, grupo isopentilsulfamoilo, grupo hexilsulfamoilo, grupo isohexilsulfamoilo, grupo dimetilsulfamoilo, grupo dietilsulfamoilo, grupo dipropilsulfamoilo, grupo diisopropilsulfamoilo, grupo dibutilsulfamoilo, grupo dipentilsulfamoilo, grupo etilmetilsulfamoilo, grupo metilpropilsulfamoilo, grupo etilpropilsulfamoilo, grupo butilmetilsulfamoilo, grupo butiletilsulfamoilo, y grupo butilpropilsulfamoilo.

Ejemplos de los "sustituyentes" del "grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido", "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido", "grupo alcoxi C_{1-6}

sustituido o no sustituido", "grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido", "grupo amino el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido", "grupo carbamoilo el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido", o "grupo sulfamoilo el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido" en R¹ incluyen (a) alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo; (b) grupos heterocíclicos; (c) amino; (d) imidoilo, amidino, hidroxilo, tiol, y oxo; (e) átomos de halógeno tales como flúor, cloro, bromo, y yodo, ciano, y nitro; (f) carboxilo; y (g) carbamoilo, tiocarbamoilo, sulfonilo, sulfinilo, sulfuro, y acilo. Entre (a) hasta (g) mencionados anteriormente, los grupos excepto para (e) pueden además, tener un sustituyente. Los grupos anteriores en R¹ pueden ser opcionalmente sustituidos con 1 hasta 5 de tales sustituyentes como "sustituyente" de cada uno del "grupo sustituido o no sustituido" en R¹. Ejemplos de sustituyentes (a) hasta (g) serán ahora descritos específicamente.

(a) Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, y cicloalquenilo, pueden ser cualquiera de los "grupos alquilo", "grupos alquenilo", "grupos

alquinilo", "grupos arilo", "grupos cicloalquilo" y "grupos cicloalquenilo" mencionados como ejemplos del "grupo hidrocarburo" para R^1 . Los grupos preferidos son grupos alquilo C_{1-6} , grupos alquenilo C_{2-6} , grupos alquinilo C_{2-6} ,
5 grupos arilo C_{6-14} , grupos cicloalquilo C_{3-7} , y grupos cicloalquenilo C_{3-6} .

Estos grupos pueden además, incluir un sustituyente opcional RI (en donde RI representa un grupo seleccionado de alcoxi C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , carboxilo, carbamoilo el
10 cual puede ser mono o di-sustituido con alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, amino el cual puede ser mono o di-sustituido con alquilo C_{1-6} , alquenoilamino C_{2-6} , nitro, hidroxilo, fenilo, fenoxi, bencilo, piridilo, oxo, ciano, y amidino).

15 (b) El grupo heterocíclico pueden ser cualquiera de los "grupos heterocíclicos aromáticos" y "grupos heterocíclicos no aromáticos" mencionados como ejemplos del "grupo heterocíclico grupo" para R^1 . Más preferiblemente, grupos heterocíclicos incluyen (i) "grupos heterocíclicos
20 aromáticos monocíclicos, de cinco o seis elementos", (ii) "grupos heterocíclicos aromáticos, fusionados, de ocho a doce elementos,", y (iii) "grupos heterocíclicos no aromáticos, saturados o insaturados, de tres a ocho elementos," los

cuales contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre además de átomos de carbono.

Estos grupos pueden incluir además, 1 a 3
5 sustituyentes opcionales RII (en donde RII representa un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo, o yodo; un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcanilo C_{1-6} , o un grupo benzoilo).

(c) El "grupo amino sustituido o no sustituido"
10 puede ser, por ejemplo, un grupo amino el cual puede ser mono o di-sustituido con un sustituyente RIII (en donde RIII representa un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , benzoilo, bencilo, fenilo, piridilo el cual puede ser sustituido con un grupo seleccionado de
15 alquilo C_{1-6} , halógeno, y trifluorometilo, y alcóxicarbonilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno), o grupo amino monocíclico de tres a ocho elementos el cual puede ser sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , aralquilo C_{7-10} , y arilo C_{6-10} .

20 (d) Ejemplos de sustituyentes en "el grupo imidoilo sustituido o no sustituido, grupo amidino sustituido o no sustituido, grupo hidroxilo sustituido o no sustituido, y grupo tiol sustituido o no sustituido" incluyen RIII (en

donde RIII representa un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} ,
alcanoilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , benzoilo, bencilo, fenilo,
piridilo el cual es opcionalmente sustituido con un grupo
seleccionado de alquilo C_{1-6} , halógeno, y trifluorometilo, y
5 alcoxycarbonilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido con 1 a 5
átomos de halógeno) descritos en (c), descrito anteriormente.

Por consiguiente, ejemplos de (d) incluyen, grupos
alquilimidoilo C_{1-6} , un grupo formimidoilo, un grupo amidino,
grupos alcoxi C_{1-6} , un grupo benciloxi, C_{1-6} grupos
10 alcanoiloxi, un grupo fenoxi, grupos piridiloxi los cuales
pueden ser sustituidos con un grupo seleccionado de alquilo
 C_{1-6} , halógeno, y trifluorometilo, y un grupo oxo.

Ejemplos de (e) incluyen, átomos de halógeno tales
como flúor, cloro, bromo, y yodo; un grupo ciano; y un grupo
15 nitro.

(f) Los "grupos carboxilo sustituidos o no
sustituidos" incluyen un carboxilo grupo, grupos
alcoxycarbonilo C_{1-6} , grupos ariloxycarbonilo C_{7-12} , y grupos
aril C_{6-10} - C_{1-4} alcoxycarbonilo. El grupo arilo en tal (f)
20 puede ser además sustituido con un sustituyente RIV. RIV
representa un grupo amino el cual puede ser mono o di-
sustituido con un sustituyente RII' (en donde RII' representa
un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcanoilo C_{1-6} , o un grupo

benzoilo); un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo nitro; un grupo ciano; un grupo alquilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno; o un grupo alcoxi el cual puede ser sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno.

- 5 (g) Ejemplos de "grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, grupo tiocarbamoilo sustituido o no sustituido, grupo sulfonilo sustituido o no sustituido, grupo sulfinilo sustituido o no sustituido, grupo sulfuro sustituido o no sustituido, y grupo acilo sustituido o no sustituido"
- 10 incluyen grupos representados por $-CONRgRg'$, $-CSNRgRg'$, $-SO_y-$ Rg , o $-CO-Rg$, en donde Rg representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente RV (en donde RV representa un alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-10} , o un grupo heterocíclico; el grupo heterocíclico es cualquiera de (i)
- 15 grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de cinco o seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos fusionados de ocho a doce elementos, y (iii) grupos heterocíclicos no aromáticos saturados o no saturados, de tres a ocho elementos, los cuales contienen 1 a 4 heteroátomos
- 20 seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono; y el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, o heterocíclico, puede ser además, sustituido con 1 a 5

61

sustituyentes RIV de (f), descrito anteriormente); Rg' es un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de grupos alquilo C₁₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, y grupos aralquilo C₇₋₁₀; y y es 0, 1, ó 2.

5 [1-1-a] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], ejemplos de R¹ preferiblemente incluyen átomos de halógeno, grupos hidrocarburo sustituidos o no sustituidos, grupos heterocíclicos sustituidos o no sustituidos, y grupos alcoxi

10 C₁₋₆ sustituidos o no sustituidos. Ejemplos del "grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido" y "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido" incluyen, (1) grupos alquilo C₁₋₁₀; (2) grupos alqueno C₂₋₆; (3) grupos alquino C₂₋₆; (4) grupos cicloalquilo C₃₋₉; (5) grupos

15 cicloalqueno C₃₋₆; (6) grupos C₄₋₆ cicloalcadienilo; (7) grupos arilo C₆₋₁₄; (8) grupos heterocíclicos cada uno contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono, los grupos heterocíclicos son

20 seleccionados de (i) grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos, de cinco o seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos, fusionados, de ocho a doce elementos, y (iii) "grupos heterocíclicos no aromáticos,

saturados o insaturados, de tres a ocho elementos,; y (9) grupos alcoxi C_{1-6} sustituidos o no sustituidos. Cada uno de los grupos en (1) a (9) puede ser ya sea sustituido o no sustituido con 1 a 5 sustituyentes en una clase seleccionada de (a-1) a (g-1) como se describe posteriormente.

Las clases son como siguen.

(a-1): Sustituyentes que incluyen grupos alquilo C_{1-6} , grupos alquenilo C_{2-6} , grupos alquinilo C_{2-6} , grupos arilo C_{6-14} , grupos cicloalquilo C_{3-7} , y grupos cicloalquenilo C_{3-6} . Estos sustituyentes pueden ser además, sustituidos con un sustituyente RI (en donde RI representa un grupo seleccionado de C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carboxilo, carbamoilo el cual es opcionalmente mono o di-sustituido con alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, amino el cual es opcionalmente mono o di-sustituido con alquilo C_{1-6} , alquenoilamino C_{2-6} , nitro, hidroxilo, piridilo, oxo, ciano, y amidino).

(b-1): Sustituyentes son cualquiera de los grupos heterocíclicos de, (i) grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de cinco o seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos, fusionados, de ocho a doce elementos, y (iii) "grupos heterocíclicos no aromáticos, saturados o insaturados, de tres a ocho elementos, los cuales

63

contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono. Estos grupos heterocíclicos pueden ser además, sustituidos con un sustituyente RII (en donde RII
5 representa un grupo seleccionado de átomos de halógeno tales como flúor, cloro, bromo, y yodo; alquilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , y benzoilo).

(c-1): Sustituyentes en (c-1) incluyen un grupo amino el cual puede ser sustituido con un sustituyente RIII
10 (en donde RIII representa un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , benzoilo, bencilo, fenilo, piridilo el cual puede ser sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , halógeno, y trifluorometilo, y alcoxycarbonilo C_{1-6} el cual puede ser sustituido con 1 a 5
15 átomos de halógeno), o un grupo amino monocíclico de tres a ocho elementos el cual puede ser sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , aralquilo C_{7-10} , y arilo C_{6-10} .

(d-1): Sustituyentes en (d-1) incluyen un grupo imidoilo, un grupo amidino, un grupo hidroxilo, un grupo
20 tiol, y un grupo oxo. Estos sustituyentes pueden ser sustituidos con grupos seleccionados de sustituyentes RIII descritos en (c-1), descrito anteriormente.

(e-1): Sustituyentes en (e-1) incluyen átomos de

halógeno tales como flúor, cloro, bromo, y yodo, un grupo ciano, y un grupo nitro.

(f-1): Sustituyentes en (f-1) incluyen un grupo carboxilo, grupos alcoxycarbonilo C_{1-6} , grupos ariloxycarbonilo C_{7-12} , y grupos aril C_{6-10} - alcoxycarbonilo C_{1-4} . Los grupos arilo en (f-1) pueden ser además sustituidos con un sustituyente RIV' (en donde RIV' representa un amino el cual puede ser mono o di-sustituido con grupos seleccionados de RIII descritos en (c-1), descrito anteriormente; alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} el cual puede ser sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno; átomos de halógeno; hidroxilo; nitro; y ciano).

(g-1): Sustituyentes en (g-1) incluyen grupos representados por $-CONRgRg'$, $-CSNRgRg'$, $-CO-Rg$, y $-SO_y-Rg$ en donde Rg representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente RV (en donde RV representa un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-10} , o heterocíclico; el grupo heterocíclico es cualquiera de (i) grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de cinco o seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos fusionados de ocho a doce elementos, y (iii) grupos heterocíclicos no aromáticos saturados o no saturados, de tres a ocho elementos, los cuales contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo

66

de oxígeno, un átomo de azufre, y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono; y el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, o heterocíclico, puede ser además sustituido con 1 a 5 sustituyentes RIV de (f),
 5 descrito anteriormente); Rg' es un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de grupos alquilo C₁₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, y grupos aralquilo C₇₋₁₀; y y es 0, 1, ó 2.

En los grupos listados en (a-1) a (g-1), descritos anteriormente, "grupos particularmente preferibles" incluyen
 10 sustituyentes tales como alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, átomos de halógeno, alquilo C₁₋₆ halogenado, ciano, amino, hidroxilo, carbamoilo, alcoxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, alquiniloxi C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, mono/di alquilamino C₁₋₆, alcoxi
 15 carbonilo C₁₋₆, alcanilo C₂₋₆, alcanilamino C₂₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, carboxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi carbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, carbamoil-alquilo C₁₋₆, N-alquilcarbamoilC₁₋₆-alquilo C₁₋₆, N,N-dialquilcarbamoil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, fenilo, fenoxi, feniltio, fenilsulfinilo,
 20 fenilsulfonilo, bencilo, benzoilo, morfolino, oxo, morfolinilcarbonilo, morfolinilsulfonilo, 5-trifluorometilpiridin-2-iloxi, quinoxalin-2-ilo, (piridin-4-il)metilo, 1,2,3-tiadiazolo-4-ilo, 1H-pirazolo-1-ilo, y 4-

66
clorofenilo, tetrahidrofuranilo y oxiranilo. Los anillos
aromáticos en estos sustituyentes pueden ser además,
sustituídos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de átomos
de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, nitro,
5 carboxilo, carbamoilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , mono/di
alquilamino C_{1-6} , di-alquilcarbamoilo C_{1-6} , alcoxi carbonilo
 C_{1-6} , N- alquilcarbamoilo C_{1-6} , N,N-dialquilcarbamoilo C_{1-6} , y
alquenoilamino C_{2-6} .

[1-1-b] Preferiblemente, R^1 es un átomo de
10 halógeno, y (1) un grupo alquilo C_{1-6} , (2) un grupo alquenilo
 C_{2-6} , (7) un grupo arilo C_{6-14} , y (9) un grupo alcoxi C_{1-6} .
Cada grupo en (1), (2), (7), y (9) es opcionalmente
sustituído con 1 a 5 sustituyentes en una clase seleccionada
de (a-1) hasta (g-1) en [1-1] descrito anteriormente (en
15 particular, los sustituyentes listados como "grupos
particularmente preferibles").

[1-1-c] Más preferiblemente, R^1 es un átomo de
halógeno (un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de
bromo, o un átomo de yodo), y un grupo alquilo C_{1-6} (en
20 particular, un grupo alquilo C_{1-4}) o un grupo alcoxi C_{1-6} (en
particular, un grupo alcoxi C_{1-4}) el cual puede ser sustituido
con 1 a 5 átomos de halógeno.

[1-1-d] Además preferiblemente, R^1 es un átomo de

halógeno (particularmente de manera preferible, un átomo de flúor o un átomo de cloro), y un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo alcoxi C_{1-4} el cual es opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno. Más específicamente, ejemplos de los mismos incluyen, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, trifluorometoxi, y tetrafluoroetoxi.

10 [1-1-e] Particularmente de manera preferible, R^1 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, isobutilo, terc-butilo, trifluorometilo, o tetrafluoroetoxi. Todavía más preferiblemente, R^1 es trifluorometilo.

[1-2] En los compuestos representados por la
15 fórmula (I) de la modalidad [1], n es un número entero de 0 a 2. Preferiblemente, n es 1 ó 2, y más preferiblemente, n es 1.

La posición de sustitución de R^1 puede ser cualquier posición excepto para la posición de condensación
20 del anillo heteroarilo o arilo de cinco o seis elementos representados por "Ciclo" in formula (I).

[1-2-1]

Más preferiblemente, cuando el "Ciclo" es un anillo

de seis elementos, al menos uno de R^1 's está preferiblemente
unido a la posición 4 (A_2) en la dirección en el sentido de
las manecillas del reloj a partir de la posición de
condensación cercana al átomo de carbono del ciclideno en la
5 fórmula estructural parcial (en donde cada uno de A_1 a A_4 es
ya sea CH o N) siguiente.

10

[1-2-1a]

Por ejemplo, esta posición corresponde a la
15 posición 7 de un anillo cromano, un anillo piridocroman, un
anillo 2,3-dihidroquinolina, o similares, los cuales
pertenecen a un esqueleto en el cual $m = 1$ y $q = 0$, o un
anillo isocromano o similares, los cuales pertenecen a un
esqueleto en el cual $m = 0$ y $q = 1$.

20

[1-2-1b]

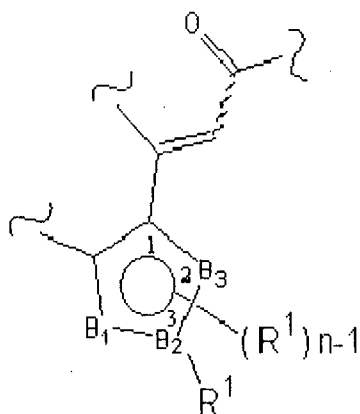
Esta posición corresponde a la posición 8 de un
anillo 3,4-dihidrobenczo[b]oxepina o un anillo 1,2,3,4-
tetrahidrobenczo[b]azepina, los cuales pertenecen a un

esqueleto en el cual $m = 2$ y $q = 0$, o un anillo 3,4-dihidrobenczo[b]isooxepina o similares, los cuales pertenecen a un esqueleto en el cual $m = 1$ y $q = 1$.

[1-2-2]

5 Cuando el "Ciclo" es un anillo de cinco elementos, al menos uno de R^1 's está preferiblemente unido a la 3era. posición (B_2) en la dirección del sentido de las manecillas del reloj a partir de la posición de condensación cercana al átomo de carbono del ciclideno en la fórmula estructural
10 parcial (en donde cada uno de B_1 a B_3 es cualquiera de CH, N, O, y S) abajo.

15



[1-2-2a]

Por ejemplo, esta posición corresponde a la
20 posición 6 de un anillo 2,3-dihidro-4H-pirano[2,3b]pirrol o un anillo 2,3-dihidro-tieno[2;3-b]pirano, los cuales pertenecen a un esqueleto en el cual $m = 1$ y $q = 0$. Esta posición corresponde a la 2da. posición de un anillo 5,6-

dihidro-furo[2,3-b]pirano, los cuales pertenecen a un esqueleto en el cual $m = 1$ y $q = 0$.

En todas las modalidades [1-2] hasta [1-2-2b], al menos uno de R^1 's es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, isobutilo, terc-butilo, trifluorometilo, o tetrafluoroetoxi. Más preferiblemente, al menos R^1 unido a A_2 o B_2 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, isobutilo, terc-butilo, trifluorometilo, o tetrafluoroetoxi, y particularmente de manera preferible, trifluorometilo.

[1-3] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], R^2 es un átomo de halógeno, a grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o un grupo oxo.

Ejemplos de "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, y un átomo de yodo.

Ejemplos del "grupo amino sustituido o no sustituido" incluyen, grupo aminos los cuales pueden ser mono o di-sustituidos con un sustituyente RIII (en donde RIII representa un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , benzoilo, y alcoxicarbonilo C_{1-6} el cual es

71

opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno), o un grupo amino monocíclico de tres a ocho elementos el cual puede ser sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, aralquilo C₇₋₁₀, y arilo C₆₋₁₀.

5 Anillos aromáticos de estos sustituyentes pueden incluir además, 1 a 3 sustituyentes opcionales seleccionados de átomos de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, nitro, carboxilo, carbamoilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono/dialquilamino C₁₋₆, di- alquilcarbamoilo C₁₋₆,
10 alcoxycarbonilo C₁₋₆, N- alquilcarbamoilo C₁₋₆, N,N-dialquilcarbamoilo C₁₋₆, y alquenoilamino C₂₋₆.

El "grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido" representa el mismo significado como se describe en R₁ de la modalidad [1-1] descrita anteriormente. Ejemplos del "grupo
15 hidrocarburo" incluyen grupos alquilo (por ejemplo, C₁₋₁₀ (más preferiblemente grupos alquilo C₁₋₆)), grupos alquenoilo (por ejemplo, grupos alquenoilo C₂₋₆), grupos cicloalquilo (por ejemplo, grupos cicloalquilo C₃₋₉), grupos cicloalquenoilo (por ejemplo, grupos cicloalquenoilo C₃₋₆), y grupos arilo.

20 El "grupo heterocíclico aromático" del "grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido" representa el mismo significado como se describe en R¹ descrito anteriormente.

72

Sustituyentes de estos grupos son los mismos grupos son aquellos listados como "grupos particularmente preferibles" en los grupos descritos en (a-1) hasta (g-1) en R₁ descrito anteriormente.

5 [1-3-a] En los compuestos representados por la fórmula (I) los cuales son usados para la composición farmacéutica de la modalidad [1], R² es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo amino el cual es opcionalmente mono-sustituido con un sustituyente R^{III}, un
10 grupo alquilo C₁₋₆, el cual es opcionalmente mono-sustituido con un grupo seleccionado de un alcoxi C₁₋₆, amino y mono/dialquilamino C_{1-C₆}, o un grupo fenilo. Más preferiblemente, R² es un grupo alquilo C₁₋₆, el cual es opcionalmente mono-sustituido con un grupo seleccionado de un
15 alcoxi C₁₋₆, amino y mono/dialquilamino C_{1-C₆} (en particular, un grupo alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, o terc-butilo, metoximetilo, 2-metoxietilo). Además preferiblemente, R² es metilo, etilo, metoximetilo.

20 [1-4] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], p es un número entero de 0 to 2. Preferiblemente, p es 0 ó 2, excepto casos originados en los siguientes [1-4-a] hasta [1-4-c].

73

[1-4-a] Sin embargo, en los compuestos representados por la fórmula (I), cuando R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} (en particular, un grupo alquilo C_{1-4} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, o terc-butilo), p es preferiblemente 1 ó 2, y más preferiblemente 2 y está unido a la posición geminal. Alternativamente, dos R^2 's geminales o vecinales pueden unirse entre sí para formar un grupo alquileo C_{2-6} , respectivamente, y formar un grupo de anillo ciclo junto con el átomo de carbono al cual los dos R^2 's están unidos, o el grupo de anillo ciclo puede formar grupos heterocíclicos no aromáticos que contienen un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno. Son preferibles tres a ocho elementos en el anillo. Por ejemplo, un anillo ciclopropano, un anillo ciclobutano, un anillo ciclopentano, un anillo ciclohexano, anillo oxirano, anillo oxetano, anillo tetrahidrofurano, anillo tetrahidropirano, aziridina, anillo azetidina, anillo pirrolidina o anillo piperazina, se pueden formar. Un ejemplo del caso en donde un átomo de carbono de un anillo cromano forma tal anillo ciclo es un anillo 2,2-ciclobutilcromano.

[1-4-b] Sin embargo, en los compuestos representados por la fórmula (I), cuando R^2 es un átomo de

flúor, p es preferiblemente 1 ó 2, y más preferiblemente 2.

[1-4-c] En los compuestos representados por la fórmula (I), cuando R^2 es un grupo amino el cual puede ser mono-sustituido con un sustituyente RIII o un grupo oxo, p es
5 preferiblemente 1 ó 2, y más preferiblemente 1.

[1-5] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], m es 0 hasta 2, y preferiblemente 1 ó 2. En cualquier caso, el átomo o átomos de carbono localizados en la posición que corresponde a m
10 puede ser sustituido con R^2 .

[1-6] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], X_1 representa un átomo de oxígeno, $-NR^3-$ (en donde R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo
15 heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido), o $-S(O)r-$ (en donde r es un número entero de 0 hasta 2).

Cuando R^3 es un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, ejemplos del grupo hidrocarburo o el grupo
20 heterocíclico incluyen aquellos listados en el "grupo hidrocarburo sustituido o no sustituidos" o "grupos heterocíclico sustituidos o no sustituidos", respectivamente,

76

en [1-1] mencionados anteriormente. Estos grupos pueden ser sustituidos con 1 a 3 "sustituyentes" listados en (a) hasta (g).

Cuando R^3 es un "grupo acilo sustituido o no sustituido", R^3 es un grupo representado por $-CO-R_g$ (en donde R_g es el mismo como anteriormente) en (g) de [1-1] descrito anteriormente.

[1-6-a] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], preferiblemente, X^1 es un átomo de oxígeno o $-NR^{3'}$ (en donde $R^{3'}$ es un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido todos los cuales son definidos en R^3). Más preferiblemente, X^1 es un átomo de oxígeno.

[1-6-b] Cuando X^1 es $-NR^{3'}$, ejemplos del "grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido" o el "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido" de $R^{3'}$ preferiblemente incluyen (1) grupos alquilo C_{1-10} ; (2) grupos alquenilo C_{2-6} ; (3) grupos alquinilo C_{2-6} ; (4) grupos cicloalquilo C_{3-9} ; (5) grupos cicloalquenilo C_{3-6} ; (6) grupos cicloalcadienilo C_{4-6} ; (7) grupos arilo C_{6-14} ; y (8) grupos heterocíclicos cada uno contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y

96

un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono, los grupos heterocíclicos son seleccionados de (i) grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos, de cinco o seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos, fusionados, de ocho a doce elementos, y (iii) "grupos heterocíclicos no aromáticos, saturados o insaturados, de tres a ocho elementos, y cada uno de los grupos en (1) hasta (8) puede ser ya sea insustituido u opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes en una clase seleccionada de (a-1) hasta (g-1) descritos en [1-1-a] anteriormente.

Cuando X_1 es $-NR^{3'}$ -, ejemplos del "grupo acilo sustituido o no sustituido" de $R^{3'}$ preferiblemente incluyen grupos representados por $-CO-Rg''$ (en donde Rg'' representa un sustituyente RV (en donde RV representa un alquilo C_{1-6} , C_{3-6} cicloalquilo, arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-10} , o un grupo heterocíclico; el grupo heterocíclico es cualquiera de (i) grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de cinco o seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos fusionados de ocho a doce elementos, y (iii) grupos heterocíclicos no aromáticos saturados o no saturados, de tres a ocho elementos, los cuales contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono; y el

77

grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, o heterocíclico, puede ser además sustituido con 1 a 5 sustituyentes RIV de (f), descrito anteriormente).

[1-6-c] Más preferiblemente, cuando X_1 es $-NR^{3'}$ -,
5 ejemplos del "grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido" o el "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido" de $R^{3'}$ incluyen (1') grupos alquilo C_{1-6} ; (2') grupos alquenoilo C_{2-6} ; (4') grupos cicloalquilo C_{3-6} ; (7') grupos arilo C_{6-14} ; y (8') grupos heterocíclicos cada uno contiene 1 heteroátomo ó 2
10 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono, los grupos heterocíclicos son seleccionados de (i) grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos, de cinco o seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos,
15 fusionados, de ocho a doce elementos, y (iii) "grupos heterocíclicos no aromáticos, saturados o insaturados, de tres a ocho elementos, y cada uno de los grupos en (1'), (2'), (4'), (7'), y (8') puede ser mono-sustituido con un sustituyente en una clase seleccionada de los sustituyentes
20 (a-1) hasta (g-1) (en particular, los sustituyentes listados como "grupos particularmente preferibles" en (a-1) hasta (g-1)).

Más preferiblemente, cuando X_1 es $-NR^{3'}$ -, ejemplos

del "grupo acilo sustituido o no sustituido" de R^3 incluyen grupos representados por $-CO-Rg'''$ (en donde Rg''' representa un sustituyente RV' (en donde RV' representa un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , o un heterocíclico; el

5 grupo heterocíclico es cualquiera de (i) grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de cinco o seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos fusionados de ocho a doce elementos, y (iii) grupos heterocíclicos no aromáticos saturados o no saturados, de tres a ocho

10 elementos, los cuales contienen 1 heteroátomo ó 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono; y el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, o heterocíclico puede ser además sustituido con 1 a 5

15 sustituyentes RIV de (f), descrito anteriormente).

[1-6-d] Además preferiblemente, cuando X_1 es $-NR^{3'}$ -, ejemplos del "grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido" o "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido" de R^3 incluyen (1'') grupos alquilo C_{1-6} ; (4'') grupos cicloalquilo

20 C_{3-6} ; (7'') grupos arilo C_{6-14} ; y (8'') grupos heterocíclicos cada uno contiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono, los grupos heterocíclicos son

seleccionados de (i) grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos, de cinco o seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos, fusionados, de ocho a doce elementos, y (iii) "grupos heterocíclicos no aromáticos, saturados o insaturados, de tres a ocho elementos, y cada uno de los grupos en (1''), (4''), (7''), y (8'') puede ser monosustituido con un sustituyente en una clase seleccionada de los sustituyentes (a-1) hasta (g-1) (en particular, los sustituyentes listados como "grupos particularmente preferibles" en (a-1) hasta (g-1)).

Además preferiblemente, cuando X_1 es $-NR^{3'}$, ejemplos del "grupo acilo sustituido o no sustituido" de $R^{3'}$ incluyen grupos representados por $-CO-Rg''''$ (en donde Rg'''' representa un sustituyente RV'' (en donde RV'' representa un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , o un heterocíclico; el grupo heterocíclico es cualquiera de (i) grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de cinco o seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos fusionados de ocho a doce elementos, y (iii) grupos heterocíclicos no aromáticos saturados o no saturados, de tres a ocho elementos, los cuales contienen a heteroátomo seleccionado de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono; y alquilo,

cicloalquilo, arilo, o el grupo heterocíclico puede ser además sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes RIV de (f), descrito anteriormente).

[1-6-e] Particularmente de manera preferible, cuando X_1 es $-NR^{3'}$ -, ejemplos del "grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido" o el "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido" de $R^{3'}$ incluyen (1''') metilo y (1''') etilo, (4''') ciclohexilo, (7''') fenilo y (7''') naftilo (por ejemplo, naftalen-1-ilo y naftalen-2-ilo), y (8''') piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-4-ilo) los cuales pueden ser sustituidos con un átomo de halógeno. Más específicamente, ejemplos de los mismos incluyen, metilo, trifluorometilo, etilo, ciclohexilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, y 3-cloro-piridin-2-ilo.

Particularmente de manera preferible, cuando X_1 es $-NR^{3'}$ -, ejemplos del "grupo acilo sustituido o no sustituido" de $R^{3'}$ incluyen grupos representados por $-CO-Rg'''''$ (en donde Rg''''' representa un sustituyente RV'''' (en donde RV'''' representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-

metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, n-hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, heptilo, naftilo, tetrahidropiran-4-ilo, piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-4-ilo), 2,2-dimetilpropilo, 2-metilpropilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 4,4-difluorociclohexilo, 3-fluorociclopentilo, 1-metilciclopropilo, 1-metilciclobutilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, fenilmetilo, 1,1-difluoropropilo, y 1-fluoro-1-metiletilo; y alquilo, cicloalquilo, arilo, o el grupo heterocíclico puede ser además sustituido con un sustituyente RIV de (f), descrito anteriormente).

Más específicamente, ejemplos de los grupos representados por $-CO-Rg''''$ incluyen grupo acilos los cuales pueden ser halogenados, tales como acetilo, pentanoilo, 2-etilbutanoilo, ciclohexancarbonilo, 4-piranoilo, benzoilo, nicotinoilo, ciclopentancarbonilo, pentanoilo, ciclobutancarbonilo, 3,3-dimetilbutanoilo, 3-

82

metilbutanoilo, 4-metilpentanoilo, 3-metilpentanoilo, 2-metilpentanoilo, 2,2-dimetilpentanoilo, 4,4-difluorociclohexancarbonilo, 3-ciclopentancarbonilo, 1-metilciclopropancarbonilo, 1-metilciclobutancarbonilo, 4,4,4-trifluorobutanoilo, 3,3,3-trifluoropropanoilo, 5,5,5-trifluoropentanoilo, 1-fenilacetilo, 2,2-difluorobutanoilo, y 2-fluoro-2-metilpropanoilo.

[1-7] X_2 representa un grupo metileno, un átomo de oxígeno, $-NR^4-$ (en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (en particular, un grupo alquilo C_{1-4} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, o terc-butilo), o $-S(O)r-$ (en donde r es un número entero de 0 hasta 2).

[1-7-a] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], X_2 es preferiblemente un grupo metileno o un grupo $-NH-$. Más preferiblemente, X_2 es un grupo metileno.

[1-8] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], r es un número entero de 0 ó 1. Preferiblemente, r es 0.

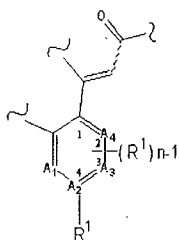
[1-9] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], ejemplos de la porción ciclo incluyen los anillos descritos como "grupos arilo" en R^1 y

B

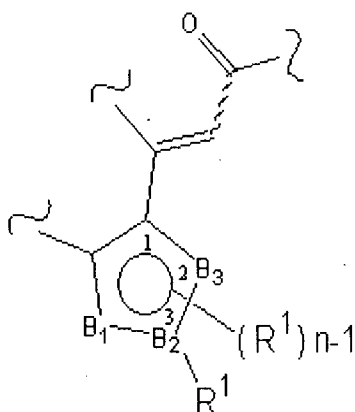
los anillos de cinco a catorce elementos, preferiblemente, anillos de cinco a doce elementos, que contienen al menos, un heteroátomo (preferiblemente, 1 a 4 heteroátomos), seleccionados de N, O y S además de los átomos de carbono, 5 los cuales son descritos como "grupos heterocíclicos aromáticos".

Más preferiblemente, ejemplos de la porción ciclo incluyen, anillos de cinco o seis elementos. Un anillo benceno y algunos de los grupos descritos como ejemplos de 10 los grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos en R^1 de la modalidad [1-1] anterior, corresponden a tales anillos. Ejemplos específicos de los mismos incluyen, un anillo benceno, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina, un anillo pirrol, un anillo tiofeno, un anillo 15 furano, un anillo imidazol, un anillo tiazol, y un anillo isotiazol.

Con respecto a la forma de condensación de los grupos heterocíclicos aromáticos, al menos un heteroátomo está preferiblemente localizado en las posiciones 20 seleccionadas de A_1 , D_2 , y D_3 ó B_1 , B_2 y B_3 en las siguientes fórmulas. Más preferiblemente, al menos un heteroátomo se localiza en la posición de A_1 o B_1 .



5



10

[1-9-b] Cero a dos R^1 s, descrito anteriormente, puede estar unido a la porción Ciclo. Más específicamente, n representa un número entero de 0 a 2. Preferiblemente, en es un número entero de 1 ó 2, y más preferiblemente, n es 1.

[1-9-c]

Cuando n es 1, la posición de sustitución de R^1 corresponde a la 7ma. posición del anillo cromano, un anillo pirocromano, un anillo 2,3-dihidroquinolina, o similares, los cuales pertenecen a un esqueleto en los cuales $m = 1$ y $q = 9$, o un anillo isocromao o similares, los cuales pertenecen a un esqueleto en el cual, $m = 0$ y $q = 1$. Esta posición también corresponde a la 8ava. posición de un anillo 3,4-

85

dihidrobenczo[b]oxepina o un anillo 1,2,3,4-tetrahidrobenczo[b]azepina, el cual pertenece a un esqueleto en el cual, $m = 2$ y $q = 0$, o un anillo 3,4-dihidrobenczo[b]iooxepina o similares, los cuales pertenecen a un esqueleto en el cual, $m = 1$ y $q = 1$. En las posiciones de sustitución de R^1 , al menos uno de R^1 es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, isobutilo, terc-butilo, trifluorometilo, o tetrafluoroetoxi. Más preferiblemente, al menos R^1 unido a A_2 o B_2 , es un átomo de flúor, un átomo de cloro, isobutilo, terc-butilo, trifluorometilo o tetrafluoroetoxi y particularmente, preferiblemente, trifluorometilo.

[1-10] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], j es 0 ó 1, y preferiblemente 0.

[1-11] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], k es 0 hasta 2, y preferiblemente 0 ó 2, y más preferiblemente 0.

Cuando j o k no es 0 en las modalidades [1-10] y [1-11], es decir, cuando $j=1$ o $k=1$ ó 2, átomos de carbono definidos por el número de j o k puede ser mono-sustituido por los sustituyentes indicados como "sustituyente particularmente preferible" en los grupos mostrados en in (a-

1) hasta (g-1) en la modalidad [1-a].

[1-12] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad (1), W representa un grupo metileno, un grupo carboxilo o un grupo sulfonilo. W
5 representa preferiblemente un grupo carboxilo o un grupo sulfonilo. Cuando w representa un grupo metileno, L₁ es un átomo de oxígeno y L₂ es un -CR^{9A}R^{9B}-.

[1-13] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], R⁷ representa un átomo de
10 hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido o un grupo acilo sustituido o no sustituido. Cuando R⁷ es el átomo de hidrocarburo sustituido o no sustituido o el grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, R⁷ tiene el mismo
15 significado con el "grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido" y el "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido" listado en el [1-1] mencionado anteriormente y estos grupos pueden ser sustituidos por 1 hasta 3 "sustituyentes" listados en (a) hasta (g).

20 Cuando R⁷ representa el "grupo acilo sustituido o no sustituido", R⁷ significa -CO-R_g (R_g tiene el mismo significado mencionado anteriormente) de (g) en el [1-1] mencionado anteriormente.

[1-13-a] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], R^7 representa preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido.

[1-13-a-1] Ejemplos del "grupo hidrógeno de carbono sustituido o no sustituido" o el "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido" originados como el R^7 preferible son:

- 10 (1) grupo alquilo C_{1-10} , (2) grupo alquenilo C_{2-6} o (3) grupo alquinilo C_{2-6} , (4) grupo cicloalquilo C_{3-9} , (5) grupo cicloalquenilo C_{3-6} , (6) grupo cicloalcandienilo C_{4-6} , (7) grupo arilo C_{6-14} , (8) cualquiera de los grupos heterocíclicos los cuales contienen 1 a 4 átomos de
- 15 heterocarbono se seleccionan de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno distinto del átomo de carbono, los grupos heterocíclicos se seleccionan de (i) grupos heterocíclicos aromáticos, monocíclicos, de cinco a seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos,
- 20 fusionados, de ocho a doce elementos y (iii) grupo heterocíclico no aromático, saturado o no saturado, de tres a ocho elementos. Los mencionados anteriormente (1) a (8) pueden ser opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes

en las clases de los sustituyentes (a-1) a (g-1) en [1-1-a] mencionado anteriormente y los siguientes.

[1-13-a-2] Ejemplos preferibles del "grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido" o el "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido" originados como el R^7 preferible son:

(1') grupo alquilo C_{1-10} , (7') arilo grupo C_{6-14} o (8') cualquiera de grupos heterocíclicos de (i) grupos heterocíclicos aromáticos, monocíclicos, de cinco a seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos, fusionados, de ocho a doce elementos y (iii) grupo heterocíclico aromático saturado o no saturado, de tres a ocho elementos, los cuales contienen 1 a 2 átomos de heterocarbono seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno distinto del átomo de carbono el cual puede ser mono- o di-sustituido por sustituyentes en las clases de los sustituyentes (a-1) a (g-1) (especialmente, los sustituyentes listados como "particularmente preferible").

[1-13-b] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], más preferiblemente, R^7 representa un átomo de hidrógeno o (1') grupo alquilo C_{1-10} , o (8') cualquiera de grupos heterocíclicos de (iii) grupo heterocíclico aromático saturado o no saturado, de tres a

ocho elementos, los cuales contienen 1 a 2 átomos de heterocarbono seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno distinto del átomo de carbono el cual puede ser mono-o di-sustituido por
5 sustituyentes en las clases de los sustituyentes (a-1) a (g-1) (especialmente, los sustituyentes listados como "particularmente preferible").

[1-13-c] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], más preferiblemente, R⁷
10 representa un átomo de hidrógeno, o grupo alquilo C₁₋₆ o tetrahidropiraniilo (preferiblemente grupo tetrahidropiran-4-ilo) el cual puede ser mono- o di-sustituido por un sustituyente tal como átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆ halogenado, ciano, amino, hidroxilo, carbamoilo, grupo
15 alcoxilo C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, alquiniloxi C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, mono/dialquilamino C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alcanoililo C₂₋₆, alcanoilamino C₂₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, carboxi-alquilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
20 carbamoilo-alquilo C₁₋₆, N-alquilcarbamoilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, N,N-dialquilcarbamoilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, fenilo, fenoxi, feniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, bencilo, benzoilo, morfolino, piperazino, oxo, oxiranilo, o tetrahidrofurilo.

[1-13-d] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], particularmente de manera preferible, R^7 representa un átomo de hidrógeno, o grupo alquilo C_{1-6} el cual puede ser mono- o di-sustituido por un sustituyente tal como amino, hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} , mono/di alquilamino C_{1-6} , morfolino, piperazino, oxo, oxiranilo, o tetrahidrofurilo.

[1-13-d-1] Ejemplos del "grupo alquilo C_{1-6} " en los sustituyentes del R^7 particularmente preferible son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, n-hexilo. Metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, o sec-butilo son preferibles.

[1-13-e] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], particularmente de manera preferible, R^7 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo

metilo , un grupo etilo, un grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo el cual puede ser mono- o di-sustituido por un sustituyente tal como amino, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, mono/dialquilamino C₁₋₆, fenilo. Más concretamente, átomo de

5 hidrógeno, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, isobutilo, sec-butilo, grupo metilamino, grupo (2-)etilamino, grupo hidroximetilo, grupo (2-)hidroxietilo, grupo (3-)hidroxipropan-1-ilo, grupo (4-)hidroxibutilo, grupo 2-hidroxi-2,2-dimetiletilo, grupo

10 1,3-dihidroxi-propan-2-ilo, grupo 1-metil-2-hidroxietilo, grupo 2-hidroxi-propan-1-ilo, grupo metoxietilo, grupo (2-)etoxietilo, grupo (2-)N,N-dimetiletetilamino, grupo (2-)N,N-dietiletetilamino, grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo oxiranilmetilo, grupo (2-)tetrahidrofuranilmetilo etc.

15 (Modalidades preferidas están indicadas en los paréntesis "()").

[1-14] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], R⁸, R^{9A} y R^{9B} cada uno representa independientemente un sustituyente opcionalmente

20 seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido o no sustituido, un grupo alcoxycarbonilo

92

C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un amino grupo el cual puede ser mono- o di-sustituido por un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un grupo hidroxilo protegido o no protegido, un grupo carboxilo protegido o no protegido, un carbamoilo grupo el cual puede ser mono- o di-sustituido por un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un grupo alcanilo C₁-C₆, grupo alquiltio C₁₋₆, grupo alquilsulfinilo C₁₋₆, grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo sulfamoilo el cual puede ser mono- o di-sustituido por un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un grupo ciano o un grupo nitro. Preferiblemente, R⁸, R^{9A} y R^{9B} cada uno representa independientemente, un sustituyente seleccionado se seleccionan de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un amino grupo el cual puede ser mono- o di-sustituido por un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, un grupo hidroxilo protegido o no protegido. La definición de cada sustituyente en R⁸, R^{9A} y R^{9B} tiene el mismo significado como se define en la modalidad [1-1] mencionado anteriormente.

[1-14-a] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], preferiblemente, R⁸

93

representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático, sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, un amino grupo el cual puede ser
5 mono- o di-sustituido por un grupo alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. Ejemplos de sustituyentes no aromáticos del "grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido" son azetidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiazolinilo, oxepanilo, tiomorfolinilo. Estos
10 sustituyentes son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes en una clase seleccionada de (a-1) a (g-1) en [1-1] descrito anteriormente (en particular, los sustituyentes listados como "grupos particularmente preferibles").

15 [1-14-a-1] Ejemplos de R^8 más preferibles son, un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado del grupo que consiste de un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo azetidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piperidinilo, un grupo
20 piperazinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo tiazolinilo, un grupo oxepanilo, un grupo tiomorfolinilo o un grupo amino el cual puede ser sustituido por un grupo alquilo C_{1-2} sustituido o no sustituido. Cada uno de estos grupos pueden

ser sustituidos por sustituyentes tales como alquilo C₁₋₆, halógeno, amino, hidroxilo, alcóxilo C₁₋₆, mono-/dialquilamino C₁₋₆, oxo, los cuales son listados en [1-1] mencionado anteriormente como "grupo particularmente preferible".

- 5 Ejemplos de sustituyentes en "alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido" son halógeno, amino, hidroxilo, alcóxi C₁₋₆, mono-/di- alquilamino C₁₋₆, oxo, 4-piranoilo.

[1-14-a-2] Ejemplos de R⁸ preferibles
adicionalmente son, concretamente, un átomo de hidrógeno, un
10 grupo metilo, un grupo etilo, un grupo hidroximetilo, un
grupo hidroxietilo, un grupo metoximetilo, un grupo
metoxietilo, grupo 3-hidroxipropoxi; grupo 4-morfolinilo,
grupo 2,6-dimetil-4-morfolinilo, un grupo 1-piperidinilo,
grupo 4-oxo-1-piperidinilo, grupo 4-hidroxi-1-piperidinilo,
15 grupo 4-metoxi-1-piperidinilo, grupo 4,4-difluoro-1-
piperidinilo, grupo 1-piperazinilo, grupo 4-metil-
piperazinilo, grupo pirrolidinilo, grupo 3S-fluoro-
pirrolidinilo, grupo 3S-hidroxi-pirrolidinilo, un grupo
tiazolinilo, un grupo oxepanilo, un grupo tiomorfolinilo,
20 2S-hidroximetil-pirrolidinilo, un grupo 2S-metoximetil-
pirrolidinilo; un grupo N,N-dimetilamino, un grupo N,N-
dietilamino, un grupo N,N-etilmetilamino, un grupo N,N-bis(2-
metoxietil)amino, un grupo N-metil-N-(2-metoxietil)amino, un

95

grupo N-metil-N-ciclohexilamino, un grupo N-metil-N-(2-dimetilaminoetil)amino, un grupo N-metil-N-(2-hidroxietil)amino, un grupo N-metil-N-(2-metoxietil)amino, un N-metilo, N-(4-piranoilo)amino.

5 [1-14-a-3] R^8 particularmente preferible es un átomo de hidrógeno.

[1-14-b] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], preferiblemente, R^{9A} y R^{9B} son un sustituyente opcionalmente seleccionado del grupo de
10 un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático, sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o un grupo amino el cual puede ser mono- o disustituido por un grupo alquilo C_{1-4} sustituido o no
15 sustituido. Sustituyentes no aromáticos del "grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido" tienen el mismo significado como se define en la modalidad [1-1] mencionada anteriormente, y, por ejemplo, grupo azetidinilo, grupo morfolinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo, grupo pirrolidinilo, grupo tiazolinilo, grupo oxepanilo,
20 grupo tiomorfolinilo y estos sustituyentes son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes en una clase seleccionada de (a-1) a (g-1) en [1-1] descrito anteriormente (en

96

particular, los sustituyentes listados como "grupos particularmente preferibles").

[1-14-b-1] R^{9A} y R^{9B} pueden ser los mismos o diferentes, pero más preferiblemente R^{9A} y R^{9B} son un
5 sustituyente seleccionado de un grupo de un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxilo, un grupo azetidinilo, un grupo morfolinilo, a piperidinilo grupo, a piperazinilo grupo, a pirrolidinilo grupo, a tiazolinilo grupo, un oxepanilo grupo,
10 a tiomorfolinilo grupo o amino grupo el cual puede ser sustituido por un grupo alquilo C_{1-2} sustituido o no sustituido. Estos sustituyentes son opcionalmente sustituidos con sustituyentes listados como "sustituyentes particularmente preferibles" en [1-1] mencionado
15 anteriormente, por ejemplo, alquilo C_{1-6} , halógeno, amino, hidroxilo, grupo alcoxilo C_{1-6} , mono-/di-alquilamino C_{1-6} , oxo. Ejemplos del sustituyente en "alquilo C_{1-2} sustituido o no sustituido" son halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , mono-/di-alquilamino C_{1-6} , oxo, 4-piranoilo.

20 [1-14-b-2] Ejemplos de R^{9A} y R^{9B} adicionalmente preferibles son, concretamente, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo metoximetilo, un grupo

97

metoxietilo; un grupo 4-morfolinilo, grupo 2,6-dimetil-4-morfolinilo, un grupo 1-piperidinilo, grupo 4-oxo-1-piperidinilo, un grupo 4-hidroxi-1-piperidinilo, grupo 4-metoxi-1-piperidinilo, grupo 4,4-difluoro-1-piperidinilo, grupo 1-piperazinilo, grupo 4-metil-piperazinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo 3S-fluoro-pirrolidinilo, un grupo 3S-hidroxi-pirrolidinilo, un grupo tiazolinilo, un grupo oxepanilo, un grupo tiomorfolinilo, un 2S-hidroximetil-pirrolidinilo, un grupo 2S-metoximetil-pirrolidinilo; un grupo N,N-dimetilamino, un grupo N,N-dietilamino, un grupo N,N-etilmetilamino, un grupo N,N-bis(2-metoxietil)amino, un grupo N-metil-N-(2-metoxietil)amino, un grupo N-metil-N-ciclohexiloamino, un N-metil-N-(2-dimetilaminoetil)amino, un grupo N-metil-N-(2-hidroxietil)amino, un grupo N-metil-N-(2-metoxietil)amino, un N-metil-N-(4-piranoilo)amino.

[1-14-b-3] Particularmente preferible R^{9A} y R^{9B} son un átomo de hidrógeno o un grupo metilo cuando son los mismos; y cualquiera de ellos representa el átomo de hidrógeno y el otro representa un grupo (excepto que el átomo de hidrógeno) listado en [1-14-b-2] mencionado anteriormente.

[1-15] En el compuesto de formula (I) usado para el compuesto de la modalidad [1], L_1 y L_2 cada uno representa independientemente, un enlace único, $-CR^{9A}R^{9B}-$, átomo de

98

oxígeno, $-NR^{10}-$ (R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido), o $-S(O)t-$ (t es un número entero de 0 hasta 2), y L_1 y L_2 pueden ser idénticos con o diferentes entre sí.

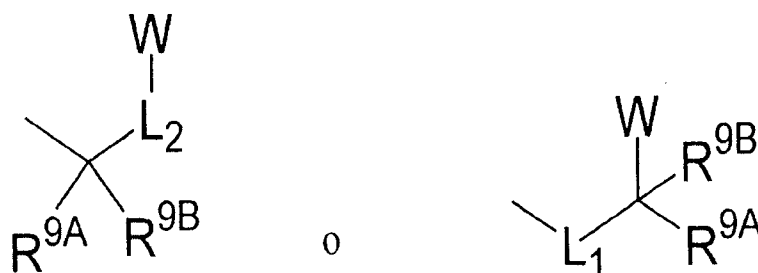
[1-15-a] Preferiblemente, L_1 y L_2 son como sigue: en un caso en donde L_1 y L_2 son idénticos entre sí, son cada uno independientemente un enlace único o $-CR^{9A}R^{9B}-$, y en el caso en donde L_1 y L_2 son diferentes entre sí, uno es $-CR^{9A}R^{9B}-$, y el otro es átomo de oxígeno, $-NR^{10}-$ (R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido), o $-S(O)t-$ (t es un número entero de 0 hasta 2). Cuando W representa un grupo metileno, L_1 es un átomo de oxígeno y L_2 es un $-CR^{9A}R^{9B}-$.

[1-15-b] Más preferiblemente, L_1 y L_2 son como sigue: en un caso en donde L_1 es $-CR^{9A}R^{9B}-$, L_2 es $-CR^{9A}R^{9B}-$, átomo de oxígeno, $-NR^{10}-$ (R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido), o $-S(O)t-$ (t es un número

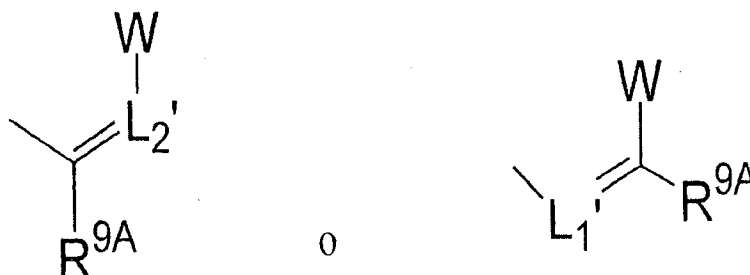
99

entero de 0 hasta 2). Más preferiblemente L_1 y L_2 son como sigue: en un caso en donde L_2 es $-\text{CR}^{9A}\text{R}^{9B}-$, L_1 es $-\text{CR}^{9A}\text{R}^{9B}-$, átomo de oxígeno, $-\text{NR}^{10}-$ (R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido), o $-\text{S}(\text{O})_t-$ (t es un número entero de 0 hasta 2). Más específicamente, en un caso en donde la línea sólida y la línea punteada entre L_1 y L_2 son enlaces únicos, la porción de L_1 y L_2 puede ser representada por la siguiente fórmula:

15



y es más preferible que R^{9B} sea un átomo de hidrógeno. Además, en un caso en donde la línea sólida y la línea punteada entre L_1 y L_2 son enlaces dobles, la porción de L_1 y L_2 puede ser representada por la siguiente fórmula:



100

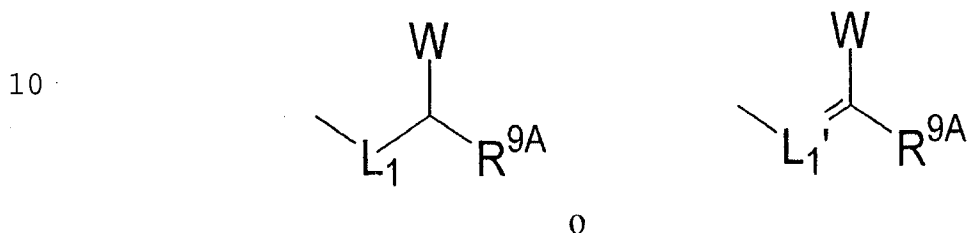
en donde L_1' y L_2' representan $-CR^{9B}-$ o $-N-$.

[1-15-b-1] En estos casos, preferiblemente R^{9A} y R^{9B} pueden incluir un átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo etilo, grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo, grupo metoxi metilo, grupo metoxietilo; grupo 4-morfolinilo, grupo 2,6-dimetil-4-morfolinilo, grupo 1-piperidinilo grupo, 4-oxo-1-piperidinilo, grupo 4-hidroxi-1-piperidinilo, grupo 4-metoxi-1-piperidinilo, grupo 4,4-difluoro-1-piperidinilo, grupo 1-piperadinilo, grupo 4-metil-piperadinilo, grupo pirrolidinilo, grupo 3S-fluoro-pirrolidinilo, grupo 3S-hidroxi-pirrolidinilo, grupo tiazolinilo, grupo oxepanilo, grupo tiomorfolinilo, grupo 2S-hidroximetil-pirrolidinilo, grupo 2S-metoximetil-pirrolidinilo; grupo N,N-dimetilamino, grupo N,N-dietilamino, grupo N,N-etilmetilamino, grupo N,N-bis(2-metoxietil)amino, grupo N-metil-N-(2-metoxietil)amino, grupo N-metil-N-ciclohexiloamino, grupo N-metil-N-(2-dimetilaminoetil)amino, grupo N-metil-N-(2-hidroxietil)amino, grupo N-metil-N-(2-metoxietil)amino, grupo N-metil-N-(4-piranoilo)amino, y similares que son mencionados en [1-14-b-2].

[1-15-c] Además, preferiblemente L_1 y L_2 son como sigue: en un caso en donde L_2 es $-CR^{9A}R^{9B}-$, L_1 es $-CR^{9A}R^{9B}-$,

10) átomo de oxígeno, $-NR^{10}-$ (R_{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido), o $-S(O)t-$ (t es un número entero de 0 hasta 2).

La línea sólida y la línea punteada entre L_1 y L_2 son enlaces únicos o enlaces dobles, la porción de L_1 y L_2 puede ser representada por la siguiente fórmula:



en donde L_1' representa $-CR^{9B}-$ o $-NR-$.

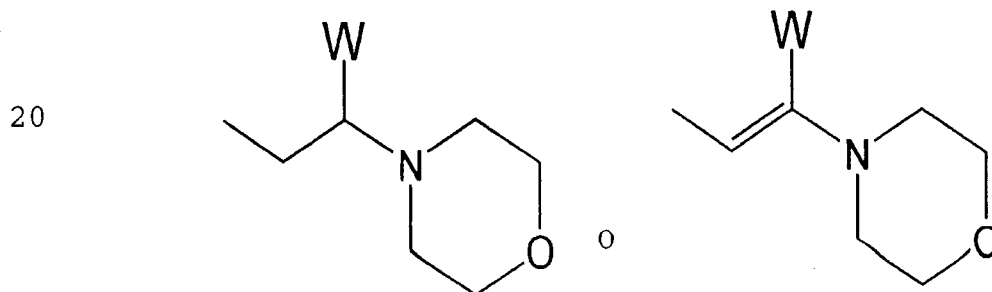
[1-15-c-1] En estos casos, preferiblemente R^{9A} y R^{9B} pueden incluir un átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo etilo, grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo, grupo metoximetilo, grupo metoxi etilo; grupo 4-morfolinilo, grupo 2,6-dimetil-4-morfolinilo, grupo 1-piperidinilo, grupo 4-oxo-1-piperidinilo, grupo 4-hidroxi-1-piperidinilo, grupo 4-metoxi-1-piperidinilo, grupo 4,4-difluoro-1-piperidinilo, grupo 1-piperadinilo, grupo 4-metil-piperadinilo, grupo pirrolidinilo, grupo 3S-fluoro-pirrolidinilo, grupo 3S-hidroxi-pirrolidinilo, grupo tiazolinilo, grupo oxepanilo,

102

grupo tiomorfolinilo, grupo 2S-hidroximetil-pirrolidinilo,
 grupo 2S-metoximetil-pirrolidinilo; grupo N,N-dimetilamino,
 grupo N,N-dietilamino, grupo N,N-etilmetilamino, grupo N,N-
 bis(2-metoxietil)amino, grupo N-metil-N-(2-metoxietil)amino,
 5 grupo N-metil-N-ciclohexiloamino, grupo N-metil-N-(2-
 dimetilaminoetil)amino, grupo N-metil-N-(2-hidroxietil)amino,
 grupo N-metil-N-(2-metoxietil)amino, grupo N-metil-N-(4-
 piranoilo)amino, y similares que son mencionados en [1-14-b-
 2].

10 Más preferiblemente R^{9B} - en el L_2' representa un
 átomo de hidrógeno.

[1-15-d] Particularmente preferible L_1 y L_2 son
 como sigue: en un caso en donde L_1 es $-CH_2-$, L_2 es $-CR^{9A}H-$. En
 este caso, es particularmente preferible que R^{9A} sea un grupo
 15 morfolino grupo. Por ejemplo, la línea sólida y la línea
 punteada entre L_1 y L_2 son enlaces únicos o enlaces dobles, y
 la porción de L_1 y L_2 puede ser representada por la siguiente
 fórmula:



[1-15-e] En L_1 y L_2 , t es un número entero de 0

hasta 2, y es preferible que t sea 0 ó 2. (03)

[1-16] En el compuesto de fórmula (I) usado para el compuesto de la modalidad [1], R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido, o $-S(O)t-$ (t es un número entero de 0 hasta 2), el cual tiene el mismo significado como aquel en el mencionado anteriormente [1-13]. Cuando R^{10} es el átomo de hidrocarburo sustituido o no sustituido o el grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, R^{10} tiene el mismo significado con el "grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido" y el "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido" listado en el [1-1] mencionado anteriormente y estos grupos pueden ser sustituidos por 1 a 3 "sustituyentes" listados en (a) a (g).

Cuando R^{10} representa el "grupo acilo sustituido o no sustituido", R^{10} significa $-CO-R_g$ (R_g tiene el mismo significado mencionado anteriormente) de (g) en el [1-1] mencionado anteriormente.

[1-16-a] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido.

[1-16-a-1] Ejemplos del "grupo hidrógeno de carbono sustituido o no sustituido" o el "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido" originados como R^{10} preferibles son:

5 (1) grupo alquilo C_{1-10} , (2) grupo alquenilo C_{2-6} o
(3) grupo alquinilo C_{2-6} , (4) grupo ciclo alquilo C_{3-9} , (5)
grupo cicloalquenilo C_{3-6} , (6) grupo cicloalcandienilo C_{4-6} ,
(7) grupo arilo C_{6-14} , (8) cualquiera de grupos heterocíclicos
de (i) grupos heterocíclicos aromáticos, monocíclicos, de
10 cinco a seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos
aromáticos, fusionados, de ocho a doce elementos y (iii)
grupo heterocíclico aromático saturado o no saturado, de tres
a ocho elementos, los cuales contienen 1 a 4 átomos de
heterocarbono se seleccionan de un átomo de oxígeno, un átomo
15 de azufre o un átomo de nitrógeno distinto del átomo de
carbono. Los mencionados anteriormente (1) a (8) pueden ser
opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes en las
clases de los sustituyentes (a-1) a (g-1) en [1-1-a]
mencionado anteriormente y los siguientes.

20 [1-16-a-2] Ejemplos preferibles del "grupo
hidrocarburo sustituido o no sustituido" o el "grupo
heterocíclico sustituido o no sustituido" originados como el
 R^{10} preferibles son:

105

(1') grupo alquilo C_{1-10} , (7') grupo arilo C_{6-14} o
(8') cualquiera de grupos heterocíclicos de (i) grupos
heterocíclicos aromáticos, monocíclicos, de cinco a seis
elementos (ii) grupos heterocíclicos aromáticos, fusionados,
5 de ocho a doce elementos y (iii) grupo heterocíclico
aromático saturado o no saturado, de tres a ocho elementos,
los cuales contienen 1 a 2 átomos de heterocarbono se
seleccionan de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un
átomo de nitrógeno distinto del átomo de carbono el cual
10 puede ser mono-o di-sustituido por sustituyentes en las
clases de los sustituyentes (a-1) a (g-1) (especialmente, los
sustituyentes listados como "particularmente preferible").

[1-16-b] En los compuestos representados por la
fórmula (I) de la modalidad [1], más preferiblemente, R^{10}
15 representa un átomo de hidrógeno o (1') grupo alquilo C_{1-10} , o
(8') cualquiera de grupos heterocíclicos de (iii) grupo
heterocíclico aromático saturado o no saturado, de tres a
ocho elementos, los cuales contienen 1 a 2 átomos de
heterocarbono se seleccionan de un átomo de oxígeno, un átomo
20 de azufre o un átomo de nitrógeno distinto del átomo de
carbono el cual puede ser mono-o di-sustituido por
sustituyentes en las clases de los sustituyentes (a-1) a (g-
1) (especialmente, los sustituyentes listados como

106

"particularmente preferible").

[1-16-c] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], más preferiblemente, R^{10} representa un átomo de hidrógeno, o grupo alquilo C_{1-6} o tetrahidropiraniilo (preferiblemente grupo tetrahidropiran-4-ilo) el cual puede ser mono- o di-sustituido por un sustituyente tal como átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} halogenado, ciano, amino, hidroxilo, carbamoilo, grupo alcoxil C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquiniilo C_{2-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , mono/dialquilamino C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alcanoiilo C_{2-6} , alcanoiiloamino C_{2-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , alcoxil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , carboxil-alquilo C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , carbamoilo-alquilo C_{1-6} , N- alquilcarbamoilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , N,N-dialquilcarbamoilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , fenilo, fenoxil, feniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, bencilo, benzoilo, morfolino, piperazino, oxo, oxiraniilo, o tetrahidrofurilo.

[1-16-d] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], particularmente de manera preferible, R^{10} representa un átomo de hidrógeno, o grupo alquilo C_{1-6} el cual puede ser mono- o di-sustituido por un sustituyente tal como amino, hidroxilo, alcoxil C_{1-6} ,

(10)

mono/dialquilamino C_1-C_6 , morfolino, piperazino, oxo, oxiranilo, o tetrahidrofurilo.

[1-16-d-1] Ejemplos del "grupo alquilo C_{1-6} " en los sustituyentes del particularmente preferible R^{10} son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, n-hexilo. Metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, o sec-butilo son preferibles.

[1-16-e] En los compuestos representados por la fórmula (I) de la modalidad [1], particularmente de manera preferible, R^{10} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo el cual puede ser mono- o di-sustituido por un sustituyente tal como amino, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , mono/dialquilamino C_1-C_6 , fenilo. Más concretamente, átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo

100

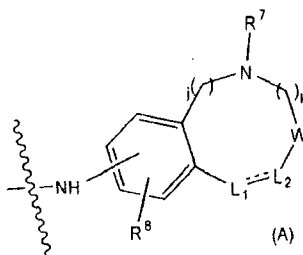
isopropilo, grupo butilo, isobutilo, sec-butilo, grupo metilamino, grupo (2-) etilamino, grupo hidroximetilo, grupo (2-)hidroxietilo, grupo (3-)hidroxipropano-1-ilo, grupo (4-)hidroxibutilo, grupo 2-hidroxi-2,2-dimetiletilo, grupo 1,3-
 5 dihidroxi-propan-2-ilo, grupo 1-metil-2-hidroxietilo, grupo 2-hidroxi-propan-1-ilo, grupo metoxietilo, grupo (2-)etoxietilo, grupo (2-)N,N-dimetiletilamino, grupo (2-)N,N-dietiletilamino, grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo oxiranilmetilo, grupo (2-)tetrahidrofuranilmetilo etc.
 10 (Modalidades preferidas están indicadas en los paréntesis "()").

[1-16-f] Más preferiblemente, R^{10} incluye átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo etilo, grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo o metoxigrupo etilo.

15 [1-17] En los compuestos representados por la fórmula (I) en la modalidad [1], la línea sólida y la línea punteada entre L1 y L2 representa como un todo un enlace único o un enlace doble, preferiblemente un enlace único.

[1-18]

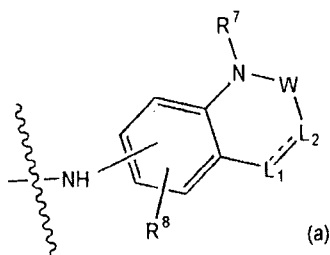
20



109

En los compuestos representados por la fórmula (I) en la modalidad [1], ejemplos del grupo representado por la formula (A) incluyen más preferiblemente, el grupo representado por la formula (a).

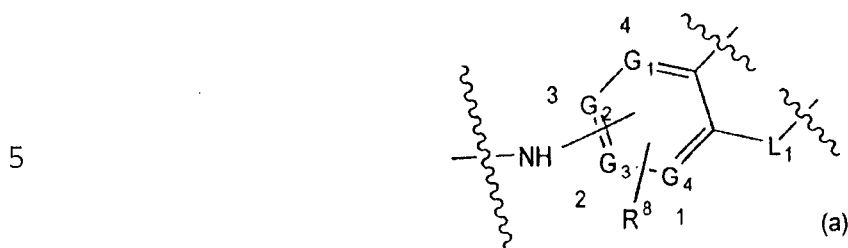
5



(En la fórmula (A), las definiciones de k, j, t, W, R7, R8, R9A, R9B, R10, L1, y L2 son los mismos como aquellos descritos en las modalidades [1-10] a [1-17], y en la formula (a), las definiciones de k, j, t, W, R⁷, R⁸, R^{9A}, R^{9B}, R¹⁰, L₁, y L₂ son las mismas como aquellas descritas en una de las modalidades [1-10] a [1-17]).

En la fórmula (A) y (a), la posición de substitución de -NH- o R⁸ puede ser cualquier posición de átomos de carbonos de G1 a G4 representados en la fórmula estructural parcial (en donde cada uno de G1 a G4 es CH) abajo. -NH- es preferiblemente unido a la primera posición (G4) o 3ra posición (G2) en la dirección de las manecillas del reloj a partir de la posición de condensación cercana a L1, y más preferiblemente unida a la tercera posición (G2).. Cuando -NH- está unido al átomo de carbono de la posición G2,

R⁸ es preferiblemente unido al átomo de carbono de la posición G4.



Ejemplos específicos de fórmula (a) son aquellos descritos en las modalidades de [1-10] a [1-17], más específicamente, ejemplos preferibles de cada uno de estos 10 sustituyentes son grupos amino descritos abajo o de la fórmula (a1) a (a141).

	Grupo	(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-5-
	il) amino, grupo	(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-
	il) amino, grupo	(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-
15	il) amino, grupo	(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-8-
	il) amino, grupo	(2-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-5-
	il) amino, grupo	(2-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-
	il) amino, grupo	(2-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-
	il) amino, grupo	(2-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-8-
20	il) amino, grupo	(2-(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-
	on-5-il) amino, grupo	(2-(2-hidroxietil)-4H-
	benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il) amino, grupo	(2-(2-hidroxietil)-
	4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-il) amino, grupo	(2-(2-

il) amino, grupo (2-(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-5-il) amino, grupo (2-(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il) amino, grupo (2-(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-il) amino, grupo (2-(2-

hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-8-il) amino, grupo

(2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on-5-il) amino, grupo (2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on-6-il) amino, grupo (2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on-7-il) amino, grupo (2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on-8-il) amino, grupo (1-oxo-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on-5-il) amino, grupo (1-oxo-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on-6-il) amino, grupo (1-oxo-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on-7-il) amino, grupo (1-oxo-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on-8-il) amino, grupo (1,1-dioxo-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on-5-il) amino, grupo (1,1-dioxo-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on-6-il) amino, grupo (1,1-dioxo-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on-7-il) amino, grupo (1,1-dioxo-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on-8-il) amino, grupo (3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-5-il) amino, grupo (3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-6-il) amino, grupo (3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il) amino, grupo (3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-8-il) amino, grupo (4-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-5-il) amino, grupo (4-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-6-il) amino, grupo (4-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il) amino, grupo (4-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-8-il) amino, grupo (3-hidroximetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-5-il) amino, grupo (3-hidroximetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-6-

W2

il)amino, grupo (3-hidroximetil-3,4-dihidro-2(1H)-
 quinoxalinon-7-il)amino, grupo (3-hidroximetil-3,4-dihidro-
 2(1H)-quinoxalinon-8-il)amino, grupo (3,3-dimetil-3,4-
 5 3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-6-il)amino, grupo (3,3-
 dimetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)amino, grupo
 (3,3-dimetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-8-il)amino,
 grupo (3,3-dimetil-4-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-
 5-il)amino, grupo (3,3-dimetil-4-metil-3,4-dihidro-2(1H)-
 10 quinoxalinon-6-il)amino, grupo (3,3-dimetil-4-metil-3,4-
 dihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)amino, grupo (3,3-dimetil-
 4-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-8-il)amino, grupo
 (1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-on-5-il)amino, grupo (1,4-
 dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-on-6-il)amino, grupo (1,4-
 15 dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-on-7-il)amino, grupo (1,4-
 dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-on-8-il)amino, grupo (3,4-
 dihidro-1H-qunazolin-2-on-5-il)amino, grupo (3,4-dihidro-
 1H-qunazolin-2-on-6-il)amino, grupo (3,4-dihidro-1H-
 qunazolin-2-on-7-il)amino, grupo (3,4-dihidro-1H-qunazolin-
 20 2-on-8-il)amino, grupo (3-metil-3,4-dihidro-
 2(1H)quinazolinon-5-il)amino, grupo (3-metil-3,4-dihidro-
 2(1H)quinazolinon-6-il)amino, grupo (3-metil-3,4-dihidro-
 2(1H)quinazolinon-7-il)amino, grupo (3-metil-3,4-dihidro-

113

2(1H)quinazolinon-8-il)amino, grupo (3-(2-hidroxietil)-3,4-dihidro-2(1H)quinazolinon-5-il)amino, grupo (3-(2-hidroxietil)-3,4-dihidro-2(1H)quinazolinon-6-il)amino, grupo (3-(2-hidroxietil)-3,4-dihidro-2(1H)quinazolinon-7-il)amino, grupo (3-(2-hidroxietil)-3,4-dihidro-2(1H)quinazolinon-8-il)amino, grupo (3-(2-metoxietil)-3,4-dihidro-2(1H)quinazolinon-5-il)amino, grupo (3-(2-metoxietil)-3,4-dihidro-2(1H)quinazolinon-6-il)amino, grupo (3-(2-metoxietil)-3,4-dihidro-2(1H)quinazolinon-7-il)amino, grupo (3-(2-metoxietil)-3,4-dihidro-2(1H)quinazolinon-8-il)amino, grupo (3,4-dihidro-2,2-dioxo-1H-2,1,3-benzotiazin-5-il)amino, grupo (3,4-dihidro-2,2-dioxo-1H-2,1,3-benzotiazin-6-il)amino, grupo (3,4-dihidro-2,2-dioxo-1H-2,1,3-benzotiazin-7-il)amino, grupo (3,4-dihidro-2,2-dioxo-1H-2,1,3-benzotiazin-8-il)amino, grupo (3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)amino, grupo (3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il)amino, grupo (3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)amino, grupo (3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il)amino, grupo (1-(2-hidroxietil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)amino, grupo (1-(2-hidroxietil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il)amino, grupo (1-(2-hidroxietil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)amino, grupo (1-(2-hidroxietil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il)amino, grupo

(2H-benzo[1,4]oxazin-3(4H)-on-5-il) amino, grupo (2H-
 benzo[1,4]oxazin-3(4H)-on-6-il) amino, grupo (2H-
 benzo[1,4]oxazin-3(4H)-on-7-il) amino, grupo (2H-
 benzo[1,4]oxazin-3(4H)-on-8-il) amino, grupo (3,4-dihidro-
 5 2(1H)-quinoxalinon-5-il) amino, grupo (3,4-dihidro-2(1H)-
 quinoxalinon-6-il) amino, grupo (3,4-dihidro-2(1H)-
 quinoxalinon-7-il) amino, grupo (3,4-dihidro-2(1H)-
 quinoxalinon-8-il) amino, grupo (3,4-dihidro-4-metil-2(1H)-
 quinoxalinon-5-il) amino, grupo (3,4-dihidro-4-metil-2(1H)-
 10 quinoxalinon-6-il) amino, grupo (3,4-dihidro-4-metil-2(1H)-
 quinoxalinon-7-il) amino, grupo (3,4-dihidro-4-metil-2(1H)-
 quinoxalinon-8-il) amino, grupo (3,4-dihidroquinolin-2(1H)-
 on-5-il) amino, grupo (3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-6-
 il) amino, grupo (3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-7-il) amino,
 15 grupo (3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-8-il) amino, grupo (1-
 metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-5-il) amino, grupo (1-
 metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-6-il) amino, grupo (1-
 metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-7-il) amino, grupo (1-
 metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-8-il) amino, grupo (3-
 20 (hidroximetil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il) amino,
 grupo (3-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-
 il) amino, grupo (3-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2(1H)-
 quinolinon-7-il) amino, grupo (3-(hidroximetil)-3,4-dihidro-

115

2(1H)-quinolinon-8-il) amino, grupo (3,3-dimetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)-amino, grupo (3,3-dimetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il) amino, grupo (3,3-dimetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il) amino, grupo

5 (3,3-dimetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il) amino, grupo (3-(4-morfolinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il) amino, grupo (3-(4-morfolinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il) amino, grupo (3-(4-morfolinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il) amino, grupo (3-(4-morfolinilo)-3,4-

10 dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il) amino, grupo (3-(1-piperidinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il) amino, grupo (3-(1-piperidinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il) amino, grupo (3-(1-piperidinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il) amino, grupo (3-(1-piperidinilo)-3,4-

15 dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il) amino, grupo (3-(4-metil-1-piperazinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il) amino, grupo (3-(4-metil-1-piperazinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il) amino, grupo (3-(4-metil-1-piperazinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il) amino, grupo (3-(4-metil-

20 1-piperazinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il) amino, grupo (3-(N,N-dimetilamino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il) amino, grupo (3-(N,N-dimetilamino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il) amino, grupo (3-(N,N-dimetilamino)-3,4-

116

dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il) amino, grupo (3-(N,N-
 dimetilamino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il) amino,
 grupo (3-(N,N-dietilamino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-
 il) amino, grupo (3-(N,N-dietilamino)-3,4-dihidro-2(1H)-
 5 quinolinon-6-il) amino, grupo (3-(N,N-dietilamino)-3,4-
 dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il) amino, grupo (3-(N,N-
 dietilamino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il) amino, grupo
 (3-(N,N-(bis(2-metoxidietil) amino)-3,4-dihidro-2(1H)-
 quinolinon-5-il) amino, grupo (3-(N,N-(bis(2-
 10 metoxidietil) amino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-
 il) amino, grupo (3-(N,N-(bis(2-metoxidietil) amino)-3,4-
 dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il) amino, grupo (3-(N,N-(bis(2-
 metoxidietil) amino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-
 il) amino, grupo (3-(N-metil-N-(2-metoxietil) amino)-3,4-
 15 dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il) amino, grupo (3-(N-metil-N-
 (2-metoxietil) amino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-
 il) amino, grupo (3-(N-metil-N-(2-metoxietil) amino)-3,4-
 dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il) amino, grupo (3-(N-metil-N-
 (2-metoxietil) amino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-
 20 il) amino, grupo (3-pirrolidinilo-3,4-dihidro-2(1H)-
 quinolinon-5-il) amino, grupo (3-pirrolidinilo-3,4-dihidro-
 2(1H)-quinolinon-6-il) amino, grupo (3-pirrolidinilo-3,4-
 dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il) amino, grupo (3-

117

pirrolidinilo-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il) amino,
 grupo (3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-
 quinolinon-5-il) amino, grupo (3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-
 il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il) amino, grupo (3-((S)-
 5 3-fluoropirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-
 il) amino, grupo (3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3,4-
 dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il) amino, grupo (3-((S)-3-
 hidroxipirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-
 il) amino, grupo (3-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-3,4-
 10 dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il) amino, grupo (3-((S)-3-
 hidroxipirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-
 il) amino, grupo (3-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-3,4-
 dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il) amino, grupo (3-((S)-2-
 (hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-
 15 quinolinon-5-il) amino, grupo (3-((S)-2-
 (hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-
 quinolinon-6-il) amino, grupo (3-((S)-2-
 (hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-
 quinolinon-7-il) amino, grupo (3-((S)-2-
 20 (hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-
 quinolinon-8-il) amino, grupo (3-((S)-2-
 (metoximetil)pirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-
 5-il) amino, grupo (3-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-

118

3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il)amino, grupo (3-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)amino, grupo (3-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il)amino, grupo (3-(3-tiazolidinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)amino, grupo (3-(3-tiazolidinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il)amino, grupo (3-(3-tiazolidinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)amino, grupo (3-(3-tiazolidinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il)amino, grupo (3-(N-metil-N-ciclohexiloamino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)amino, grupo (3-(N-metil-N-ciclohexiloamino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il)amino, grupo (3-(N-metil-N-ciclohexiloamino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)amino, grupo (3-(N-metil-N-ciclohexiloamino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il)amino, grupo (3-(1-piperazinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)amino, grupo (3-(1-piperazinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il)amino, grupo (3-(1-piperazinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)-amino, grupo (3-(1-piperazinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il)amino, grupo (3-([1,4]oxepan-4-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)amino, grupo (3-([1,4]oxepan-4-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il)amino, grupo (3-([1,4]oxepan-4-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)amino,

119

grupo (3-([1,4]oxepan-4-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il)amino, grupo (3-(4-oxo-piperidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)amino, grupo (3-(4-oxo-piperidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il)amino, grupo (3-(4-oxo-piperidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)amino, grupo (3-(4-oxo-piperidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il)amino, grupo (3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)amino, grupo (3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il)amino, grupo (3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)amino, grupo (3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il)amino grupo, (3-(4-tiomorfolinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)amino, grupo (3-(4-tiomorfolinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il)amino, grupo (3-(4-tiomorfolinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)amino, grupo (3-(4-tiomorfolinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il)amino, grupo (3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)amino, grupo (3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il)amino, grupo (3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)amino, grupo (3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il)amino, grupo (3-(4-metoxi-1-

120

piperidinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)amino,
 grupo (3-(4-metoxi-1-piperidinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-
 quinolinon-6-il)amino, grupo (3-(4-metoxi-1-piperidinilo)-
 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)amino, grupo (3-(4-
 5 metoxi-1-piperidinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-
 il)amino, grupo (3-((S)-3-metoxi-1-pirrolidinilo-3,4-
 dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)amino, grupo (3-((S)-3-
 metoxi-1-pirrolidinilo-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-
 il)amino, grupo (3-((S)-3-metoxi-1-pirrolidinilo-3,4-
 10 dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)amino, grupo (3-((S)-3-
 metoxi-1-pirrolidinilo-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-
 il)amino, grupo ((S)-2-metil-4H-benzo[1,4]oxadin-3-on-5-yl-
 amino, grupo ((S)-2-metil-4H-benzo[1,4]oxadin-3-on-6-
 il)amino, grupo ((S)-2-metil-4H-benzo[1,4]oxadin-3-on-7-
 15 il)amino, grupo ((S)-2-metil-4H-benzo[1,4]oxadin-3-on-8-
 il)amino, grupo ((R)-2-metil-4H-benzo[1,4]oxadin-3-on-5-
 il)amino, grupo ((R)-2-metil-4H-benzo[1,4]oxadin-3-on-6-
 il)amino, grupo ((R)-2-metil-4H-benzo[1,4]oxadin-3-on-7-
 il)amino, grupo ((R)-2-metil-4H-benzo[1,4]oxadin-3-on-8-
 20 il)amino, grupo (3-(4-morfolinilo)quinolin-2(1H)-on-5-
 il)amino, grupo (3-(4-morfolinilo)quinolin-2(1H)-on-6-
 il)amino, grupo (3-(4-morfolinilo)quinolin-2(1H)-on-7-
 il)amino, grupo (3-(4-morfolinilo)quinolin-2(1H)-on-8-

121

il) amino, grupo 3-(1-azetidinilo) -3,4-dihidro-2(1H)-
 quinolinon-5-il) amino, grupo 3-(1-azetidinilo)-3,4-dihidro-
 2(1H)-quinolinon-6-il) amino, grupo 3-(1-azetidinilo)-3,4-
 dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il) amino, grupo 3-(1-
 5 azetidinilo)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il) amino, grupo
 (3-(N-metil-N-(2-(dimetilamino)etil) amino)-3,4-dihidro-
 2(1H)-quinolinon-5-il) amino, grupo (3-(N-metil-N-(2-
 (dimetilamino)etil) amino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-
 il) amino, grupo (3-(N-metil-N-(2-(dimetilamino)etil)
 10 amino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il) amino, grupo (3-
 (N-metil-N-(2-(dimetilamino)etil) amino)-3,4-dihidro-2(1H)-
 quinolinon-8-il) amino, grupo (3-(N-metil-N-
 (hidroxietil) amino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-
 il) amino, grupo (3-(N-metil-N-(hidroxietil) amino)-3,4-
 15 dihidro-2(1H)-quinolinon-6-il) amino, grupo (3-(N-metil-N-
 (hidroxietil) amino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-
 il) amino, grupo (3-(N-metil-N-(hidroxietil) amino)-3,4-
 dihidro-2(1H)-quinolinon-8-il) amino, grupo (3-(N-metil-N-
 (4-tetrahidropiraniilo) amino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-
 20 5-il) amino, grupo (3-(N-metil-N-(4-
 tetrahidropiraniilo) amino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-6-
 il) amino, grupo (3-(N-metil-N-(4-tetrahidropiraniilo) amino)-
 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il) amino, grupo (3-(N-metil-

122

N-(4-tetrahidropiraniilo) amino)-3,4-dihidro-2(1H)-
quinolinon-8-il) amino, grupo (2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2,1-
benzotiazin-5-il) amino, grupo (2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-
2,1-benzotiazin-6-il) amino, grupo (2,2-dioxo-3,4-dihidro-
5 1H-2,1-benzotiazin-7-il) amino, grupo (2,2-dioxo-3,4-
dihidro-1H-2,1-benzotiazin-8-il) amino grupo.

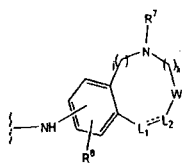
Ejemplos preferibles adicionales de cada uno de los
sustituyentes son las fórmulas (a1) a (a141).

10

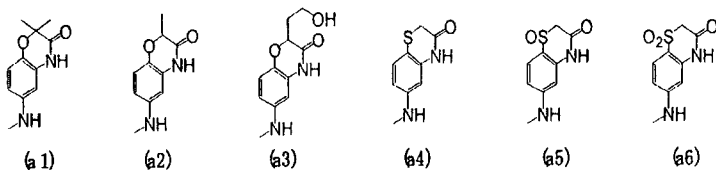
15

20

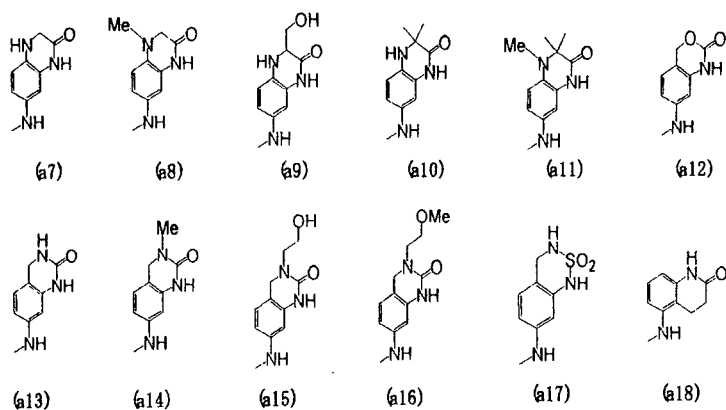
123



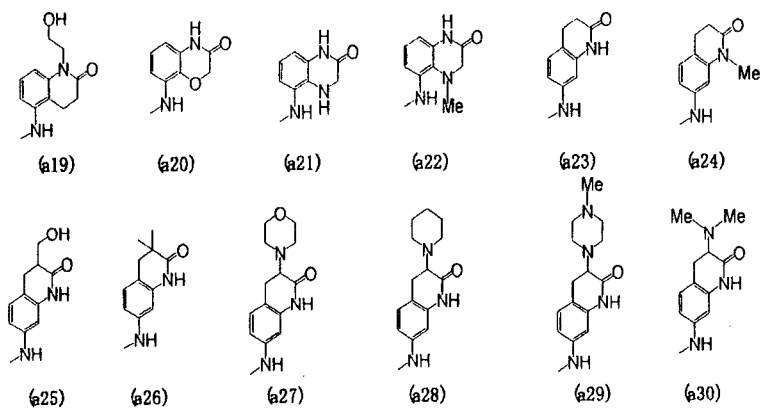
5



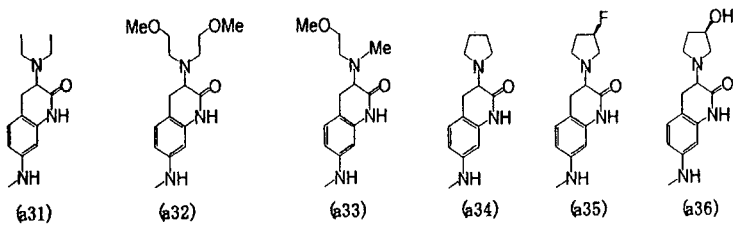
10



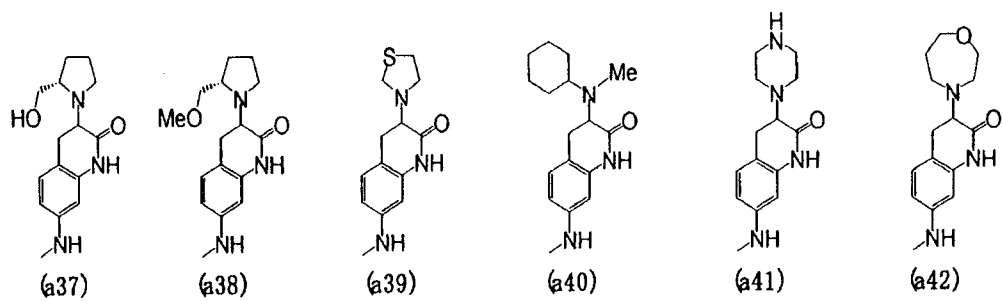
15



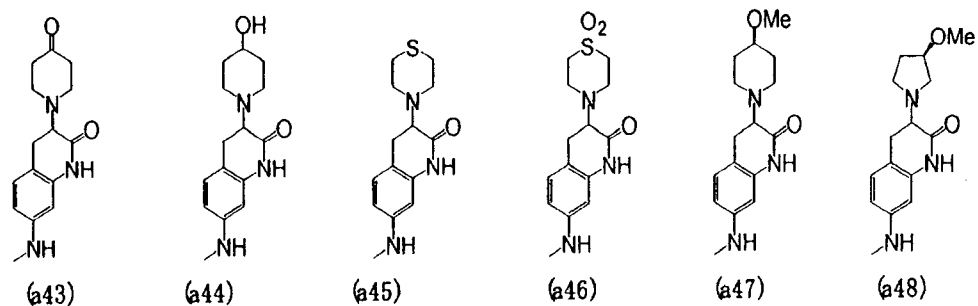
20



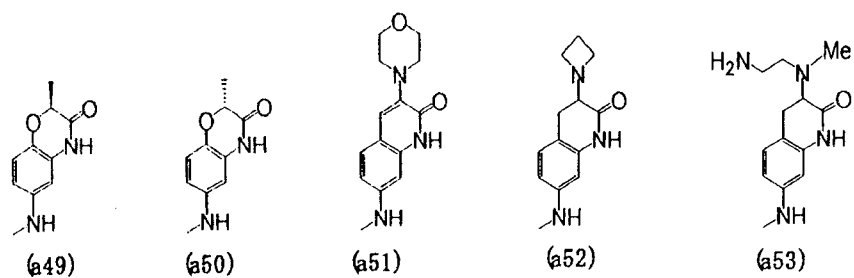
124



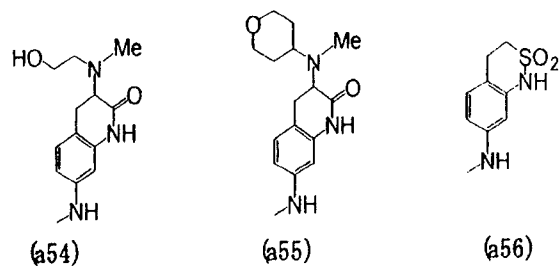
5



10



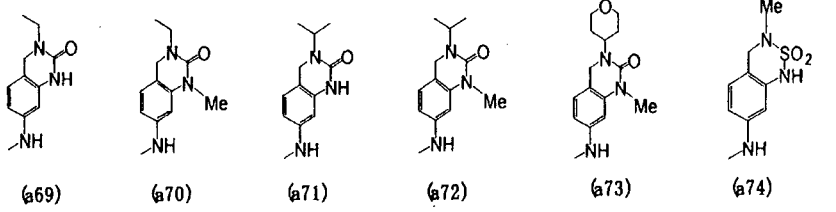
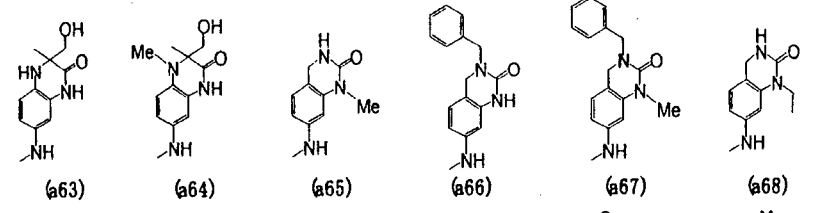
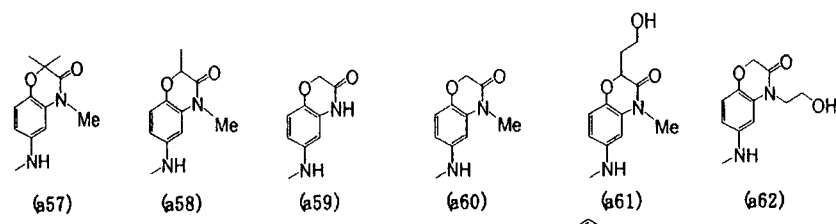
15



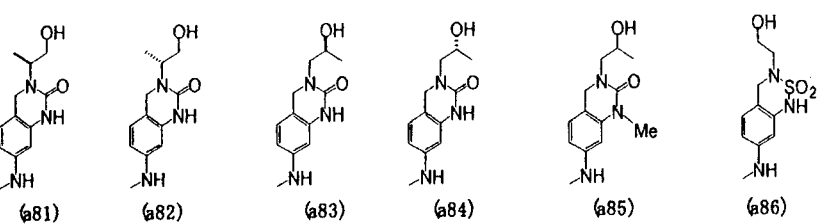
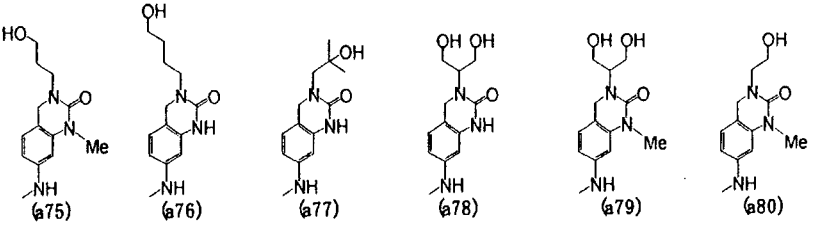
20

125

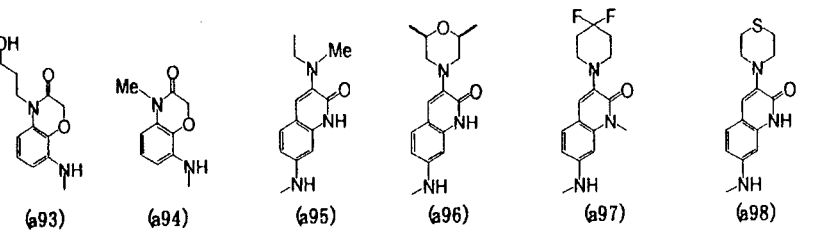
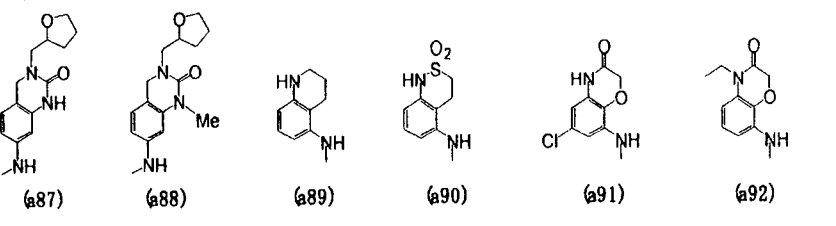
5



10



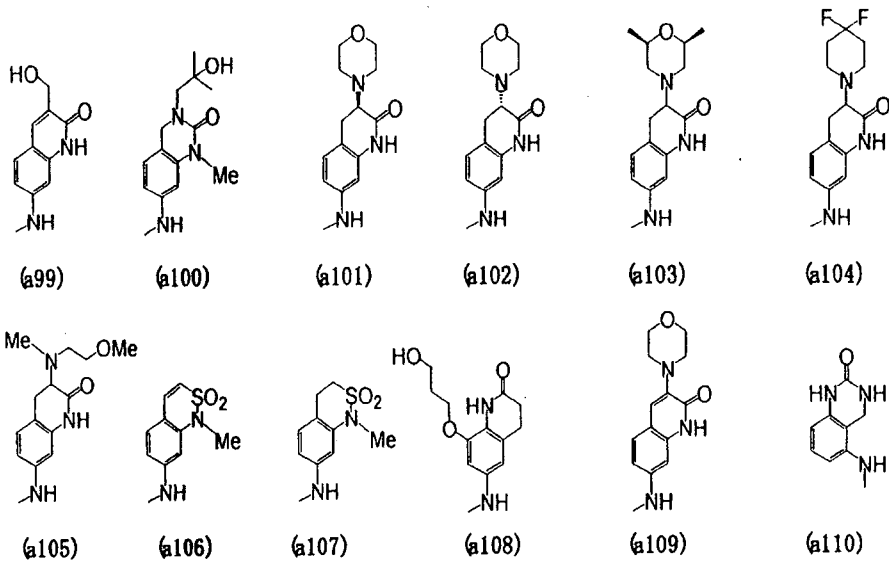
15



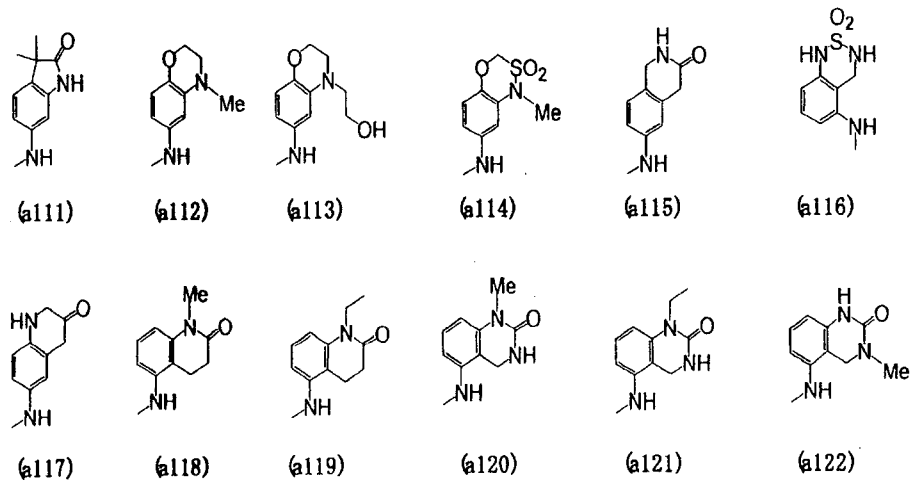
20

126

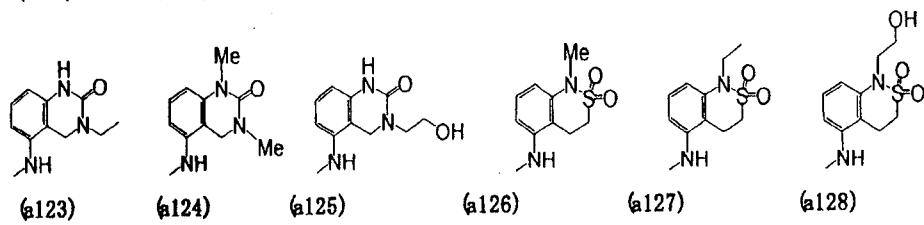
5



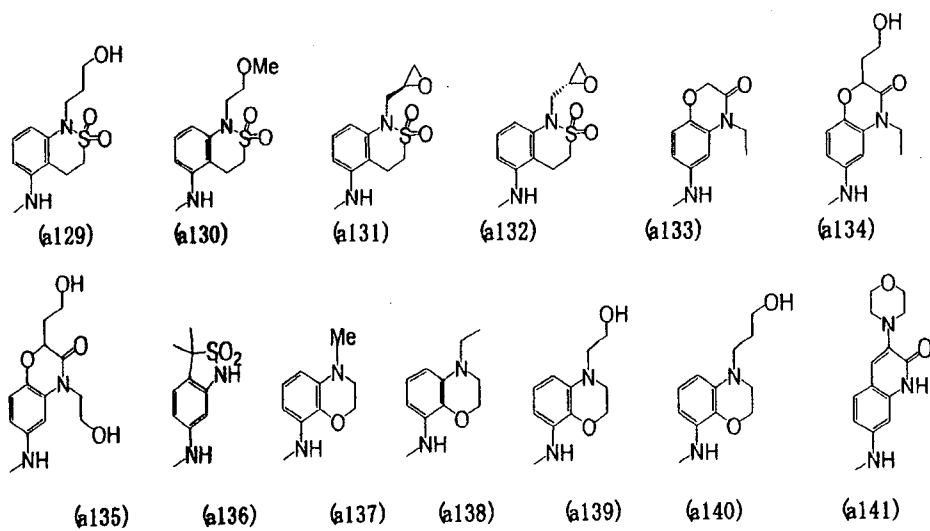
10



15



20



127

Preferiblemente, cada uno de los grupos (a1) a (a141) en la modalidad de [1-18] puede ser sustituido o no sustituido con 1 a 2 sustituyentes en una clase seleccionada de (a-1) a (g-1) descrita en [1-1-a] anterior, u
 5 opcionalmente intercambiado por cualquiera de los sustituyentes en (a1) a (a141).

Sustituyentes particularmente preferibles incluyen, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , átomos de halógeno, alquilo C_{1-6} halogenado, ciano, amino, hidroxilo,
 10 carbamoilo, alcoxi C_{1-6} , alqueniloxi C_{2-6} , alquiniloxi C_{2-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , mono/dialquilamino C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} , alcanilo C_{2-6} , alcanoilamino C_{2-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , carboxi-alquilo C_{1-6} , alcoxicarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
 15 carbamoil-alquilo C_{1-6} , N-alquilcarbamoil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , N,N-dialquilcarbamoil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , fenilo, fenoxi, feniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, bencilo, benzoilo, morfolino, oxo, morfolinilcarbonilo, morfolinilsulfonilo, 5-trifluorometilpiridin-2-iloxi, quinoxalin-2-ilo, (piridin-4-il)metilo, 1,2,3-tiadiazolo-4-ilo, 1H-pirazolo-1-ilo, y 4-clorofenilo. Los anillos aromáticos en estos sustituyentes pueden ser además, sustituidos con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, trifluorometilo, ciano,

128

hidroxilo, amino, nitro, carboxilo, carbamoilo, alquilo C_{1-6} ,
alcoxi C_{1-6} , mono/dialquilamino C_{1-6} , di-alquilcarbamoilo C_{1-6} ,
alcoxicarbonilo C_{1-6} , N- alquilcarbamoilo C_{1-6} , N,N-
dialquilcarbamoilo C_{1-6} , y alquenoilamino C_{2-6} .

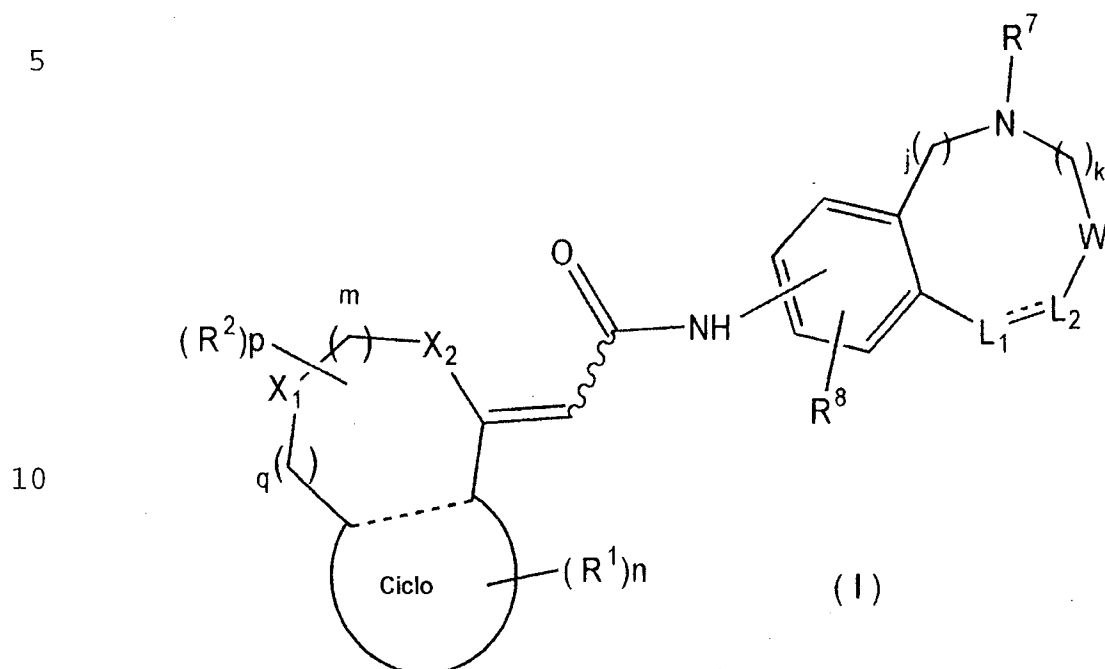
5 La línea ondulada en la cual "CO-NH" en la fórmula
(I) de la presente invención está unida, representa un enlace
de un isómero-E (isómero anti o isómero-trans) o un isómero Z
(isómero-syn o isómero cis). Esto significa que los
compuestos representados por la fórmula (I) incluyen isómeros
10 E e isómeros Z. Los compuestos representados por la fórmula
(I) son preferiblemente, isómeros E. Posteriormente, las
líneas onduladas en las fórmulas en esta descripción,
representan los mismos significados.

 En los compuestos representados por la fórmula (I)
15 en la modalidad [1], el anillo que contiene X1 y X2, es
preferiblemente de cinco a ocho elementos, más
preferiblemente, seis o siete elementos. El anillo que
contiene W es preferiblemente de cinco a ocho elementos, más
preferiblemente, cinco a siete elementos, y más
20 preferiblemente, cinco a seis elementos. Cuando L1 y L2 son
ambos un enlace único, W se conecta con el anillo fenilo.

 En los compuestos representados por la fórmula (I),
preferiblemente, los compuestos pueden ser determinados por

combinaciones opcionales de [1-] a [1-20] descritas anteriormente. Ejemplos de los compuestos que tienen combinaciones específicas, se describen en [1-21].

[1-21] En la fórmula (I),



R^1 es un átomo de halógeno, (1) un grupo alquilo C_{1-6} , (2) un grupo alquenilo C_{2-6} , (7) un grupo arilo C_{6-14} , o (9) un grupo alcoxi C_{1-6} , en donde cada grupo en (1), (2), (7), y (9) es opcionalmente sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes en una clase seleccionada de (a-1) hasta (g-1) en [1-1] descrito anteriormente (en particular, los sustituyentes listados como "grupos particularmente preferibles" en (a-1) hasta (g-1)).

Más preferiblemente, R^1 es un átomo de halógeno (un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un

130

átomo de yodo), y un grupo alquilo C_{1-6} (en particular, un grupo alquilo C_{1-4}) o un grupo alcoxi C_{1-6} (en particular, un grupo alcoxi C_{1-4}) el cual puede ser sustituido con 1 hasta 3 átomos de halógeno.

5 Más específicamente, ejemplos de los mismos incluyen, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, trifluorometoxi,
10 y tetrafluoroetoxi.

Particularmente de manera preferible, R^1 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, isobutilo, terc-butilo, trifluorometilo, o tetrafluoroetoxi. Todavía más preferiblemente, R^1 es trifluorometilo.

15 n es un número entero de 0 hasta 2, preferiblemente, n es un número entero de 1 ó 2, y más preferiblemente n es 1.

R^2 es un átomo de halógeno, un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo hidrocarburo sustituido
20 o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o un grupo oxo.

Preferiblemente, R^2 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo amino el cual puede ser opcionalmente

131

mono-sustituido con un sustituyente R^{III}, un grupo alquilo C₁₋₆, el cual es opcionalmente mono-sustituido con un grupo seleccionado de alcoxi C₁₋₆, amino y mono/di-alquilamino C₁₋₆, o un grupo fenilo. Más preferiblemente R² es un grupo alquilo C₁₋₆, el cual es opcionalmente mono-sustituido con un grupo seleccionado de alcoxi C₁₋₆, amino y mono/di-alquilamino C₁₋₆, (en particular, un grupo alquilo C₁₋₄ tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, o terc-butilo, metoximetilo, 2-metoxietilo). Además, preferiblemente, R² es metilo, etilo, metoximetilo.

p es un número entero de 0 hasta 2, preferiblemente, p es 0 ó 2.

Sin embargo, en los compuestos representados por la fórmula (I), cuando R² es un grupo alquilo C₁₋₆ (en particular, un grupo alquilo C₁₋₄ tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, o terc-butilo), p es preferiblemente 1 ó 2, y más preferiblemente 2 y está unido a la posición geminal.

Alternativamente, dos R²'s geminales o vecinales pueden enlazarse entre sí o pueden formar un grupo alquileno C₂₋₆, respectivamente, y formar un grupo de anillo ciclo junto con el átomo de carbono o átomos al cual los dos R²'s están unidos, o el grupo de anillo ciclo puede formar grupos

132

heterocíclicos no aromáticos que contienen un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno. Son preferibles anillos de tres a ocho elementos. Por ejemplo, se pueden formar un anillo ciclopropano, un anillo ciclobutano, un anillo
 5 ciclopentano, o un anillo ciclohexano, anillo oxirano, anillo oxetano, anillo tetrahidrofurano, anillo tetrahidropirano, anillo aziridina, anillo azetidina, anillo pirrolidina o anillo piperazina.

Cuando R^2 es un átomo de flúor, p es
 10 preferiblemente 1 ó 2, y más preferiblemente 2. Cuando R^2 es un grupo amino puede ser opcionalmente mono-sustituido con un sustituyente RIII o un grupo oxo, p es preferiblemente 1 ó 2, y más preferiblemente 1.

X_1 representa un átomo de oxígeno o $-NR^{3'}$ - (en donde
 15 $R^{3'}$ es un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido), y más preferiblemente, X_1 es un átomo de oxígeno.

En donde X_1 es $-NR^{3'}$ -, ejemplos del "grupo
 20 hidrocarburo sustituido o no sustituido" o el "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido" de $R^{3'}$ incluyen (1') grupos alquilo C_{1-6} ; (2') grupos alqueno C_{2-6} ; (4') grupos cicloalquilo C_{3-6} ; (7') grupos arilo C_{6-14} ; y (8')

33

grupos heterocíclicos cada uno contiene 1 heteroátomo ó 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono, los grupos heterocíclicos son seleccionados de (i) grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos, de cinco o seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos, fusionados, de ocho a doce elementos, y (iii) "grupos heterocíclicos no aromáticos, saturados o insaturados, de tres a ocho elementos, y cada uno de los grupos en (1'), (2'), (4'), (7'), y (8') puede ser mono-sustituido con un sustituyente en una clase seleccionada de los sustituyentes (a-1) hasta (g-1) (en particular, los sustituyentes listados como "grupos particularmente preferibles" en (a-1) hasta (g-1)).

Ejemplos del "grupo acilo sustituido o no sustituido" de R^3 incluyen grupos representados por $-CO-Rg'''$ (en donde Rg''' representa un sustituyente RV' (en donde RV' representa un alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , o un grupo heterocíclico; el grupo heterocíclico es cualquiera de (i) grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de cinco o seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos fusionados de ocho a doce elementos, y (iii) grupos heterocíclicos no aromáticos

13A

saturados o no saturados, de tres a ocho elementos, los cuales contienen 1 heteroátomo ó 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono; y alquilo, arilo, 5 o el grupo heterocíclico es opcionalmente además sustituido con 1 a 5 sustituyentes RIV de (f), descrito anteriormente).

Además, preferiblemente, cuando X_1 es $-NR^{3'}$ -, ejemplos del "grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido" o el "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido" de $R^{3'}$ 10 incluyen (7'') grupos arilo C_{6-14} y (8'') grupos heterocíclicos cada uno contiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono, los grupos heterocíclicos son seleccionados de (i) grupos heterocíclicos 15 aromáticos monocíclicos, de cinco o seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos, fusionados, de ocho a doce elementos, y (iii) "grupos heterocíclicos no aromáticos, saturados o insaturados, de tres a ocho elementos, y cada uno de los grupos en (7'') y (8'') puede ser mono-sustituido con 20 un sustituyente en una clase seleccionada de los sustituyentes (a-1) hasta (g-1) (en particular, los sustituyentes listados como "grupos particularmente preferibles" en (a-1) hasta (g-1)).

135

Ejemplos del "grupo acilo sustituido o no sustituido" de R^3 incluyen grupos representados por $-CO-Rg''''$ (en donde Rg'''' representa un sustituyente RV'' (en donde RV'' representa un alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , o un grupo heterocíclico; el grupo heterocíclico es cualquiera de (i) grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de cinco o seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos fusionados de ocho a doce elementos, y (iii) grupos heterocíclicos no aromáticos saturados o no saturados, de tres a ocho elementos, los cuales contienen un heteroátomo seleccionado de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono; y alquilo, cicloalquilo, arilo, o el grupo heterocíclico puede ser además sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes RIV de (f) anteriormente).

Particularmente de manera preferible, cuando X_1 es $-NR^3-$, ejemplos del "grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido" o el "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido" de R^3 incluyen $(1''')$ metilo y $(1''')$ etilo, $(4''')$ ciclohexilo, $(7''')$ fenilo y $(7''')$ naftilo (por ejemplo, naftalen-1-ilo y naftalen-2-ilo) y $(8''')$ piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-4-il) los cuales pueden ser sustituidos con un átomo de halógeno.

136

Más específicamente, ejemplos de los mismos incluyen, metilo, trifluorometilo, etilo, ciclohexilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, y 3-cloro-piridin-2-ilo.

5 Ejemplos del "grupo acilo sustituido o no sustituido" de R^3 incluyen grupos representados por $-CO-Rg''''$ (en donde Rg'''' representa un sustituyente RV''' (en donde RV''' representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 10 pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1- 15 etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, n-hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-4-ilo), 2,2- 20 dimetilpropilo, 2-metilpropilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 4,4-difluorociclohexilo, 3-fluorociclopentilo, 1-metilciclopropilo, 1-metilciclobutilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4,4,4-

137

trifluorobutilo, fenilmetilo, 1,1-difluoropropilo, y 1-fluoro-1-metiletilo; y alquilo, cicloalquilo, arilo, o el grupo heterocíclico puede ser además sustituido con un sustituyente RIV de (f) descrito anteriormente).

5 Más específicamente, ejemplos específicos de los grupos representados por $-CO-Rg''''$ incluyen grupo acilos los cuales pueden ser opcionalmente halogenados, tales como acetilo, pentanoilo, 2-etilbutanoilo, ciclohexancarbonilo, 4-piranoilo, benzoilo, nicotinoilo, ciclopentancarbonilo, 10 pentanoilo, ciclobutancarbonilo, 3,3-dimetilbutanoilo, 3-metilbutanoilo, 4-metilpentanoilo, 3-metilpentanoilo, 2-metilpentanoilo, 2,2-dimetilpentanoilo, 4,4-difluorociclohexancarbonilo, 3-fluorociclopentancarbonilo, 1-metilciclopropancarbonilo, 1-metilciclobutancarbonilo, 4,4,4- 15 trifluorobutanoilo, 3,3,3-trifluoropropanoilo, 5,5,5-trifluoropentanoilo, 1-fenilacetilo, 2,2-difluorobutanoilo, y 2-fluoro-2-metilpropanoilo.

X_2 es un grupo metileno o un $-NH-$ grupo, y más preferiblemente, X_2 es un grupo metileno.

20 r es un número entero de 0 ó 1. Preferiblemente, r es 0.

Ejemplos de la porción Ciclo incluyen, anillos monocíclicos, de cinco a seis elementos. Ejemplos específicos

138

de los mismos incluyen, un anillo benceno, un anillo piridina, un anillo tiofeno.

Cero a dos R^1 s, descrito anteriormente, pueden estar unidos a la porción Ciclo. Más específicamente, n
5 representa un número entero de 0 a 2. Preferiblemente, en es un número entero de 1 ó 2, y más preferiblemente, n es 1.

Cuando n es 1, la posición de sustitución de R^1 corresponde a la 7ma. posición del anillo cromano, un anillo pirocromano, un anillo 2,3-dihidroquinolina, o similares, los
10 cuales pertenecen a un esqueleto en los cuales $m = 1$ y $q = 0$, o un anillo isocromano o similares, los cuales pertenecen a un esqueleto en el cual, $m = 0$ y $q = 1$. Esta posición también corresponde a la 8ava. posición de un anillo 3,4-dihidrobenzo[b]oxepina o un anillo 1,2,3,4-
15 tetrahidrobenzo[b]azepina, el cual pertenece a un esqueleto en el cual, $m = 2$ y $q = 0$, o un anillo 3,4-dihidrobenzo[b]iooxepina o similares, los cuales pertenecen a un esqueleto en el cual, $m = 1$ y $q = 1$. En las posiciones de sustitución de R^1 , al menos uno de R^1 es preferiblemente un
20 átomo de flúor, un átomo de cloro, isobutilo, terc-butilo, trifluorometilo, o tetrafluoroetoxi. Más preferiblemente, al menos R^1 unido a A_2 o B_2 , es un átomo de flúor, un átomo de cloro, isobutilo, terc-butilo, trifluorometilo o

tetrafluoroextoxi y particularmente, preferiblemente, trifluorometilo.

j es 0 ó 1, y preferiblemente 0.

k es 0 a 2, y preferiblemente 0.

5 Cuando j o k no es 0, es decir, cuando j=1 o k=1 ó 2, átomos de carbono definidos por el número de j o k puede ser mono-sustituido por los sustituyentes indicados como "sustituyente particularmente preferible" en los grupos mostrados en in (a-1) hasta (g-1) en la modalidad [1-a].

10 W representa un grupo metileno, un grupo carboxilo o un grupo sulfonilo. W representa preferiblemente un grupo carboxilo o un grupo sulfonilo. Cuando w representa un grupo metileno, L₁ es un átomo de oxígeno y L₂ es un -CR^{9A}R^{9B}-.

R⁷ representa hidrógeno, un grupo hidrocarburo
15 sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido o un grupo acilo sustituido o no sustituido.

Ejemplos del "grupo hidrógeno de carbono sustituido o no sustituido" o el "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido" originados como R⁷ preferibles son:

20 (1) grupo alquilo C₁₋₁₀, (2) grupo alquenilo C₂₋₆ o (3) grupo alquinilo C₂₋₆, (4) grupo cicloalquilo C₃₋₉, (5) grupo cicloalquenilo C₃₋₆, (6) grupo cicloalcandienilo C₄₋₆, (7) grupo arilo C₆₋₁₄, (8) cualquiera de los grupos

heterocíclicos de (i) grupos heterocíclicos aromáticos, monocíclicos, de cinco a seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos, fusionados, de ocho a doce elementos y (iii) grupo heterocíclico no aromático, saturado o no saturado, de tres a ocho elementos, los cuales contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno distinto de un átomo de carbono.

Los (1) a (8) mencionados anteriormente, pueden ser opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes en las clases de los sustituyentes (a-1) a (g-1) en [1-1-a] mencionado anteriormente y los siguiente.

Ejemplos preferibles del "grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido" o el "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido" originados como el R^7 preferible son:

(1') grupo alquilo C_{1-10} , (7') arilo grupo C_{6-14} o (8') cualquiera de grupos heterocíclicos de (i) grupos heterocíclicos aromáticos, monocíclicos, de cinco a seis elementos, (ii) grupos heterocíclicos aromáticos, fusionados, de ocho a doce elementos y (iii) grupo heterocíclico aromático saturado o no saturado, de tres a ocho elementos, los cuales contienen 1 a 2 átomos de heterocarbono

141

seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno distinto del átomo de carbono el cual puede ser mono- o di-sustituido por sustituyentes en las clases de los sustituyentes (a-1) a (g-1) (especialmente, los

5 sustituyentes listados como "particularmente preferible").

Más preferiblemente, R^7 representa un átomo de hidrógeno o (1') grupo alquilo C_{1-10} , o (8') cualquiera de grupos heterocíclicos de (iii) grupo heterocíclico aromático saturado o no saturado, de tres a ocho elementos, los cuales

10 contienen 1 a 2 átomos de heterocarbono seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno distinto del átomo de carbono el cual puede ser mono-o di-sustituido por sustituyentes en las clases de los sustituyentes (a-1) a (g-1) (especialmente, los sustituyentes

15 listados como "particularmente preferible").

Ejemplos de "grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido", originados como R^7 más preferiblemente son:

(1') grupo alquilo C_{1-6} el cual puede ser mono o sustituido por sustituyentes en las clases de los

20 sustituyentes (a-1) a (g-1) en [1-1-a] (especialmente, los sustituyentes listados como "particularmente preferible").

Más preferiblemente, R^7 representa un átomo de hidrógeno, o grupo alquilo C_{1-6} o tetrahidropiraniilo

142

(preferiblemente grupo tetrahidropiran-4-ilo) el cual puede ser mono- o di-sustituido por un sustituyente tal como átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆ halogenado, ciano, amino, hidroxilo, carbamoilo, grupo alcoxilo C₁₋₆, alquenciloxi C₂₋₆,
 5 alquenciloxi C₂₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, mono/dialquilamino C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanoilo C₂₋₆, alcanoilamino C₂₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆,
 alcoxialquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, alcóxicarbonilalquilo C₁₋₆, carbamoilalquilo C₁₋₆, N-
 10 alquilcarbamoilalquilo C₁₋₆, N,N-dialquilcarbamoilalquilo C₁₋₆, fenilo, fenoxi, feniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, bencilo, benzoilo, morfolino, piperazino, oxo, oxiranilo, o tetrahidrofurilo.

Particularmente de manera preferible, R⁷ representa
 15 un átomo de hidrógeno, o grupo alquilo C₁₋₆ el cual puede ser mono- o di-sustituido por un sustituyente tal como amino, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆, mono/di alquilamino C₁₋₆, morfolino, piperazino, oxo, oxiranilo, o tetrahidrofurilo.

Ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆" en los
 20 sustituyentes del R⁷ particularmente preferible son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo,

143

hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, n-hexilo. Metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, o sec-butilo son preferibles.

Particularmente de manera preferible, R^7 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo el cual puede ser mono- o di-sustituido por un sustituyente tal como amino, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , mono/dialquilamino C_1-C_6 , fenilo. Más concretamente, átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, isobutilo, sec-butilo, grupo metilamino, grupo (2-)etilamino, grupo hidroximetilo, grupo (2-)hidroxietilo, grupo (3-)hidroxipropan-1-ilo, grupo (4-)hidroxibutilo, grupo 2-hidroxi-2,2-dimetiletilo, grupo 1,3-dihidroxi-propan-2-ilo, grupo 1-metil-2-hidroxietilo, grupo 2-hidroxi-propan-1-ilo, grupo metoxietilo, grupo (2-)etoxietilo, grupo (2-)N,N-dimetiletilamino, grupo (2-)N,N-dietiletilamino, grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo oxiranilmetilo, grupo (2-

144
)tetrahidrofuranilmetilo etc. (Modalidades preferidas están indicadas en los paréntesis "()").

Preferiblemente, R^8 , R^{9A} y R^{9B} cada uno representa independientemente un sustituyente opcionalmente seleccionado
5 de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, un grupo amino grupo el cual puede ser mono- o di-sustituido por un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, un
10 grupo hidroxilo protegido o no protegido. La definición de cada sustituyente en R^8 , R^{9A} y R^{9B} tiene el mismo significado como se define en la modalidad [1-1] mencionado anteriormente.

Preferiblemente, R^8 representa un átomo de
15 hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático, sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi C_{1-4} sustituido o no sustituido, un amino grupo el cual puede ser mono- o di-sustituido por un grupo alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido. Ejemplos de
20 sustituyentes no aromáticos del "grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido" son azetidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiazolinilo, oxepanilo, tiomorfolinilo. Estos sustituyentes

145
son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes en una clase seleccionada de (a-1) a (g-1) en [1-1] descrito anteriormente (en particular, los sustituyentes listados como "grupos particularmente preferibles").

5 Ejemplos de R^8 más preferibles son, un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado del grupo que consiste de un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo azetidínico, un grupo morfolínico, un grupo piperidínico, un grupo piperazínico, un
10 grupo pirrolidínico, un grupo tiazolínico, un grupo oxepánico, un grupo tiomorfolínico o un grupo amino el cual puede ser sustituido por un grupo alquilo C_{1-2} sustituido o no sustituido. Cada uno de estos grupos pueden ser sustituidos por sustituyentes tales como alquilo C_{1-6} , halógeno, amino, hidroxilo, alcóxido C_{1-6} , mono-/dialquilamino C_{1-6} , oxo, los
15 cuales son listados en [1-1] mencionado anteriormente como "grupo particularmente preferible". Ejemplos de sustituyentes en "alquilo C_{1-2} sustituido o no sustituido" son halógeno, amino, hidroxilo, alcóxido C_{1-6} , mono-/di-
20 alquilamino C_{1-6} , oxo, 4-piranoilo.

Ejemplos de R^8 preferibles adicionalmente son, concretamente, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo,

148

un grupo metoximetilo, un grupo metoxietilo, grupo 3-hidroxipropoxi; grupo 4-morfolinilo, grupo 2,6-dimetil-4-morfolinilo, un grupo 1-piperidinilo, grupo 4-oxo-1-piperidinilo, grupo 4-hidroxi-1-piperidinilo, grupo 4-metoxi-1-piperidinilo, grupo 4,4-difluoro-1-piperidinilo, grupo 1-piperazinilo, grupo 4-metil-piperazinilo, grupo pirrolidinilo, grupo 3S-fluoro-pirrolidinilo, grupo 3S-hidroxi-pirrolidinilo, un grupo tiazolinilo, un grupo oxepanilo, un grupo tiomorfolinilo, 2S-hidroximetil-pirrolidinilo, un grupo 2S-metoximetil-pirrolidinilo; un grupo N,N-dimetilamino, un grupo N,N-dietilamino, un grupo N,N-etilmetilamino, un grupo N,N-bis(2-metoxietil)amino, un grupo N-metil-N-(2-metoxietil)amino, un grupo N-metil-N-ciclohexilamino, un grupo N-metil-N-(2-dimetilaminoetil)amino, un grupo N-metil-N-(2-hidroxietil)amino, un grupo N-metil-N-(2-metoxietil)amino, un N-metilo, N-(4-piranoilo)amino.

R^8 particularmente preferible es un átomo de hidrógeno.

Preferiblemente, R^{9A} y R^{9B} son un sustituyente opcionalmente seleccionado del grupo de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático, sustituido o no

14X

sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o un grupo amino el cual puede ser mono- o di-sustituido por un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido. Sustituyentes no aromáticos del "grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido" tienen el mismo significado como se define en la modalidad [1-1] mencionada anteriormente, y, por ejemplo, grupo azetidinilo, grupo morfolinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo, grupo pirrolidinilo, grupo tiazolinilo, grupo oxepanilo, grupo tiomorfolinilo y estos sustituyentes son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes en una clase seleccionada de (a-1) a (g-1) en [1-1] descrito anteriormente (en particular, los sustituyentes listados como "grupos particularmente preferibles").

15 R^{9A} y R^{9B} pueden ser los mismos o diferentes, pero más preferiblemente R^{9A} y R^{9B} son un sustituyente seleccionado de un grupo de un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo etoxilo, un grupo azetidinilo, un grupo morfolinilo, a piperidinilo grupo, a piperazinilo grupo, a pirrolidinilo grupo, a tiazolinilo grupo, un oxepanilo grupo, a tiomorfolinilo grupo o amino grupo el cual puede ser sustituido por un grupo alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido. Estos sustituyentes son

20

148

opcionalmente sustituidos con sustituyentes listados como "sustituyentes particularmente preferibles" en [1-1] mencionado anteriormente, por ejemplo, alquilo C₁₋₆, halógeno, amino, hidroxilo, grupo alcoxilo C₁₋₆, mono-/di-alquilamino C₁₋₆, oxo. Ejemplos del sustituyente en "alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido" son halógeno, amino, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆, mono-/di-alquilamino C₁₋₆, oxo, 4-piranoilo.

Ejemplos de R^{9A} y R^{9B} adicionalmente preferibles son, concretamente, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo metoximetilo, un grupo metoxietilo; un grupo 4-morfolinilo, grupo 2,6-dimetil-4-morfolinilo, un grupo 1-piperidinilo, grupo 4-oxo-1-piperidinilo, un grupo 4-hidroxi-1-piperidinilo, grupo 4-metoxi-1-piperidinilo, grupo 4,4-difluoro-1-piperidinilo, grupo 1-piperazinilo, grupo 4-metil-piperazinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo 3S-fluoro-pirrolidinilo, un grupo 3S-hidroxi-pirrolidinilo, un grupo tiazolinilo, un grupo oxepanilo, un grupo tiomorfolinilo, un 2S-hidroximetil-pirrolidinilo, un grupo 2S-metoximetil-pirrolidinilo; un grupo N,N-dimetilamino, un grupo N,N-dietilamino, un grupo N,N-etilmetilamino, un grupo N,N-bis(2-metoxietil)amino, un grupo N-metil-N-(2-metoxietil)amino, un grupo N-metil-N-

149

ciclohexiloamino, un N-metil-N-(2-dimetilaminoetil)amino, un grupo N-metil-N-(2-hidroxietil)amino, un grupo N-metil-N-(2-metoxietil)amino, un N-metil-N-(4-piranoilo)amino.

Particularmente preferible R^{9A} y R^{9B} son un átomo de
 5 hidrógeno o un grupo metilo cuando son los mismos; y cualquiera de ellos representa el átomo de hidrógeno y el otro representa un grupo (excepto que el átomo de hidrógeno) listado en [1-14-b-2] mencionado anteriormente.

L_1 y L_2 cada uno representa independientemente, un
 10 enlace único, $-CR^{9A}R^{9B}-$, átomo de oxígeno, $-NR^{10}-$ (R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido), o $-S(O)t-$ (t es un número entero de 0 hasta 2),
 15 y L_1 y L_2 pueden ser idénticos con o diferentes entre sí.

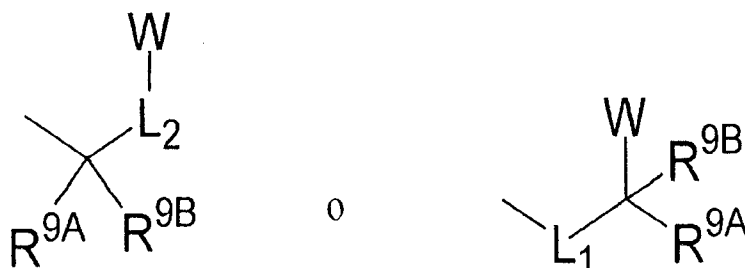
Preferiblemente, L_1 y L_2 son como sigue: en un caso en donde L_1 y L_2 son idénticos entre sí, son cada uno independientemente un enlace único o $-CR^{9A}R^{9B}-$, y en el caso en donde L_1 y L_2 son diferentes entre sí, uno es $-CR^{9A}R^{9B}-$, y
 20 el otro es átomo de oxígeno, $-NR^{10}-$ (R^{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido), o -

170

S(O)t- (t es un número entero de 0 hasta 2). Cuando W representa un grupo metileno, L₁ es un átomo de oxígeno y L₂ es un -CR^{9A}R^{9B}-.

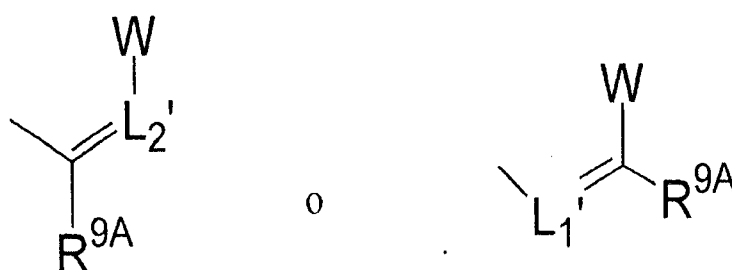
Más preferiblemente, L₁ y L₂ son como sigue: en un caso en donde L₁ es -CR^{9A}R^{9B}-, L₂ es -CR^{9A}R^{9B}-, átomo de oxígeno, -NR¹⁰- (R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido), o -S(O)t- (t es un número entero de 0 hasta 2). Más preferiblemente L₁ y L₂ son como sigue: en un caso en donde L₂ es -CR^{9A}R^{9B}-, L₁ es -CR^{9A}R^{9B}-, átomo de oxígeno, -NR¹⁰- (R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido), o -S(O)t- (t es un número entero de 0 hasta 2).

Más específicamente, en un caso en donde la línea sólida y la línea punteada entre L₁ y L₂ son enlaces únicos, la porción de L₁ y L₂ puede ser representada por la siguiente fórmula:



151

y es más preferible que R^{9B} sea un átomo de hidrógeno. Además, en un caso en donde la línea sólida y la línea punteada entre L_1 y L_2 son enlaces dobles, la porción de L_1 y L_2 puede ser representada por la siguiente fórmula:



en donde L_1' y L_2' representan $-\text{CR}^{9B}-$ o $-\text{N}-$.

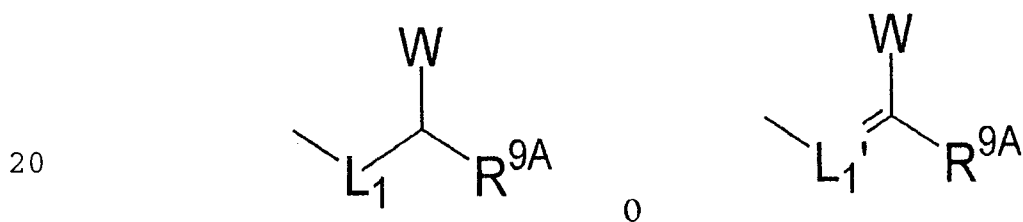
En estos casos, preferiblemente R^{9A} y R^{9B} pueden incluir un átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo etilo, grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo, grupo metoxi metilo, grupo metoxietilo; grupo 4-morfolinilo, grupo 2,6-dimetil-4-morfolinilo, grupo 1-piperidinilo grupo, 4-oxo-1-piperidinilo, grupo 4-hidroxi-1-piperidinilo, grupo 4-metoxi-1-piperidinilo, grupo 4,4-difluoro-1-piperidinilo, grupo 1-piperadinilo, grupo 4-metil-piperadinilo, grupo pirrolidinilo, grupo 3S-fluoro-pirrolidinilo, grupo 3S-hidroxi-pirrolidinilo, grupo tiazolinilo, grupo oxepanilo, grupo tiomorfolinilo, grupo 2S-hidroximetil-pirrolidinilo, grupo 2S-metoximetil-pirrolidinilo; grupo N,N-dimetilamino,

152

grupo N,N-dietilamino, grupo N,N-etilmetilamino, grupo N,N-bis(2-metoxietil)amino, grupo N-metil-N-(2-metoxietil)amino, grupo N-metil-N-ciclohexiloamino, grupo N-metil-N-(2-dimetilaminoetil)amino, grupo N-metil-N-(2-hidroxietil)amino, grupo N-metil-N-(2-metoxietil)amino, grupo N-metil-N-(4-piranoilo)amino, y similares que son mencionados en [1-14-b-2].

Además, preferiblemente L_1 y L_2 son como sigue: en un caso en donde L_2 es $-CR^{9A}R^{9B}-$, L_1 es $-CR^{9A}R^{9B}-$, átomo de oxígeno, $-NR^{10}-$ (R_{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido), o $-S(O)_t-$ (t es un número entero de 0 hasta 2).

La línea sólida y la línea punteada entre L_1 y L_2 son enlaces únicos o enlaces dobles, la porción de L_1 y L_2 puede ser representada por la siguiente fórmula:



en donde L_1' representa $-CR^{9B}-$ o $-NR-$.

En estos casos, preferiblemente R^{9A} y R^{9B} pueden

153

incluir un átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo etilo,
 grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo, grupo metoximetilo,
 grupo metoxi etilo; grupo 4-morfolinilo, grupo 2,6-dimetil-4-
 morfolinilo, grupo 1-piperidinilo, grupo 4-oxo-1-
 5 piperidinilo, grupo 4-hidroxi-1-piperidinilo, grupo 4-metoxi-
 1-piperidinilo, grupo 4,4-difluoro-1-piperidinilo, grupo 1-
 piperadinilo, grupo 4-metil-piperadinilo, grupo
 pirrolidinilo, grupo 3S-fluoro-pirrolidinilo, grupo 3S-
 hidroxipirrolidinilo, grupo tiazolinilo, grupo oxepanilo,
 10 grupo tiomorfolinilo, grupo 2S-hidroximetil-pirrolidinilo,
 grupo 2S-metoximetil-pirrolidinilo; grupo N,N-dimetilamino,
 grupo N,N-dietilamino, grupo N,N-etilmetilamino, grupo N,N-
 bis(2-metoxietil)amino, grupo N-metil-N-(2-metoxietil)amino,
 grupo N-metil-N-ciclohexiloamino, grupo N-metil-N-(2-
 15 dimetilaminoetil)amino, grupo N-metil-N-(2-hidroxietil)amino,
 grupo N-metil-N-(2-metoxietil)amino, grupo N-metil-N-(4-
 piranoilo)amino, y similares que son mencionados en [1-14-b-
 2]. Más preferiblemente R^{9B} en el L_2' representa un átomo de
 hidrógeno.

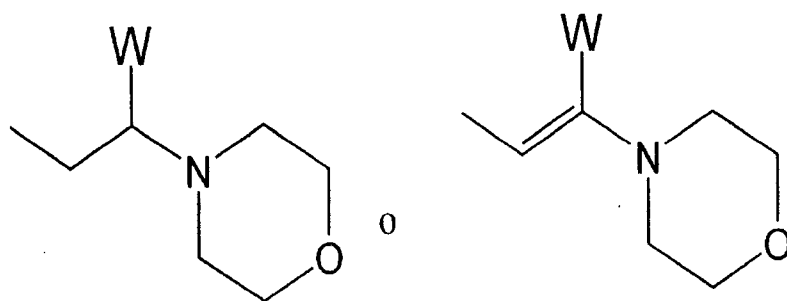
20 Particularmente preferible L_1 y L_2 son como sigue:
 en un caso en donde L_1 es $-CH_2-$, L_2 es $-CR^{9A}H-$. En este caso,
 es particularmente preferible que R^{9A} sea un grupo morfolino
 grupo. Por ejemplo, la línea sólida y la línea punteada

154

entre L_1 y L_2 son enlaces únicos o enlaces dobles, y la porción de L_1 y L_2 puede ser representada por la siguiente fórmula:

5

10



En L_1 y L_2 , t es un número entero de 0 hasta 2, y es preferible que t sea 0 ó 2.

15

Preferiblemente, R^{10} representa un átomo de hidrógeno, o grupo alquilo C_{1-6} o tetrahidropiranilo (preferiblemente grupo tetrahidropiran-4-ilo) el cual puede ser mono- o di-sustituido por un sustituyente tal como átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 halogenado, ciano, amino, hidroxilo, carbamoilo, grupo alcoxil C_{1-6} , alqueniloxi C_{2-6} , alquiniloxi C_{2-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , mono/dialquilamino C_1-C_6 , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alcanoilo C_{2-6} , alcanoiloamino C_{2-6} , hidroxialquilo C_1-

20

6, alcoxi C_{1-6} - alquilo C_{1-6} , carboxi-alquilo C_{1-6} ,
 alcoxycarbonilo C_{1-6} - alquilo C_{1-6} , carbamoilo-alquilo C_{1-6} , N-
 alquilcarbamoilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , N,N-dialquilcarbamoilo C_{1-6}
 -alquilo C_{1-6} , fenilo, fenoxi, feniltio, fenilsulfinilo,
 5 fenilsulfonilo, bencilo, benzoilo, morfolino, piperazino,
 oxo, oxiranilo, o tetrahidrofurilo y similares.

Más preferible, R^{10} representa un átomo de
 hidrógeno, o grupo alquilo C_{1-6} el cual puede ser mono- o di-
 sustituido por un sustituyente tal como amino, hidroxilo,
 10 alcoxil C_{1-6} , mono/dialquilamino C_{1-6} , morfolino, piperazino,
 oxo, oxiranilo, o tetrahidrofurilo y similares.

El "grupo alquilo C_{1-6} " en los sustituyentes del
 particularmente preferible R^{10} son metilo, etilo, propilo,
 isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo,
 15 pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo,
 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, isohexilo,
 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-
 dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-
 dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-
 20 etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-
 trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-
 metilpropilo, n-hexilo. Metilo, etilo, propilo, isopropilo,
 butilo, isobutilo, o sec-butilo son preferibles.

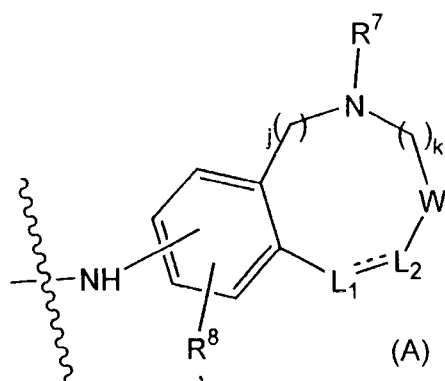
156

metilpropilo, n-hexilo. Metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, o sec-butilo son preferibles.

Particularmente de manera preferible, R^{10} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo el cual puede ser mono- o di-sustituido por un sustituyente tal como amino, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , mono/dialquilamino C_1-C_6 , fenilo. Más concretamente, átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, isobutilo, sec-butilo, grupo metilamino, grupo (2-) etilamino, grupo hidroximetilo, grupo (2-)hidroxietilo, grupo (3-)hidroxipropano-1-ilo, grupo (4-)hidroxibutilo, grupo 2-hidroxi-2,2-dimetiletilo, grupo 1,3-dihidroxi-propan-2-ilo, grupo 1-metil-2-hidroxietilo, grupo 2-hidroxi-propan-1-ilo, grupo metoxietilo, grupo (2-)etoxietilo, grupo (2-)N,N-dimetiletilamino, grupo (2-)N,N-dietiletilamino, grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo oxiranilmetilo, grupo (2-)tetrahidrofuranylmetilo etc. (Modalidades preferidas están indicadas en los paréntesis "()").

Más preferiblemente, R^{10} incluye átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo etilo, grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo o metoxigrupo etilo. El grupo arilamina en la fórmula (I) es representado por la fórmula (A):

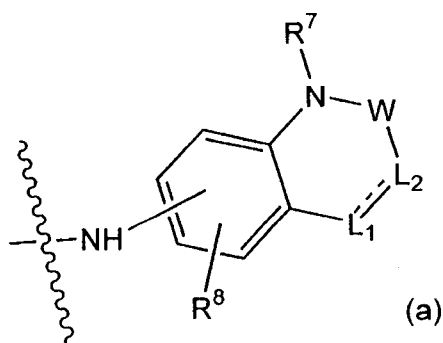
157



5

(en donde las definiciones de k , j , t , W , R^7 , R^8 , R^{9A} , R^{9B} , R^{10} , L_1 , y L_2 son las mismas como aquellas descritas en las modalidades [1-10] a [1-17], y en la formula (a):

10



15

en donde las definiciones de k , j , t , W , R^7 , R^8 , R^{9A} , R^{9B} , R^{10} , L_1 , y L_2 son las mismas como aquellas descritas en una de las modalidades [1-10] a [1-17]), en la fórmula (A) y (a), $-NH-$ o R^8 está unido a las posiciones G1 a G4 del anillo fenilo descrito abajo. $-NH-$ está preferiblemente unido a la primera posición (G4) o tercera posición (G2) en la dirección de las manecillas del reloj a partir de la posición de condensación cercana a L_1 , y más preferiblemente unido a la

20

158

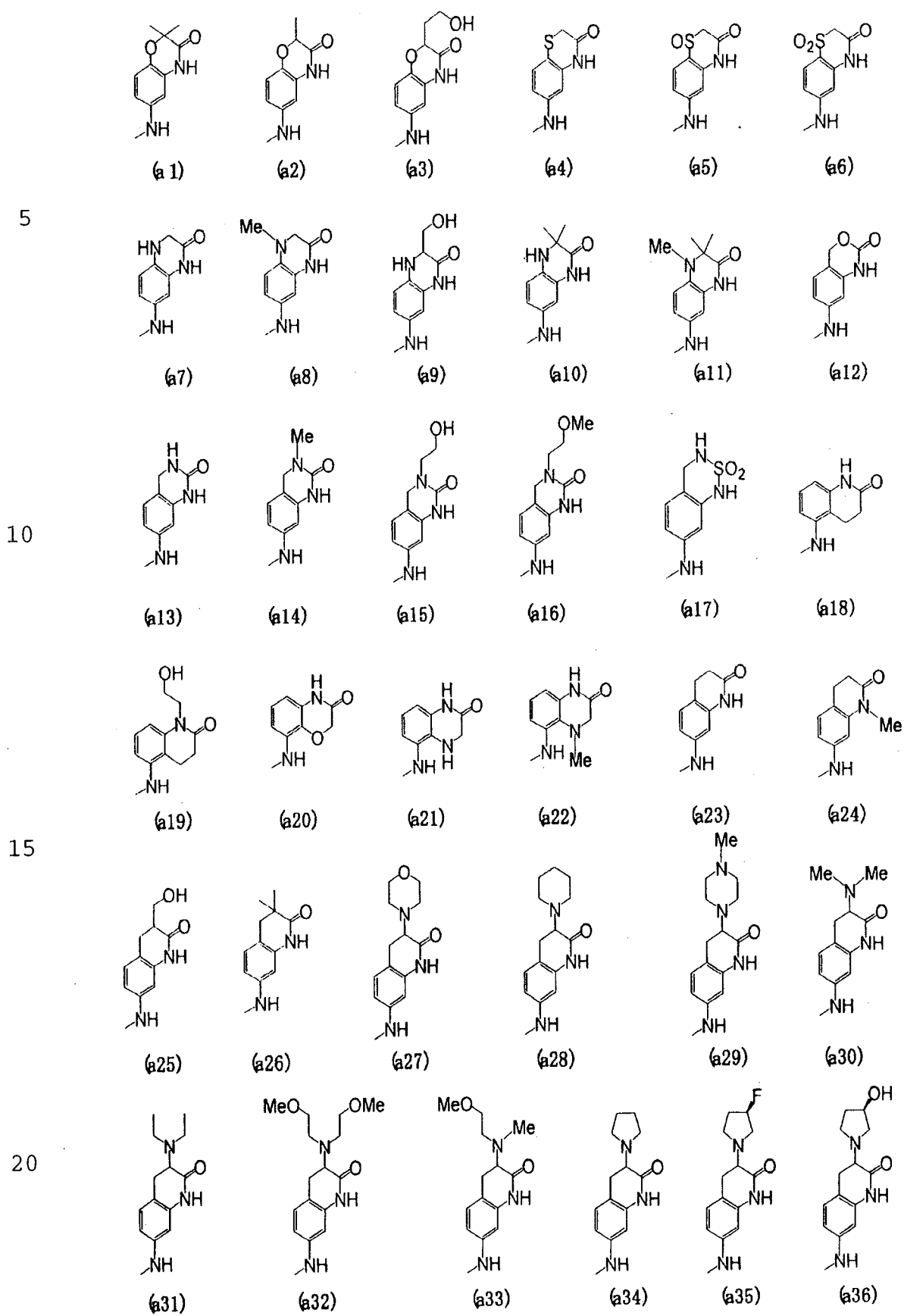
tercera posición (G2). Cuando -NH- está unido al átomo de carbono de la posición G2, R8 es preferiblemente unido al átomo de carbono de la posición G4.

Ejemplos preferibles de cada sustituyente son como
5 aquellos descritos previamente en las modalidades [1-10] a [1-17], más específicamente, la fórmula (a) representa la fórmula (a1) a (a141) descrita posteriormente.

10

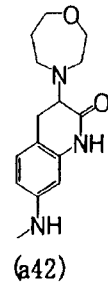
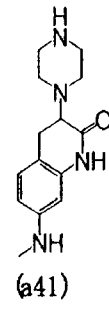
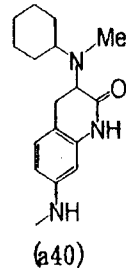
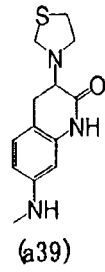
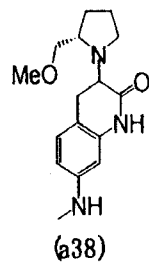
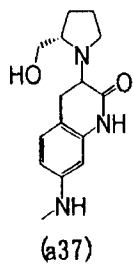
15

20

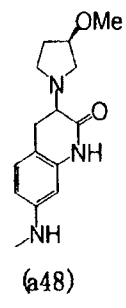
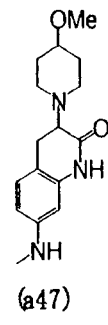
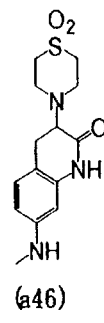
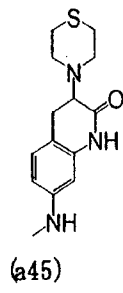
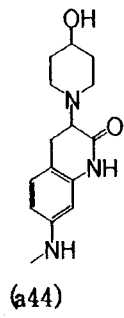
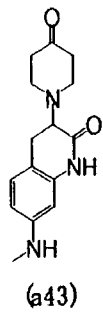


160

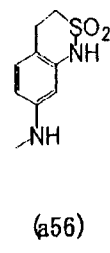
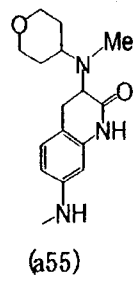
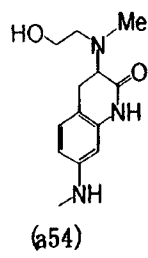
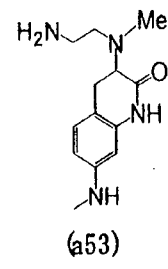
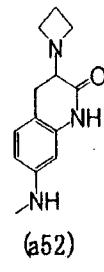
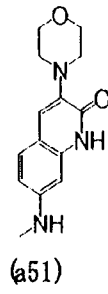
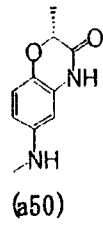
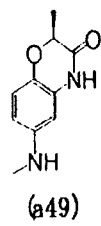
5



10



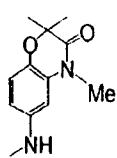
15



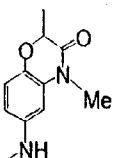
20

(61

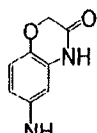
5



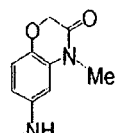
(a57)



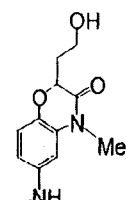
(a58)



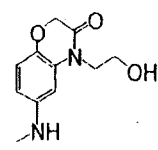
(a59)



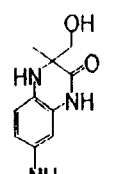
(a60)



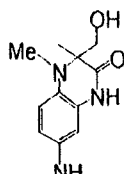
(a61)



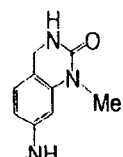
(a62)



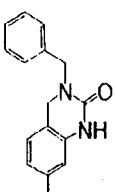
(a63)



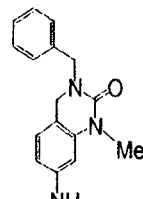
(a64)



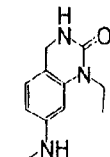
(a65)



(a66)

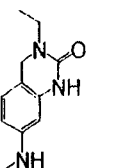


(a67)

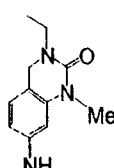


(a68)

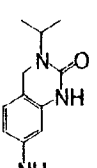
10



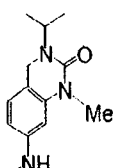
(a69)



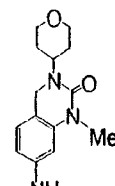
(a70)



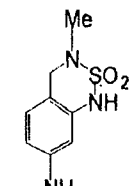
(a71)



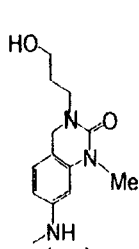
(a72)



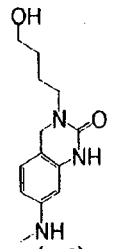
(a73)



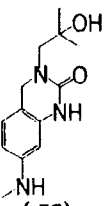
(a74)



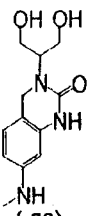
(a75)



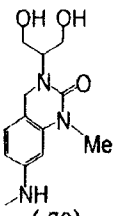
(a76)



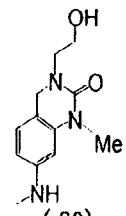
(a77)



(a78)

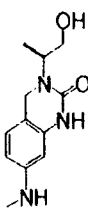


(a79)

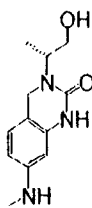


(a80)

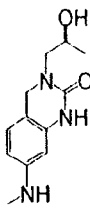
15



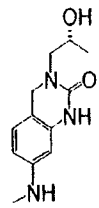
(a81)



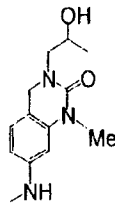
(a82)



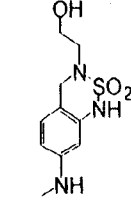
(a83)



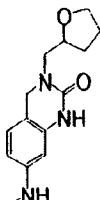
(a84)



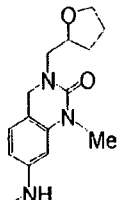
(a85)



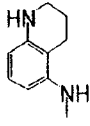
(a86)



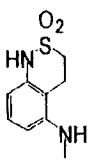
(a87)



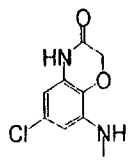
(a88)



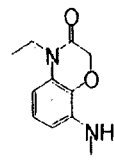
(a89)



(a90)

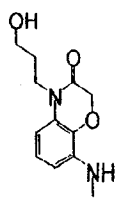


(a91)

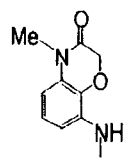


(a92)

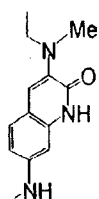
20



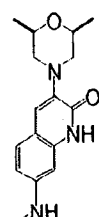
(a93)



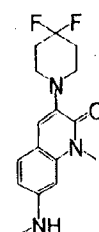
(a94)



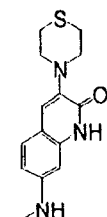
(a95)



(a96)



(a97)



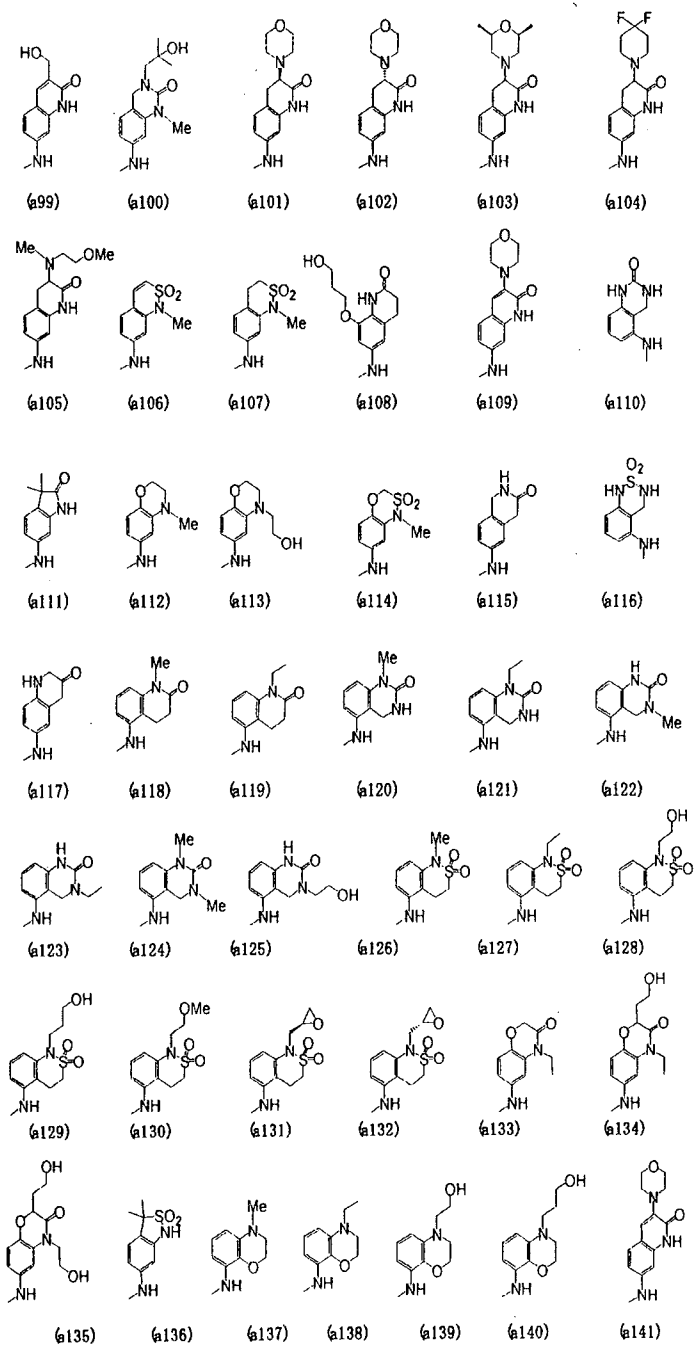
(a98)

162

5

10

15



La línea ondulada en la cual "CO-NH" en la fórmula (I) de la presente invención está unida, representa un enlace de un isómero-E (isómero anti o isómero-trans) o un isómero Z (isómero-syn o isómero cis). Esto significa que los compuestos representados por la fórmula (I) incluyen isómeros E e isómeros Z. Los compuestos representados por la fórmula (I) son preferiblemente, isómeros E. Posteriormente, las líneas onduladas en las fórmulas en esta descripción,

163
líneas onduladas en las fórmulas en esta descripción,
representan los mismos significados.

En los compuestos representados por la fórmula (I)
en la modalidad [1], el anillo que contiene X1 y X2, es
5 preferiblemente de cinco a ocho elementos, más
preferiblemente, seis o siete elementos. El anillo que
contiene W es preferiblemente de cinco a ocho elementos, más
preferiblemente, cinco a siete elementos, y más
preferiblemente, cinco a seis elementos. Cuando L1 y L2 son
10 ambos un enlace único, W se conecta con el anillo fenilo.

Ejemplos de compuestos preferibles incluyen:

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2,2-dimetil-4H-benzo
[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida (EJEMPLO 1);
15 Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2-metil-4H-benzo
[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida (EJEMPLO 2);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2-(2-dihidroxietil)-
20 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida (EJEMPLO 3);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2H-benzo
[1,4]tiazin-3(4H)-on-6-il)acetamida (EJEMPLO 4);

164

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(1-oxi-2H-benzo[1,4]tiazin-3(4H)-on-6-il)acetamida (EJEMPLO 5);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(sulfazon-6-il)acetamida (EJEMPLO 6);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-didihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 7);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(4-metil-3,4-didihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 8);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-dihidroximetil-3,4-didihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 9);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,3-dimetil-3,4-didihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 10);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,3-dimetil-4-metil-3,4-didihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 11);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(1,4-didihidro-2H-

3,1-benzoxadin-2-on-7-il)acetamida (EJEMPLO 12);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-didihidro-1H-quinazolin-2-on-7-il)acetamida (EJEMPLO 13);

5 (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-metil-3,4-didihidro-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 14);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(2-dihidroxietil)-3,4-didihidro-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 15);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(2-metoxietil)-3,4-didihidro-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 16);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-didihidro-2,2-dioxo-1H-2,1,3-benzotiadiazin-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 7-nitro-3,4-didihidro-2,2-dioxi-1H-2,1,3-benzotiadin(EJEMPLO 17);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida (EJEMPLO 18);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(1-(2-dihidroxietil)-

3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida (EJEMPLO 19);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

didihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-8-il)acetamida (EJEMPLO 20);

5 (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

didihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-didihidro-2(1H)-quinoxalinon-5-il)acetamida (EJEMPLO 21);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

didihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-didihidro-4-

10 metil-2(1H)-quinoxalinon-5-il)acetamida (EJEMPLO 22);

(E)-2-(7-trifluorometilcroman-4-iliden)-N-(3,4-

didihidroquinolin-2(1H)-on-7-il)acetamida (EJEMPLO 23);

(E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-

iliden)-N-(3,4-didihidroquinolin-2(1H)-on-7-il)acetamida

15 (EJEMPLO 24);

(E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-

iliden)-N-(1-metil-3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-

il)acetamida (EJEMPLO 25);

(Z)-2-(6-trifluorometil-3,3-dimetil-4-oxa-3,4-

20 didihidroisoquinolin-1(2H)-iliden)-N-(3,4-didihidroquinolin-2(1H)-on-7-il)acetamida (EJEMPLO 26);

(Z)-2-(8-trifluorometil-3,4-

didihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-

167

didihidroquinolin-2(1H)-on-7-il)acetamida (EJEMPLO 27);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-dihidroximetil-

3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 28);

5 (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,3-dimetil-3,4-

didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 29);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(4-morfolinil)-

10 3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 30);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(1-piperidinil)-

3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 31);

(E)-2-(7-trifluorometil-3,4-

15 didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(4-metil-1-

piperazinil)-3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 32);

(E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-

iliden)-N-(3-(4-morfolinil)-3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-

20 il)acetamida (EJEMPLO 33);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(4-morfolinil)-

3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 34,

35);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-oxo-1,2,3,4-tetradihidroquinolin-5-il)acetamida (EJEMPLO 36);

5 (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(8-(3-dihidroxiopropoxi)-3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida (EJEMPLO 37);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-bencil-3,4-didihidro-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 38);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-bencil-1-metil-3,4-didihidro-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 39);

15 (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-dihidroxiometil-3-metil-3,4-didihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 40);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-dihidroxiometil-3,4-dimetil-3,4-didihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 41);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

169

didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(N,N-dimetilamino)-3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 42);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(N,N-dietilamino)-3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 43);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5-(2H)-iliden)-N-(3-(N,N-bis(2-metoxietil)amino))3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 44);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5-(2H)-iliden)-N-(3-(N-metil-N-(2-metoxietil)amino)-3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 45);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5-(2H)-iliden)-N-(3-((pirrolidin-1-il)-3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 46);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-((3S)-fluoropirrolidin-1-il)-3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 47);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-((3S)-

dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 48);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

5 didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-((2S)-

dihidroxi-metilpirrolidin-1-il)-3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 49);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-((2S)-

10 metoximetilpirrolidin-1-il)-3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 50);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(N-metil-N-ciclohexilamino)-3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-

15 il)acetamida (EJEMPLO 51);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(1-piperazinil)-3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 52);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

20 didihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-([1,4]oxazepan-4-il)-3,4-didihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 53);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

170

17)
dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(4-tiomorfolinil)-
3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida (EJEMPLO 54);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(4-metoxi-1-
5 piperidinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida
(EJEMPLO 55);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-((3S)-metoxi
pirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-
10 il)acetamida (EJEMPLO 56);

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(N-metil-N-(4-
tetradihidropirranil)amino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-
il)acetamida (EJEMPLO 57);

15 y los compuestos descritos bajo los ejemplos 58-
304; o ejemplos de sales de los mismos, solvatos de los
mismos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Más preferiblemente, el compuesto del grupo A, B, C
o D descrito posteriormente.

20 Grupo A:

Los compuestos del EJEMPLO

9, 13, 14, 15, 23, 26, 28, 30, 33, 34, 35, 40, 45,
53, 59, 64, 65, 74, 77, 81, 88, 89, 93, 94, 95, 107, 109,

110, 112, 113, 114, 115, 151, 154, 161, 180, 181, 182, 183,
196, 200, 210, 211, 212 y 213.

Grupo B:

5 Los compuestos del EJEMPLO

61, 62, 73, 75, 76, 78, 79, 80, 82, 93, 96, 97,
117, 118, 119, 134, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 152, 153,
162, 163, 176, 187, 188, 189, 191 y 193.

10 Grupo C: 71, 83, 104, 121, 160, 166, 169,
185, 186, 194, 195, 197 y 206.

Grupo D:

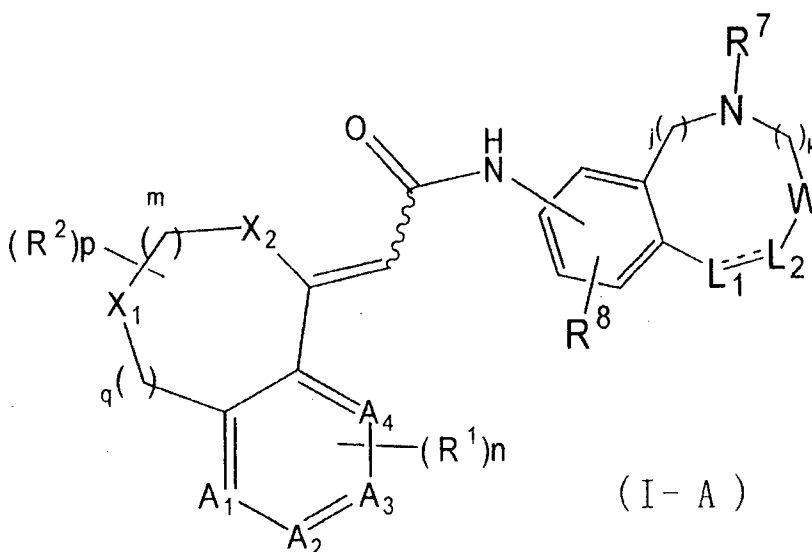
Los compuestos del EJEMPLO

15 66, 68, 69, 70, 84, 85, 87, 106, 108, 120, 122,
123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 142,
143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 156, 157, 158, 164,
167, 168, 172, 173, 174, 177, 179, 190, 200, 202, 203, 208 y
209.

20 El compuesto del grupo A o B es además preferible,
el compuesto del grupo A es particularmente preferible. Estos
compuestos preferibles del grupo A, B, C o D, también
incluyen sales de los mismos, solvatos de los mismos e

isómeros de los mismos, farmacéuticamente aceptables.

[1-22] En los compuestos representados por la fórmula (I) en la modalidad [1], ejemplos de compuestos más preferibles incluyen, compuestos representados por la fórmula (I-A).



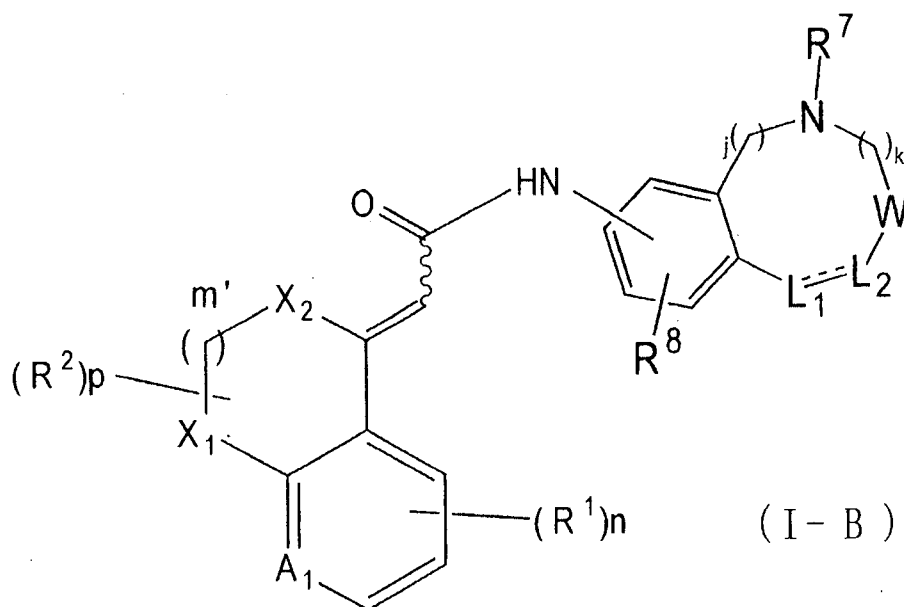
En los compuestos representados por la fórmula (I-A), A₁, A₂, A₃, y A₄ cada uno representa independientemente - N= o -CH=, las definiciones de R¹, R², X₁, X₂, m, n, p, q, R⁷, R⁸, W, L₁, L₂, j, k, y p, son las mismas como aquellas descritas en una de las modalidades [1-1] hasta [1-20], y preferiblemente, las mismas como las definiciones en la modalidad [1-21]. La línea ondulada en la cual "CO-NH-Q" en la fórmula (I) de la presente invención está unida, preferiblemente representa un enlace de un isómero-E (isómero-anti o isómero-trans). Aquí, q es un número entero de 0 ó 1. Cuando q es 0, los compuestos pueden ser

174

representados por la fórmula (I-A-1). La fórmula (A) preferible en la fórmula (I-A), un grupo arilamina, es representada por la fórmula (a) o (a1) a (a141) como aquellas descritas en la modalidad de [1-18].

5 [1-23] En los compuestos representados por la fórmula (I) en la modalidad [1], ejemplos de compuestos más preferibles representados por la fórmula (I-A) incluyen compuestos representados por la fórmula (I-B).

10



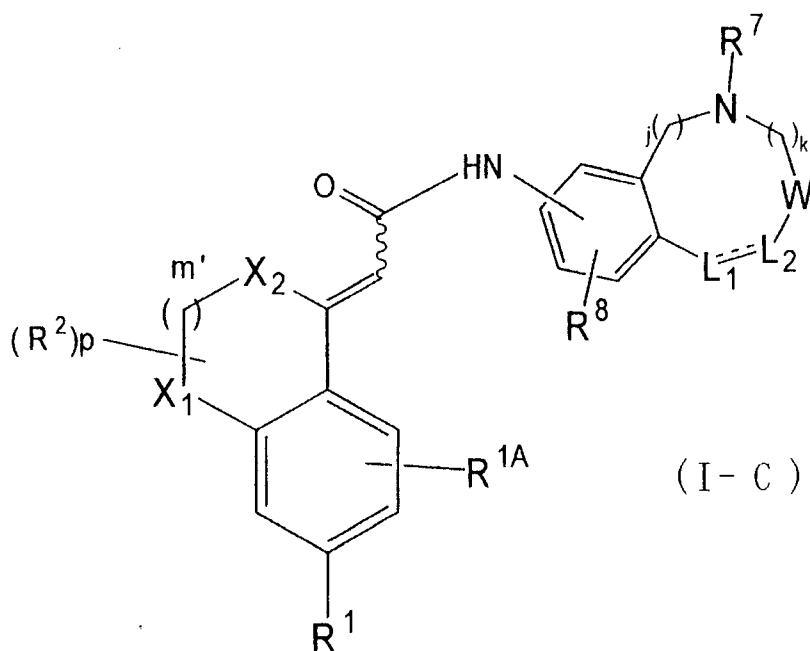
15

En la fórmula (I-B), A_1 representa $-N=$ o $-CH=$, m' representa un número entero de 1 ó 2, las definiciones de R^1 , R^2 , X_1 , X_2 , n , p , R^7 , R^8 , W , L_1 , L_2 , j , y k , son las mismas como aquellas descritas en una de las modalidades [1-1] hasta [1-20], y preferiblemente, las mismas como las definiciones en la modalidad [1-21]. La línea ondulada en la cual "CO-NH-Q" en la fórmula (I) de la presente invención está unida,

20

preferiblemente representa un enlace de un isómero-E (isómero-anti o isómero-trans). Aquí, m' es un número entero de 1 ó 2. Cuando m' es 1, los compuestos pueden ser representados por la fórmula (I-B-1). Cuando m' es 2, los compuestos pueden ser representados por la fórmula (I-B-2). La fórmula (A) preferible en la fórmula (I-B), un grupo arilamina, es representada por la fórmula (a) o (a1) a (a141) como aquellas descritas en la modalidad de [1-18].

[1-24] En los compuestos representados por la fórmula (I) en la modalidad [1], ejemplos de compuestos más preferibles representados por la fórmula (I-B) incluyen compuestos representados por la fórmula (I-C).



En la fórmula (I-C), R^{1A} representa un hidrógeno o R^1 descrito anteriormente, m' es un número entero de 1 ó 2,

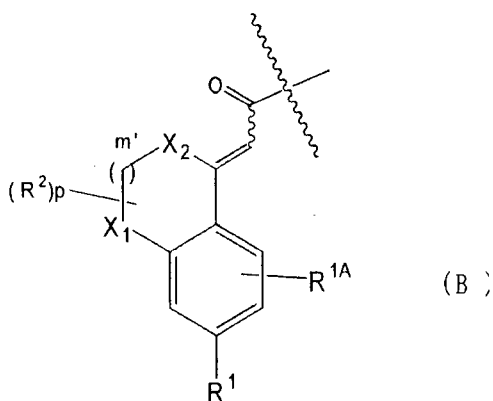
176

las definiciones de R^1 , R^2 , X_1 , X_2 , R^7 , R^8 , W , L_1 , L_2 , j , k , y p , son las mismas como aquellas descritas en una de las modalidades [1-1] hasta [1-20], y preferiblemente, las mismas como las definiciones en la modalidad [1-21]. La línea

5 ondulada en la cual "CO-NH-Q" en la fórmula (I) de la presente invención está unida, preferiblemente representa un enlace de un isómero-E (isómero-anti o isómero-trans). Aquí, m' es un número entero de 1 ó 2. Cuando m' es 1, los compuestos pueden ser representados por la fórmula (I-C-1).

10 Cuando m' es 2, los compuestos pueden ser representados por la fórmula (I-C-2). La fórmula (A) preferible en la fórmula (I-C), un grupo arilamina, es representada por la fórmula (a) o (a1) a (a141) como aquellas descritas en la modalidad de [1-18].

15 En la fórmula (I-C), fórmula (B):



20

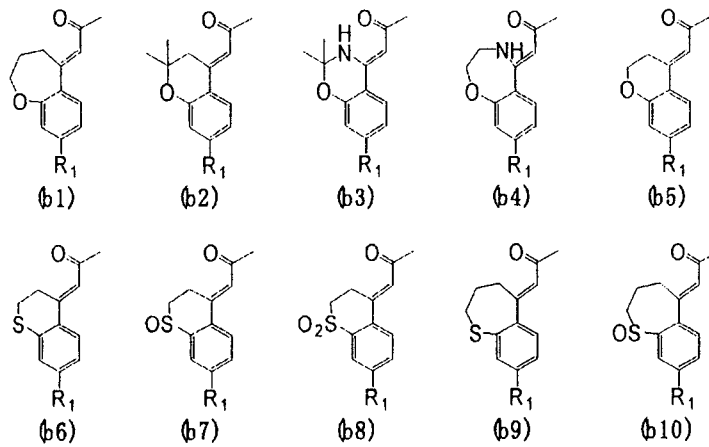
(en donde, las definiciones de R^{1A} , m' , R^1 , R^2 , X_1 y X_2 son las mismas como aquellas descritas anteriormente),

177

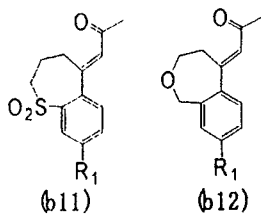
ejemplos adicionales preferibles de cada sustituyentes son los mismos como aquellos descritos previamente en la modalidad [1-1] a [1-9], más específicamente, la fórmula (b1) a (b18) descrita abajo.

5

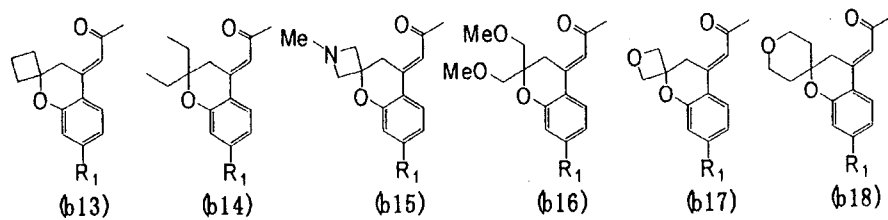
10



15



20



[2] Una segunda modalidad de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los

170

compuestos representados por la fórmula (I), sales de los mismos, o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

Más específicamente, son preferidas las siguientes
5 modalidades.

[2-1] Una modalidad 2-1 de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos representados por la formula (I-A), sales de los mismos, y solvatos de los mismos
10 farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

[2-2] Una modalidad 2-2 de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos representados por la formula (I-B), sales de los mismos, y solvatos de los mismos
15 farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

[2-3] Una modalidad 2-3 de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos representados por la formula (I-C), sales de los mismos, y solvatos de los mismos
20 farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

[2-4] Una modalidad 2-4 de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos descritos como los compuestos

179

preferibles en la modalidad [1-21], sales de los mismos, y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

[3] Una tercera modalidad de la presente invención
5 proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos representados por la fórmula (I), sales de los mismos, o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, como antagonistas del receptor TRPV1.

Más específicamente, son preferidas las siguientes
10 modalidades.

[3-1] Una modalidad 3-1 de la presente invención
proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos representados por la formula (I-A), sales de los mismos, o solvatos de los mismos
15 farmacéuticamente aceptables, como antagonistas del receptor TRPV1.

[3-2] Una modalidad 3-2 de la presente invención
proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos representados por la formula (I-
20 B), sales de los mismos, y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables como antagonistas del receptor TRPV1.

[3-3] Una modalidad 3-3 de la presente invención

180

proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos representados por la formula (I-C), sales de los mismos, y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables como antagonistas del receptor

5 TRPV1.

[3-4] Una modalidad 3-4 de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar el dolor que comprende al menos uno de los compuestos descritos como los compuestos preferibles en la modalidad [1-21], sales de los

10 mismos, y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables como antagonistas del receptor

En esta descripción, en particular, en la tercera modalidad de la presente invención, el "antagonista del receptor TRPV" es una modalidad de un modulador del receptor

15 TRPV1". El término "modulador del receptor TRPV1", significa un agente que comprende un compuesto que modula la función del receptor TRPV1. Más específicamente, el término "modulador del receptor TRPV1", significa un agente que comprende un compuesto que suprime la activación del receptor

20 TRPV1. El compuesto puede ser un compuesto (antagonista del receptor TRPV1) que se enlaza con el receptor TRPV1 y que antagoniza un ligando endógeno, con ello suprimiendo la activación del receptor TRPV1, o un compuesto (agonista del

receptor TRPV1) que continuamente activa al receptor TRPV1 y que desensibiliza los nervios en los cuales el receptor está presente, con ello, suprimiendo la activación del receptor posteriormente. Por consiguiente, el término "modulador del receptor TRPV1", es un nombre genérico para los antagonistas del receptor TRPV1 y agonistas del receptor TRPV1. Antagonistas incluyen antagonistas neutrales y agonistas inversos, y agonistas incluyen agonistas completos y agonistas parciales. Agonistas parciales muestran la acción de antagonistas en algunas condiciones.

El modulador del receptor TRPV1 de la presente invención, es preferiblemente un antagonista del receptor TRPV1. Los antagonistas TRPV1 de la presente invención, incluyen antagonistas neutrales, agonistas inversos y agonistas parciales. Se espera que el antagonista TRPV1 de la presente invención, tenga un efecto prometedor de prevención o tratar varias condiciones y enfermedades. Ejemplos de los mismos incluyen, dolor agudo; dolor crónico; dolor neuropático; neuralgia posterpética; neuralgia trigeminal; dolor de espalda baja; dolor después de la lesión de la médula espinal; dolor de pierna; causalgia; neuralgia diabética; dolor causado por edema, quemaduras, torceduras, fracturas óseas, y similares; dolor después de operaciones

182

quirúrgicas; periartrosis escapulohumeral; osteoartritis;
artritis; dolor de artritis reumática; dolor inflamatorio;
dolor por cáncer; migrañas; dolores de cabeza; dolores de
dientes; neuralgia; dolor muscular; hiperalgesia; dolor
5 causado por angina de pecho, menstruación y similares;
neuropatía; lesión nerviosa; neurodegeneración; enfermedad
pulmonar obstructiva crónica (COPD); asma; hipersensibilidad
de las vías respiratorias; estridor; tos; rinitis;
inflamación de mucosa tal como ojos; dermatitis nerviosa;
10 incomodidad inflamatoria de la piel tal como psoriasis y
eczema; edema; enfermedades alérgicas; úlcera gastroduodenal;
colitis ulcerativa; síndrome de colon irritable; enfermedad
de Crohn; incontinencia urinaria; incontinencia de urgencia
urinaria; vejiga sobreactiva; cistitis; nefritis;
15 pancreatitis; uveítis; esplenopatía; isquemia; apoplejía;
distonía; obesidad; sepsis, prurito y diabetes. En
particular, se puede esperar un efecto prometedor para dolor
neuropático, dolor inflamatorio, e incontinencia urinaria.

[4] Una cuarta modalidad de la presente invención
20 proporciona un agente para prevenir o tratar dolor que
comprende al menos, uno de los compuestos representados por
la fórmula (I), sales de los mismos farmacéuticamente
aceptables y solvatos de los mismos como un ingrediente

activo.

Más específicamente, las siguientes modalidades son preferidas.

[4-1] Una modalidad 4-1 de la presente invención
5 proporciona un agente para prevenir o tratar dolor que comprende al menos, uno de los compuestos representados por la fórmula (I-A), sales de los mismos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos como un ingrediente activo.

10 [4-2] Una modalidad 4-2 de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar dolor que comprende al menos, uno de los compuestos representados por la fórmula (I-B), sales de los mismos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos como un ingrediente
15 activo.

[4-3] Una modalidad 4-3 de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar dolor que comprende al menos, uno de los compuestos representados por la fórmula (I-C), sales de los mismos farmacéuticamente
20 aceptables y solvatos de los mismos como un ingrediente activo.

[4-4] Una modalidad 4-4 de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar dolor que

comprende al menos, uno de los compuestos descritos como los compuestos preferibles en la modalidad [1-21], sales de los mismos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos como un ingrediente activo.

5 [5] Una quinta modalidad de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar dolor neuropático que comprende al menos, uno de los compuestos representados por la fórmula (I), sales de los mismos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos como un
10 ingrediente activo.

Más específicamente, las siguientes modalidades son preferidas.

[5-1]

Una modalidad 5-1 de la presente invención
15 proporciona un agente para prevenir o tratar dolor neuropático que comprende al menos, uno de los compuestos representados por la fórmula (I-A), sales de los mismos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos como un
ingrediente activo.

20 [5-2]

Una modalidad 5-2 de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar dolor neuropático que comprende al menos, uno de los compuestos

186

representados por la fórmula (I-B), sales de los mismos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos como un ingrediente activo.

[5-3]

5 Una modalidad 5-3 de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar dolor neuropático que comprende al menos, uno de los compuestos representados por la fórmula (I-C), sales de los mismos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos como un
10 ingrediente activo.

 [5-4] Una modalidad 5-4 de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar dolor neuropático que comprende al menos, uno de los compuestos descritos como los compuestos preferibles en la modalidad [1-
15 21], sales de los mismos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos como un ingrediente activo.

 [6] Una sexta modalidad de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar dolor inflamatorio que comprende al menos, uno de los compuestos
20 representados por la fórmula (I), sales de los mismos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos como un ingrediente activo.

Más específicamente, las siguientes modalidades son

preferidas.

[6-1]

Una modalidad 6-1 de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar dolor
5 inflamatorio que comprende al menos, uno de los compuestos representados por la fórmula (I-A), sales de los mismos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos como un ingrediente activo.

[6-2]

10 Una modalidad 6-2 de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar dolor inflamatorio que comprende al menos, uno de los compuestos representados por la fórmula (I-B), sales de los mismos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos como un
15 ingrediente activo.

[6-3]

Una modalidad 6-3 de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar dolor inflamatorio que comprende al menos, uno de los compuestos
20 representados por la fórmula (I-C), sales de los mismos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos como un ingrediente activo.

[6-7]

187

Una modalidad 6-4 de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar dolor inflamatorio que comprende al menos, uno de los compuestos descritos como los compuestos preferibles en la modalidad [1-5 21], sales de los mismos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos como un ingrediente activo.

En cualquiera de la segunda modalidad hasta la sexta modalidad, y preferiblemente modalidades de la misma, en los compuestos representados por las fórmulas (I), (I-A), 10 (I-B), y (I-C), sustituyentes preferibles y combinaciones de los mismos son descritos en la primera modalidad.

[7] Una séptima modalidad de la presente invención proporciona un compuesto el cual se puede obtener por el proceso identificado con los datos analíticos de cada ejemplo 15 descrito como EJEMPLO 1 hasta EJEMPLO 304, una sal del mismo, y solvatos de los mismos.

Los datos analíticos están listados en la Tabla 11-13 (LC-MS) y Tabla 14-16 (NMR) para los compuestos finales o en la Tabla 17-18 (NMR) para los intermediarios. El dato 20 analítico es preferiblemente NMR.

[7-1] Una modalidad 7-1 de la presente invención, proporciona un compuesto el cual se puede obtener por los procesos e identificar con los datos analíticos de cada

ejemplo descrito como EJEMPLO 30, 31, 32, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 y 58, una sal del mismo, y solvatos de los mismos. Los datos analíticos son preferiblemente NMR.

5 [7-2] Una modalidad 7-2 de la presente invención, proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos, uno de los compuestos de la modalidad 7, sales de los mismos y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

10 [7-3] Una modalidad 7-3 de la presente invención proporciona un agente para prevenir o tratar el dolor que comprende, al menos, uno de los compuestos de la modalidad 7, sales de los mismos y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

15 En las modalidades descritas en [1] a [7] de la presente invención, los compuestos que tienen actividad antagonística del receptor TRPV1 (determinada mediante, por ejemplo, el ejemplo experimental (2) descrito abajo: una medición del flujo de Ca usando FDSS-6000) de 1 μ m o menos, 20 preferiblemente, 100 nM o menos, y más preferiblemente, 30 nM o menos, en términos de un valor A2, son preferiblemente usados.

En las modalidades descritas anteriormente,

189

"agente" significa mejoramiento de la enfermedad o síntoma, sin solamente tratamiento de enfermedad o síntoma.

En todas las modalidades anteriores, cuando se usa el término compuesto, el término también se refiere a sales de los mismos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la presente invención pueden tener un átomo de carbono asimétrico. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención incluyen mezclas de varios estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, tautómeros, e isómeros ópticos e isómeros aislados. El aislamiento y purificación de tales estereoisómeros se puede realizar por aquellos expertos en la técnica, con una técnica conocida tal como resolución óptica usando cristalización preferencial o cromatografía de columna, o síntesis asimétrica.

Los compuestos representados por las fórmulas (I), (I-A), (I-B) y (I-C), de la presente invención, pueden formar sales de adición de ácido. Alternativamente, estos compuestos pueden formar sales con una base, de conformidad con el tipo de sustituyente. Estas sales no son particularmente limitadas, tan pronto como las sales sean sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos específicos de sales incluyen, sales de adición de ácido con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido

190

yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, o ácido fosfórico; un ácido carboxílico orgánico tal como, un ácido monocarboxílico alifático, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, 5 ácido enántico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico o ácido mandélico, un ácido monocarboxílico aromático, por ejemplo, ácido benzoico o ácido salicílico, un ácido dicarboxílico alifático, por ejemplo, ácido oxálico, ácido 10 malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico o ácido tartárico y un ácido tricarboxílico alifático, por ejemplo, ácido cítrico; un ácido sulfónico orgánico, tal como ácido sulfónico alifático, por ejemplo, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, o ácido 2- 15 hidroxietansulfónico, o un ácido sulfónico aromático, por ejemplo, ácido bencensulfónico o ácido p-toluensulfónico; o un aminoácido ácido, por ejemplo, ácido aspártico, o ácido glutámico; sales con un metal tales como un metal álcali, por ejemplo, sodio o potasio, o un metal alcalinotérreo, por 20 ejemplo, magnesio o calcio; sales con una base orgánica tales como, metilamina, etilamina, etanolamina, piridina, lisina, arginina u ornitina; y sales de amonio.

Estas sales se pueden obtener por un método

191

conocido, por ejemplo, mezclando un compuesto de la presente invención con una cantidad equivalente y una solución que comprende un ácido deseado, base o similares, y después colectando la sal deseada filtrando la sal o destilando el
5 solvente. Los compuestos de la presente invención y sales de los mismos, pueden formar solvatos con un solvente tales como agua, etanol o glicerol.

Las sales de un compuesto de la presente invención incluyen, mono-sales y di-sales. Los compuestos de la
10 presente invención pueden formar una sal de adición y una sal con una base al mismo tiempo, de conformidad con el tipo de sustituyente de la cadena lateral.

Además, la presente invención incluye hidratos, varios solvatos farmacéuticamente aceptables y polimorfismo
15 de cristal de los compuestos representados por las fórmulas (I), (I-A), (I-B) y (I-C) de la presente invención. La presente invención no está limitada a los compuestos descritos en los ejemplos siguientes e incluye todos los compuestos representados por las fórmulas (I), (I-A), (I-B) y
20 (I-C), de la presente invención y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

[Proceso para producir el compuesto de la presente

192

invención]

Compuestos representados por las fórmulas (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I'), (I''), (I'''), (I'''), (II), (IV), (V), (V-a), (V-a-1), (V-a-2), (V-b), (VI), (VI-a), o (VIII),
5 los cuales son usados en la presente invención, y compuestos relacionados representados por las fórmulas en (Esquema de Reacción) o Procesos de Producción A hasta J abajo, se pueden obtener por procesos de producción descritos abajo. Cada una de las etapas de reacción, serán ahora descritas.

10 A menos que se declare de otro modo, las condiciones de reacción empleadas en los procesos de producción son como se describen abajo. La temperatura de reacción está en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo del solvente, y el tiempo de reacción es el tiempo
15 suficiente para el progreso requerido de la reacción. Ejemplos de solventes los cuales son inactivos a la reacción incluyen solventes de hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno, y benceno; solventes polares tales como alcoholes, por ejemplo, metanol y etanol, N,N-
20 dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, y agua; solventes básicos tales como trietilamina y piridina; solventes de ácido orgánico tales como ácido acético; solventes halogenados tales como cloroformo, diclorometano, y

193

1,2-dicloroetano; solventes de éter tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, y dimetoxietano; y solventes mezclados de los mismos, y el solvente usado puede ser adecuadamente seleccionado de conformidad con las

5 condiciones de reacción. Ejemplos de bases incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, y carbonato hidrógeno de sodio; y bases . orgánicas tales como trietilamina, dietilamina,

10 piridina, N,N-dialquilanilinas, diisopropilamida de litio, y bis(trimetilsilil)amida de litio. Ejemplos de ácidos incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, y ácido p-

15 toluensulfónico. Los solventes, las bases y los ácidos no están necesariamente limitados a aquellos mencionados anteriormente.

Los compuestos representados por la fórmula (I) y sales de los mismos, los cuales son los compuestos de la

20 presente invención, pueden ser fácilmente producidos de compuestos conocidos o compuestos comercialmente disponibles mediante, por ejemplo, procesos conocidos descritos en documentos publicados, y producidos por procesos de

194

producción descritos abajo.

La presente invención no está limitada a los procesos de producción descritos abajo.

Los procesos de producción serán ahora descritos en
5 detalle.

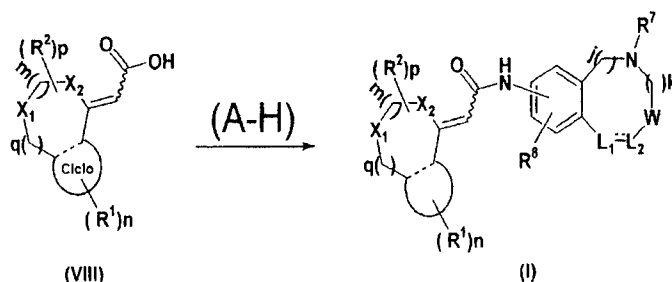
En la siguiente descripción, a menos que se declare de otro modo, las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^{9A} , R^{9B} , R^{10} , X_1 , X_1' , X_2 , m , m' , n , p , q , k , j , L_1 , L_2 y W y ciclo, en las formulas de los compuestos representados por las fórmulas
10 (I), (I'), (I''), (I'''), (II), (IV), (V), (V-a), (V-a-1), (V-a-2), (V-b), (VI), (VI-a), o (VIII), son los mismos como aquellos en la fórmula (I). R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; R^5 representa un grupo alquilo, R^6 representa un grupo protector tal como un grupo
15 arilsulfonilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo (por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo o un grupo benciloxicarbonilo), o un grupo p-toluensulfonilo; $R^{10'}$ representa los mismos sustituyentes como R^1 , "un grupo: -
 $NR^{11}R^{11}$ "representa un grupo que contiene nitrógeno definido
20 en R^{9A} o R^{9B} , formando una cadena lineal o ramificada, o anillo cíclico. R^{12} representa un grupo alquilo. R^{13} representa un NO_2 o $NHCOOR^5$, Y y Z cada uno representa un grupo saliente tal como halógeno; Y y Z cada uno representa

195

un grupo saliente tal como halógeno; y M representa un metal tal como Li, Na, o K; r representa un número integral 1 ó 2.

Un compuesto representado por la fórmula (I) se puede obtener por una reacción de condensación de un ácido
5 carboxílico representado por la fórmula (VIII) y una arilamina representada por la fórmula (A-H) la cual se describe en (A) en [1-18] mencionado anteriormente

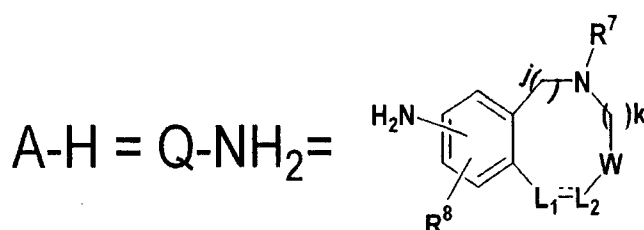
10



15

Y, la fórmula (A-H) representa Q-H2 (=fórmula (IX)) en el esquema de reacción y procesos de producción descritos abajo.

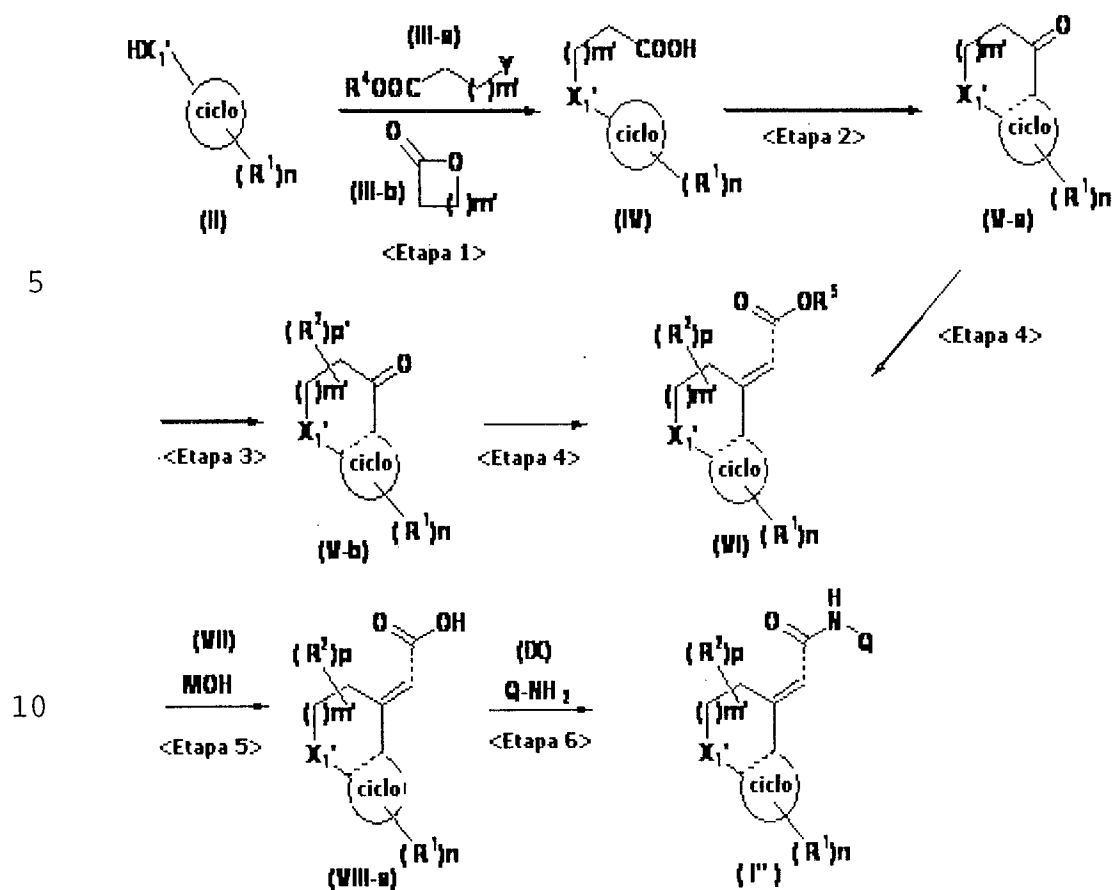
20



(Esquema de reacción)

<Los casos en donde q es 0 y X es CH₂, y Z₁' es O, N-

196

 R^3 , o S.

(Esquema de reacción) <Etapa 1>

Cuando R^4 es H (un átomo de hidrógeno), un compuesto representado por la fórmula (IV) se puede producir permitiendo un compuesto representado por la fórmula (II) reaccionar con un compuesto representado por la fórmula (III-a) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 31(1), pp. 230-243, 1988, en la presencia de una base tal como hidruro de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, o carbonato de potasio usando un solvente el cual es

107

inactivo a la reacción, tal como metanol, etanol, acetona, N,N-dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano, o agua, o un solvente mezclado del mismo a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del
5 solvente.

Alternativamente, el compuesto representado por la fórmula (IV) se puede producir conduciendo una reacción usando un compuesto representado por la fórmula (III-b) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados,
10 por ejemplo, panfleto de Publicación PCT No. 01/036381, pp. 360-361, en la presencia de una base tal como hidruro de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, o carbonato de potasio con un solvente el cual es inactivo a la reacción,
15 tal como metanol, etanol, acetona, N,N-dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano, o agua, o un solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente.

Cuando R^4 es un grupo alquilo (por ejemplo, un
20 grupo metilo o un grupo etilo), el compuesto representado por la fórmula (IV) se puede producir de un éster producido por la misma reacción como aquella conducida en el caso en donde R^4 es H por un proceso similar a aquel descrito en documentos

198

publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4a. edición, 22, Organic synthesis IV, Acids, amino acids, and peptides, pp. 1-43, 1992, Maruzen Co., Ltd., en la presencia de una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, o carbonato de potasio usando agua y un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como, metanol, etanol, 2-propanol, N,N-dimetilformamida, dioxano, o tetrahidrofurano, o un solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

(Esquema de reacción) <Etapa 2>

Un compuesto representado por la fórmula (V-a) se puede producir conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (IV) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 31(1), pp. 230-243, 1988, en un agente de ciclización-deshidratante, tal como ácido polifosfórico (PPA); éster etílico del ácido polifosfórico (PPE); pentaóxido difosforoso (P_2O_5), o reactivo Eaton (una mezcla de ácido metansulfónico y pentóxido fosforoso) o en un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como un

199

solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano, o un solvente hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno en la presencia de un agente de
5 ciclización-deshidratante descrito anteriormente a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente. Alternativamente, el compuesto representado por la fórmula (V-a) puede ser similarmente producido conduciendo la reacción en la presencia de un ácido
10 Lewis tal como tricloruro de aluminio o tetracloruro de estaño en un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como un solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

15

(Esquema de reacción) <Etapa 3>

Un compuesto representado por la fórmula (V-b) (en donde p representa 1 o 2) se puede producir como sigue.
20 Cuando R² es un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de flúor (F), el compuesto representado por la fórmula (V-a) es convertido a un éter de trimetilsililenol por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por

ejemplo, Tetrahedron Letters, 25(51), pp. 5953-5956, 1984.

El compuesto resultante es entonces tratado por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Organic Letters, 1(10), pp. 1591-1594, 1998, en la

5 presencia de un reactivo de fluoración tal como difluoruro de xenón (XeF_2), flúor (F_2), trifluorometansulfonato de 1-fluoro-4-metil-1,4-diazabicciclo[2,2,2]octano, N-fluoro-O-bencenosulfonimida, N-fluorobencenosulfonimida, ácido hipofluoroso, trifluorometiléter, o trifluorometansulfonato

10 de 1-fluoropiridina en un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como un solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano, o un solvente hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno a una temperatura

15 en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo del solvente, con ello produciendo el compuesto representado por la fórmula (V-b). Cuando R^2 es un grupo amino, el éter de trimetilsililenol mencionado anteriormente se deja reaccionar con azida de sodio por un proceso similar a aquel descrito en

20 documentos publicados, por ejemplo, Tetrahedron, 51(41), pp. 11075-11086, 1995, en la presencia de hexanittrato de diamoniocérico en un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como un solvente halogenado, por ejemplo,

201

diclorometano o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano, un solvente polar, por ejemplo, acetonitrilo, o un solvente hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno para producir un compuesto
5 azida. Subsecuentemente, se agrega gas de hidrógeno al compuesto azida por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta. edición, 26, Organic synthesis VIII, Asymmetric synthesis, reduction, sugar, y
10 labeled compound, pp. 251-266, 1992, Maruzen Co., Ltd., en la presencia de un catalizador tal como paladio en carbono (Pd-C), Ni-Raney, u óxido de platino (PtO_2) en un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como un solvente alcohólico, por ejemplo, metanol, etanol, o 2-propanol, un
15 solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano, un solvente polar, por ejemplo, acetato de etilo o acetonitrilo, un solvente hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno, o un solvente de ácido, por
20 ejemplo, ácido acético a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente, con ello produciendo el compuesto representado por la fórmula (V-b). Cuando R^2 es un grupo hidroxilo, el éter de

202

trimetilsililenol mencionado anteriormente, se deja reaccionar con ácido 3-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno acuoso, por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta. edición, 23, Organic synthesis V, Oxidative reaction, pp. 225-298, 1992, Maruzen Co., Ltd., en un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como agua, un solvente alcohólico, por ejemplo, metanol, etanol, o 2-propanol, un solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, o un solvente hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno para producir un compuesto epoxi. Subsecuentemente, el grupo trimetilsililo es removido por un proceso descrito en in libros de texto publicados, por ejemplo, Greene et al., Protective Grupos in Organic Synthesis, (the United States), 3a. edición, 1999, con ello produciendo el compuesto representado por la fórmula (V-b).

(Esquema de reacción) <Etapa 4>

Un compuesto representado por la fórmula (VI) se puede producir conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (V-a) o (V-b) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por

203

ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series),
4ta. edición, 19, Organic synthesis I, Hydrocarbons and
halogenated compounds, pp. 53-298, 1992, Maruzen Co., Ltd.,
en la presencia de un reactivo Wittig o un reactivo Horner-
5 Emmons, tal como cloruro de
(etoxicarbonilmetil)trifenilfosfonio, bromuro de
(etoxicarbonilmetil)trifenilfosfonio, acetato de etil
trifenilfosforanilideno, acetato de bis-2,2,2-trifluoroetoxi
fosfinilo, di-orto-tolilfosfonoacetato de etilo,
10 dimetilfosfonoacetato de etilo, dietilfosfonoacetato de
etilo, o 1-trimetilsilil acetato de etilo, y una base tal
como hidruro de sodio, butillitio, piperazina, morfolina,
triethylamina, diisopropilamida de litio,
bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de
15 sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, o base-P4-terc-
butilo de fosfaceno, usando un solvente el cual es inactivo a
la reacción, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida,
dioxano, tetrahidrofurano, o un solvente hidrocarburo
aromático, por ejemplo, benceno, tolueno, o xileno, o un
20 solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el
intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo del solvente.

(Esquema de reacción) <Etapa 5>

Un compuesto representado por la fórmula (VIII-a)

se puede producir conduciendo una reacción por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 1> del (Esquema de reacción) (en el caso en donde R^4 es un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo metilo o un grupo etilo)) usando el
5 compuesto representado por la fórmula (VI) y un compuesto representado por la fórmula (VII).

(Esquema de reacción) <Etapa 6>

Un compuesto representado por la fórmula (I'') se
10 puede producir conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (VIII-a) y un compuesto representado por la fórmula (IX) (por ejemplo, una amina conocida) como sigue. Cuando el compuesto representado por la fórmula (VIII-a) es un ácido carboxílico, el compuesto
15 representado por la fórmula (I'') se puede producir permitiendo el compuesto representado por la fórmula (VIII-a) reaccionar con el compuesto representado por la fórmula (IX), por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental
20 Chemistry Series), 4ta. edición, 22, Organic synthesis IV, Acids, amino acids, and peptides, pp. 191-309, 1992, Maruzen Co., Ltd., en la presencia de un agente de condensación tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-

etil-3-(3'-dimetilaminopropilo)carbodiimida (WSC·HCl),
hexafluorofosfato de tris(dimetilamino)fosfonio de
benzotriazol-1-iloxi (reactivo BOP), cloruro de bis(2-oxo-3-
oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl), hexafluorofosfato de 2-
5 cloro-1,3-dimetilimidazolinio (CIP), o cloruro de 4-(4,6-
dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, en un
solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como un
solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo,
un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico o
10 tetrahidrofurano, un solvente hidrocarburo aromático, por
ejemplo, tolueno o benceno, un solvente polar, por ejemplo,
N,N-dimetilformamida, o un solvente alcohólico, por ejemplo,
metanol, etanol, o 2-propanol, en la presencia o ausencia de
una base tal como trietilamina o piridina a una temperatura
15 en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del
solvente. Cuando el compuesto representado por la fórmula
(VIII-a) es convertido a un haluro ácido, el compuesto
representado por la fórmula (I'') puede ser similarmente
producido conduciendo una reacción por un proceso similar a
20 aquel descrito en, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza
(Experimental Chemistry Series), 4ta. edición, 22, Organic
synthesis IV, Acids, amino acids, and peptides, pp. 144-146,
1992, Maruzen Co., Ltd., en la presencia de una base tal como

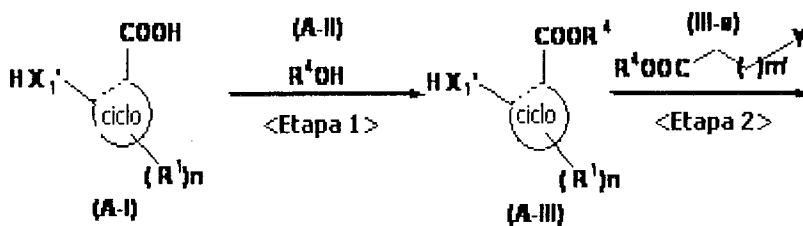
206

trietilamina o piridina en un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como un solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano, un solvente hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno, o un solvente polar, por ejemplo, N,N-dimetilformamida a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

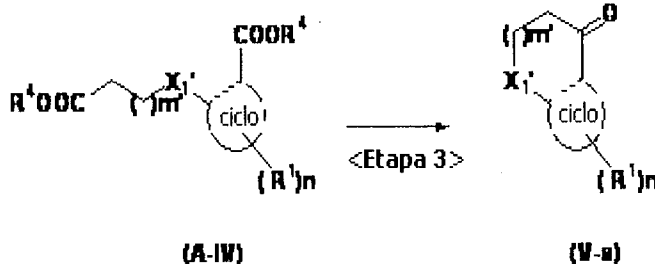
El compuesto representado por la fórmula (V-a) o un compuesto representado por la fórmula (VI-a) (un compuesto en el cual p es 0 en la fórmula (VI)), el cual es un intermediario en el esquema de reacción anterior, puede también ser producido por Procesos de producción A hasta D descritos abajo. En las fórmulas, X_1' es O, N-R³, o S.

(Proceso de producción A)

15



20



<Etapa 1>

Un compuesto representado por la fórmula (A-III) se puede producir permitiendo un compuesto representado por la fórmula (A-I) reaccionar con un compuesto representado por la fórmula (A-II) por un proceso similar a aquel descrito en 5 documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta. edición, 22, Organic synthesis IV, Acids, amino acids, and peptides, pp. 1-82, 1992, Maruzen Co., Ltd., en la presencia de un reactivo acídico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, cloruro 10 de tionilo, o cloruro de acetilo, usando un solvente tal como metanol, etanol, o 2-propanol a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

<Etapa 2>

15 Un compuesto representado por la fórmula (A-IV) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 1> del (Esquema de reacción) usando el compuesto representado por la fórmula (A-III) y un compuesto representado por la fórmula (III-a).

20

<Etapa 3>

El compuesto representado por la fórmula (V-a) se puede producir conduciendo una reacción usando el compuesto

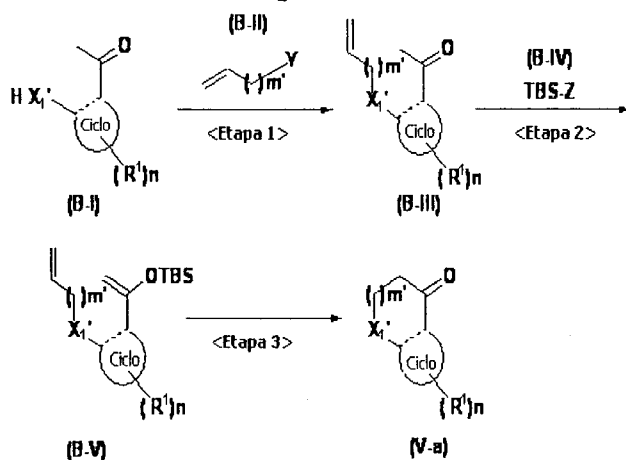
aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Organic Reactions, 1, p. 274, 1942, en la presencia de reactivo básico tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, o

5 hidróxido de potasio con un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como metanol, etanol, dimetilsulfóxido, benceno, tolueno, o xileno a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente, seguido por

10 una reacción en un solvente mezclado que contiene un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como dimetilsulfóxido, benceno, tolueno, o xileno, y agua o una solución acuosa acídica tal como una solución acuosa de ácido clorhídrico o una solución acuosa de ácido acético a una temperatura en el

15 intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente.

(Proceso de producción B)



5 <Etapa 1>

Un compuesto representado por la fórmula (B-III) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 1> del (Esquema de reacción) usando un compuesto representado por la fórmula (B-I) y un compuesto representado
10 por la fórmula (B-II).

<Etapa 2>

Un compuesto representado por la fórmula (B-V) se puede producir permitiendo el compuesto representado por la
15 fórmula (B-III) reaccionar con un compuesto representado por la fórmula (B-IV) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Tetrahedron Letters, 25(51), pp. 5953-5956, 1984, en la presencia de un agente de sililación tal como cloruro de terc-butildimetilsililo
20 (TBSCl) o trifluorometansulfonato de terc-butildimetilsililo (TBSOTf) y una base tal como hidruro de sodio, piperazina, morfolina, trietilamina, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de

sodio, o bis(trimetilsilil)amida de potasio, usando un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como un solvente que contiene halógeno, por ejemplo, cloruro de metileno o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo, 5 dioxano o tetrahidrofurano, o un solvente hidrocarburo aromático, por ejemplo, benceno, tolueno, o xileno, o un solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo del solvente.

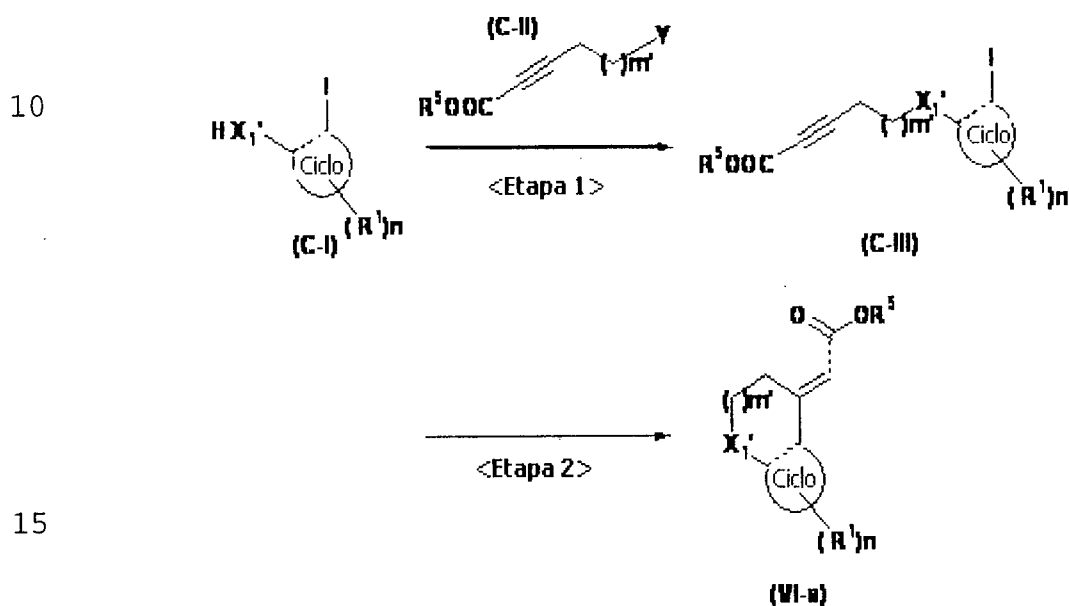
10 <Etapa 3>

El compuesto representado por la fórmula (V-a) se puede producir conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (B-V) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, 15 Tetrahedron, 60(13), pp. 3017-3035, 2004, en la presencia de un catalizador de rutenio, tal como dicloruro de bistriciclohexilfosfinarutenio de bencilideno, dicloruro de bencilidenorutenio de triciclohexilfosfina-1,3-bis-2,4,6-trimetilfenil-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno, o rutenio-1,3- 20 bis-2,4,6-trimetilfenil-2-imidazolidinililidenodicloro-2-1-metiletoxifenilmetileno con un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como un solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo,

211

dioxano o tetrahidrofurano, o un solvente hidrocarburo aromático, por ejemplo, benceno, tolueno, o xileno, o un solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo
5 del solvente.

(Proceso de producción C)



<Etapa 1>

Un compuesto representado por la fórmula (C-III) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en
20 <Etapa 1> del (Esquema de reacción) usando un compuesto representado por la fórmula (C-I) y un compuesto representado por la fórmula (C-II).

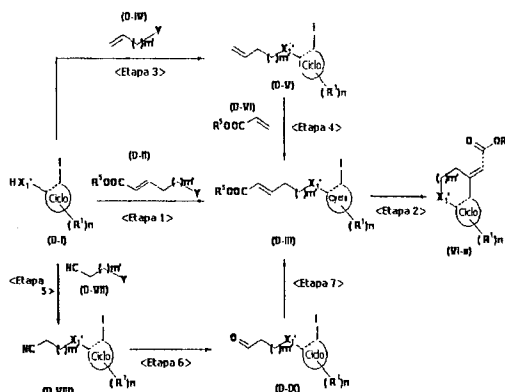
212

<Etapa 2>

Un compuesto representado por la fórmula (VI-a) (un compuesto en el cual p es 0 en la fórmula (VI)) se puede producir conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (C-III), por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Tetrahedron Letters, 28(44), pp. 5291-5294, 1987, en la presencia de un catalizador de paladio tal como diacetato de paladio, tetraquistrifenilfosfina paladio, o tris dibencilidenoacetona dipaladio con un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dimetilsulfóxido, o N,N-dimetilformamida, o un solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente.

(Proceso de producción D)

213



5

<Etapa 1>

Un compuesto representado por la fórmula (D-III) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 1> del (Esquema de reacción) usando un compuesto representado por la fórmula (D-I) y un compuesto representado por la fórmula (D-II).

<Etapa 2>

El compuesto representado por la fórmula (VI-a) (el compuesto en el cual p es 0 en la fórmula (VI)) se puede producir conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (D-III) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Synlett, No. 6, pp. 848-850, 2001, en la presencia de un catalizador de paladio tal como diacetato de paladio, tetraquistrifenilfosfina paladio, o tris dibencilidenoacetona dipaladio, y una base tal como carbonato de plata con un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno,

214

dimetilsulfóxido, o N,N-dimetilformamida, o un solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente.

5 Alternativamente, el compuesto representado por la fórmula (D-III), el cual es un intermediario, se puede producir por el siguiente proceso.

<Etapa 3>

10 Un compuesto representado por la fórmula (D-V) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 1> del (Esquema de reacción) usando el compuesto representado por la fórmula (D-I) y un compuesto representado por la fórmula (D-IV).

15

<Etapa 4>

El compuesto representado por la fórmula (D-III) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 3> del (Proceso de producción B) usando el compuesto
20 representado por la fórmula (D-V) y un compuesto representado por la fórmula (D-VI).

<Etapa 5>

215

Un compuesto representado por la fórmula (D-VIII) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 1> del (Esquema de reacción) usando el compuesto representado por la fórmula (D-I) y un compuesto representado por la fórmula (D-VII).

<Etapa 6>

Un compuesto representado por la fórmula (D-IX) se puede producir conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (D-VIII) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta. edición, 26, Organic synthesis VIII, Asymmetric synthesis, reduction, sugar, y labeled compound, pp. 159-266, 1992, Maruzen Co., Ltd., en la presencia de un agente reductor tal como hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH), hidruro de trietoxialuminio de litio, hidruro de bis-2-metoxietoxialuminio de sodio, o ácido fórmico-Ni-Raney, con un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, benceno, o tolueno, o un solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo del solvente.

<Etapa 7>

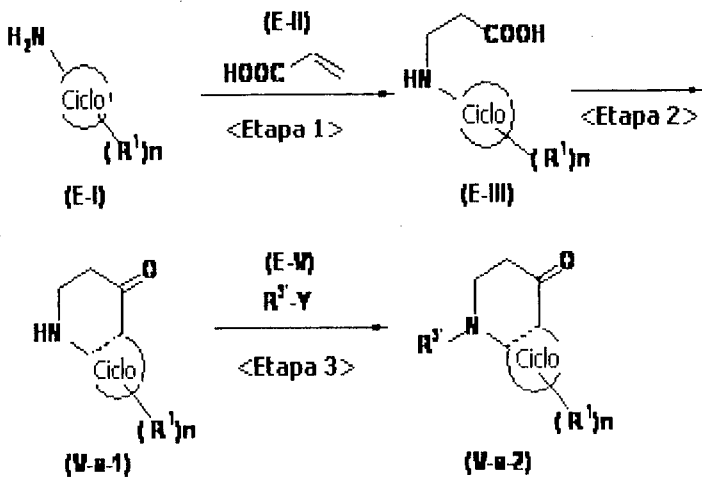
El compuesto representado por la fórmula (D-III) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 4> del (Esquema de reacción) usando el compuesto 5 representado por la fórmula (D-IX).

Un compuesto representado por la fórmula (V-a-1), en la cual m' es 1 y X₁' es NH en el compuesto representado por la fórmula (V-a), o un compuesto representado por la fórmula (V-a-2), en la cual m' es 1 y X₁' es N-R^{3'} (en donde R^{3'} es un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido el cual es definido en R³) en el compuesto representado por la fórmula (V-a), puede también ser producido por Proceso de producción E posterior.

15

(Proceso de producción E)

20



<Etapa 1>

Un compuesto representado por la fórmula (E-III) se puede producir permitiendo un compuesto representado por la fórmula (E-I) reaccionar con un compuesto representado por la fórmula (E-II) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta. edición, 20, Organic synthesis II, Alcohols and amines, pp. 280-372, 1992, Maruzen Co., Ltd., usando un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, o agua, o un solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente.

15

<Etapa 2>

El compuesto representado por la fórmula (V-a-1) (el compuesto en el cual X_1 es $N-R^3$, R^3 es H, y m' es 1 en el compuesto representado por la fórmula (V-a)) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 2> del (Esquema de reacción) usando el compuesto representado por la fórmula (E-III).

20

<Etapa 3>

El compuesto representado por la fórmula (V-a-2) (compuesto en el cual X es N-R^{3'}, R^{3'} es un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido el cual es definido en R³, y m' es 1 en el compuesto representado por la fórmula (V-a)), se puede producir usando el compuesto representado por la fórmula (V-a-1) y un compuesto representado por la fórmula (E-V) (por ejemplo, un haluro de alquilo deseado, haluro de acilo, haluro de arilo, o haluro de heteroarilo, en donde R^{3'} es un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido el cual es definido en R³). Por ejemplo, cuando R^{3'} es alquilo, el compuesto representado por la fórmula (V-a-2) se puede producir conduciendo una reacción por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta. edición, 20, Organic synthesis II, Alcohols and amines, pp. 280-372, 1992, Maruzen Co., Ltd., usando un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dimetilsulfóxido, o N,N-dimetilformamida, o un

solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente. Cuando $R^{3'}$ es acilo, el compuesto representado por la fórmula (V-a-2) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 6> del (Esquema de reacción). Cuando $R^{3'}$ es arilo o un heterociclo, el compuesto representado por la fórmula (V-a-2) se puede producir conduciendo una reacción por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta. edición, 20, Organic synthesis II, Alcohols and amines, pp. 187-243, 1992, Maruzen Co., Ltd., usando un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dimetilsulfóxido, o N,N-dimetilformamida, o un solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente.

En el esquema de reacción anterior, el compuesto representado por la fórmula (VIII-a) también se puede producir a partir de un compuesto representado por la fórmula (V) (que incluye los compuestos representados por las fórmulas (V-a) y (V-b) en el esquema de reacción) por un Proceso de producción F posterior.

PATENTE
DE

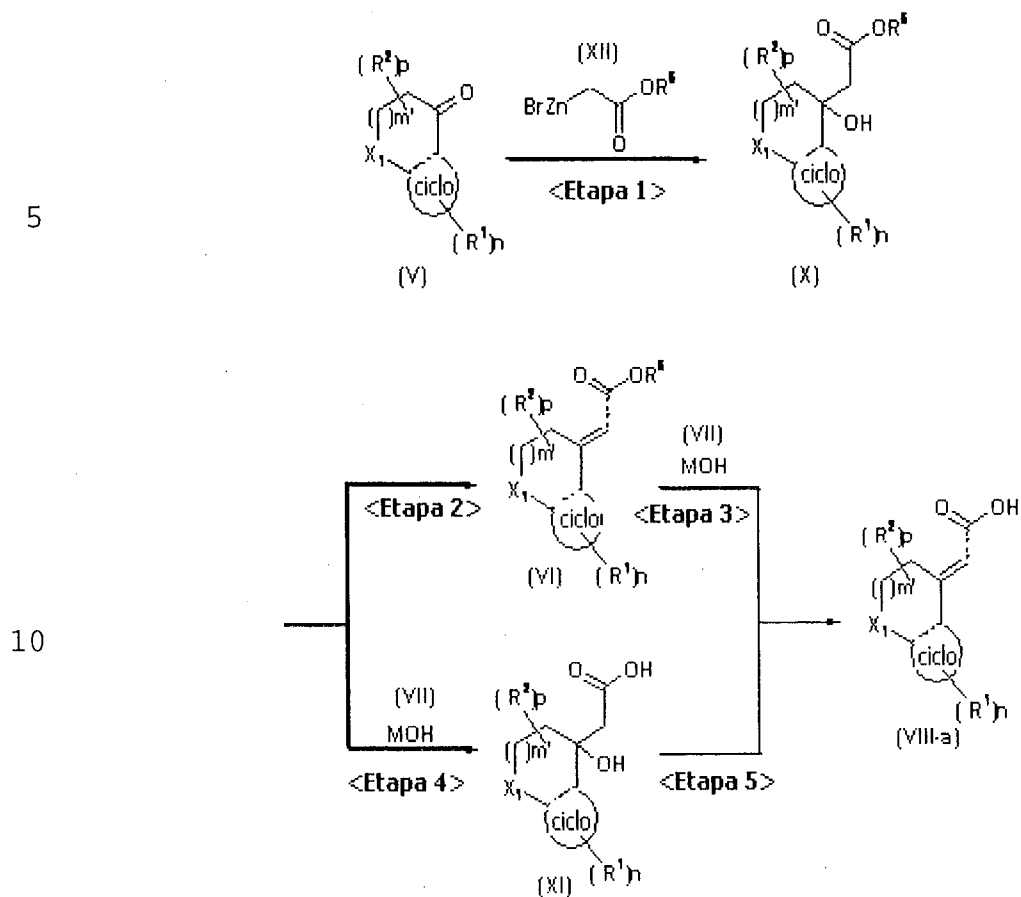
• INVENCIÓN

• 09-760006

T 2/3

76006/07 220
T2

(Proceso de producción F)



<Etapa 1>

15 Un compuesto representado por la fórmula (X) se puede producir por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta. edición, 20, Organic synthesis II, Alcohols, pp. 82-94, 1992, Maruzen Co., Ltd.,

20 permitiendo el compuesto representado por la fórmula (V) reaccionar con un reactivo Reformatsky (un compuesto representado por la fórmula (XII)), el cual es preparado de un α -haloacetato tal como bromoacetato de etilo o

bromoacetato de terc-butilo en la presencia de zinc, o permitiendo al compuesto representado por la fórmula (V) reaccionar con un acetato de sililo tal como etil (trimetilsilil)acetato en la presencia de una base tal como
5 base-P4-terc-butilo de fosfaceno usando un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como un solvente etéreo, por ejemplo, dioxano o tetrahidrofurano, o un solvente hidrocarburo aromático, por ejemplo, benceno, tolueno, o xileno, o un solvente mezclado del mismo, a una temperatura
10 en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo del solvente.

<Etapa 2>

El compuesto representado por la fórmula (VI) se
15 puede producir realizando una reacción, usando el compuesto representado por la fórmula (X) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta. edición, 19, Organic synthesis I, Hidrocarbons, pp. 194-236, 1992,
20 Maruzen Co., Ltd., en la presencia de un agente deshidratante tal como sulfato hidrógeno de potasio; un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado; un ácido orgánico, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, o

ácido trifluoroacético; cloruro de tionilo; u oxiclорuro de fósforo usando un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como un solvente etéreo, por ejemplo, dioxano o tetrahidrofurano, o un solvente hidrocarburo aromático, por ejemplo, benceno, tolueno, o xileno, o un solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo del solvente.

<Etapa 3>

10 El compuesto representado por la fórmula (VIII-a) se puede producir conduciendo una reacción por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 5> del (Esquema de reacción) (en el caso en donde R^5 es un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo metilo o un grupo etilo)) usando el
15 compuesto representado por la fórmula (VI) y el compuesto representado por la fórmula (VII). Cuando R^5 es un grupo terc-butilo, el compuesto representado por la fórmula (VIII-a) se puede producir conduciendo una reacción usando un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético.

20

<Etapa 4>

Un compuesto representado por la fórmula (XI) se puede producir conduciendo una reacción por el mismo proceso

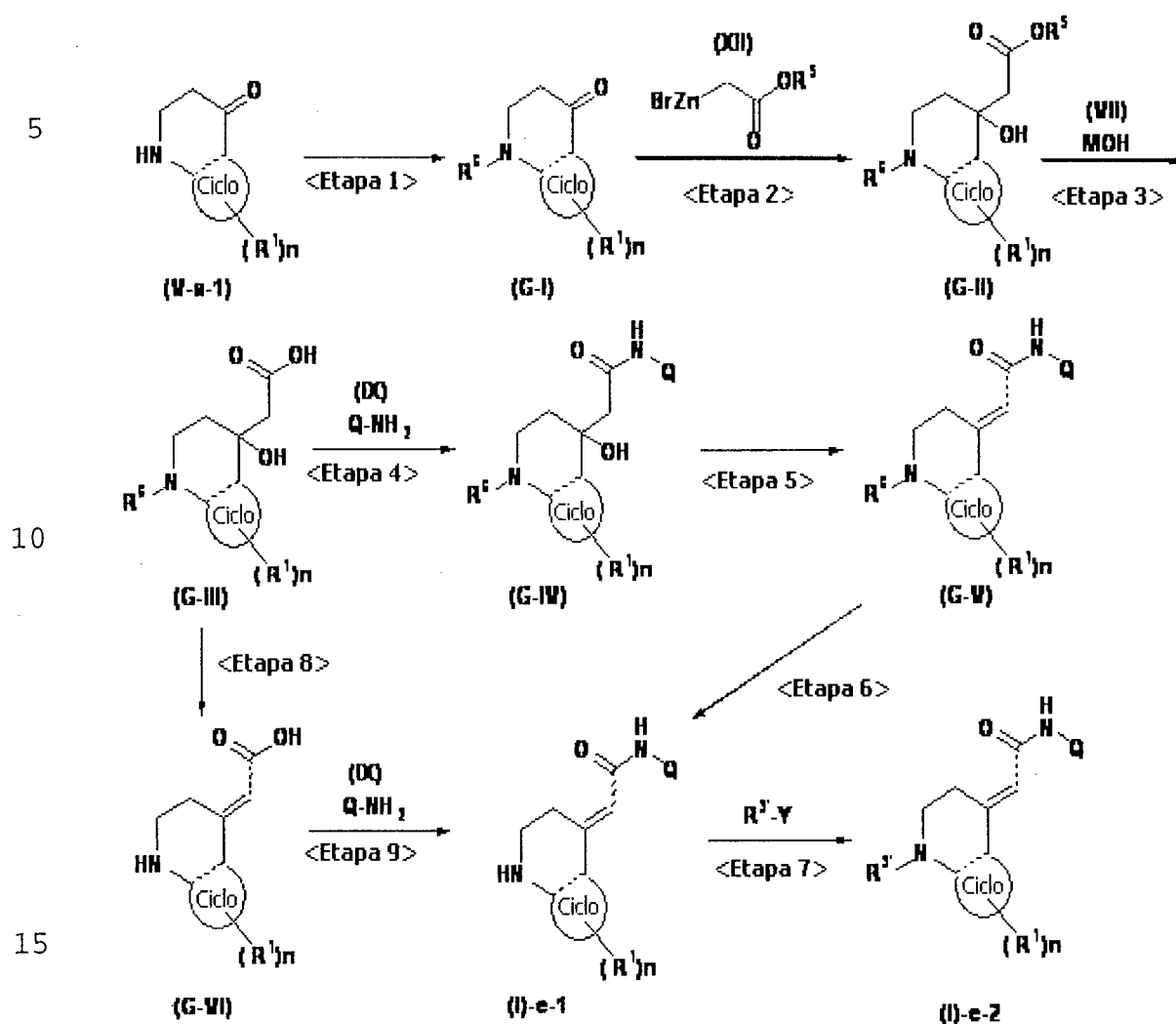
como aquel usado en <Etapa 5> del (Esquema de reacción) usando el compuesto representado por la fórmula (X) y el compuesto representado por la fórmula (VII).

5 <Etapa 5>

El compuesto representado por la fórmula (VIII-a) se puede producir conduciendo una reacción por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 2> del (Proceso de producción F) usando el compuesto representado por la fórmula
10 (XI).

Un compuesto representado por la fórmula (I)-e-1, en la cual X_1' es $N-R^3$, R^3 es H, p es 0 y m' es 1 en el compuesto representado por la fórmula (I'') en el esquema de reacción, y un compuesto representado por la fórmula (I)-e-2, en la cual X_1' es $N-R^{3'}$, $R^{3'}$ es un grupo hidrocarburo
15 sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido el cual es definido en R^3 , y m' es 1 en el compuesto representado por la fórmula (I''), puede también ser
20 producido por el Proceso de producción G posterior.

(Proceso de producción G)



<Etapa 1>

Un compuesto representado por la fórmula (G-I) se puede producir introduciendo un grupo protector tal como un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, o un grupo p-toluensulfonilo en el compuesto representado por la fórmula (V-a-1) por un proceso descrito en libros de texto

publicados, por ejemplo, Greene et al., Protective Grupos in Organic Synthesis, (the United States), 3rd edition, 1999.

<Etapa 2>

5 Un compuesto representado por la fórmula (G-II) se puede producir de conformidad con el proceso descrito en la <Etapa 1> del (Proceso de producción F) usando el compuesto representado por la fórmula (G-I).

10 <Etapa 3>

 Un compuesto representado por la fórmula (G-III) se puede producir de conformidad con el proceso descrito en la <Etapa 3> del (Proceso de producción F) usando el compuesto representado por la fórmula (G-II) y el compuesto
15 representado por la fórmula (VII).

<Etapa 4>

 Un compuesto representado por la fórmula (G-IV) se puede producir de conformidad con el proceso descrito en la
20 <Etapa 6> del (Esquema de reacción) usando el compuesto representado por la fórmula (G-III) y el compuesto representado por la fórmula (IX).

<Etapa 5>

Un compuesto representado por la fórmula (G-V) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 5> del (Proceso de producción F) usando el compuesto
5 representado por la fórmula (G-IV).

<Etapa 6>

El compuesto representado por la fórmula (I)-e-1 se puede producir removiendo el grupo protector introducido del compuesto representado por la fórmula (G-V) por un proceso
10 descrito en libros de texto publicados, por ejemplo, Greene et al., Protective Grupos in Organic Synthesis, (the United States), 3rd edition, 1999.

<Etapa 7>

15 El compuesto representado por la fórmula (I)-e-2 se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 3> del (Proceso de producción E) usando el compuesto representado por la fórmula (I)-e-1.

20

<Etapa 8>

Un compuesto representado por la fórmula (G-VI) se puede producir conduciendo una reacción como en la <Etapa 5> del (Proceso de producción G) usando el compuesto

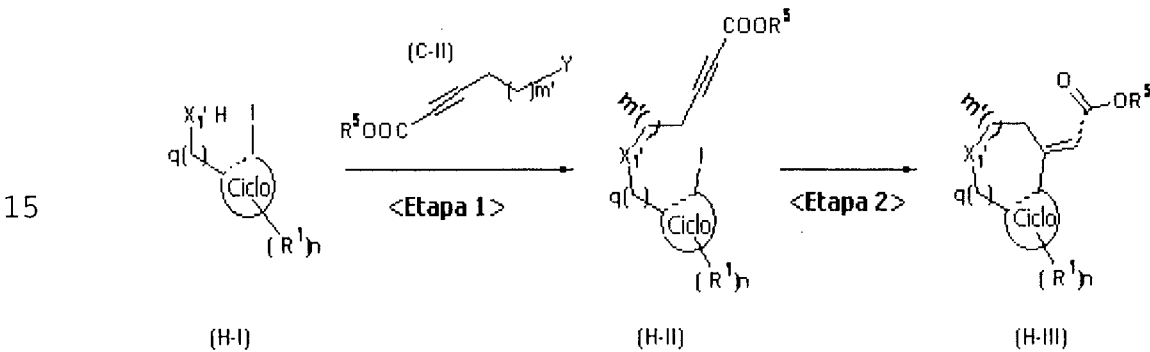
representado por la fórmula (G-III).

<Etapa 9>

El compuesto representado por la fórmula (I)-e-1 se
5 puede producir conduciendo una reacción como en la <Etapa 4>
del (Proceso de producción G) usando el compuesto
representado por la fórmula (G-VI).

<En la fórmula (I), el caso en donde X_1 es O, N-
 R^3 , o S (el cual es representado por X_1'), X_2 es CH_2 , y p es
10 0.>

(Proceso de producción H)



<Etapa 1>

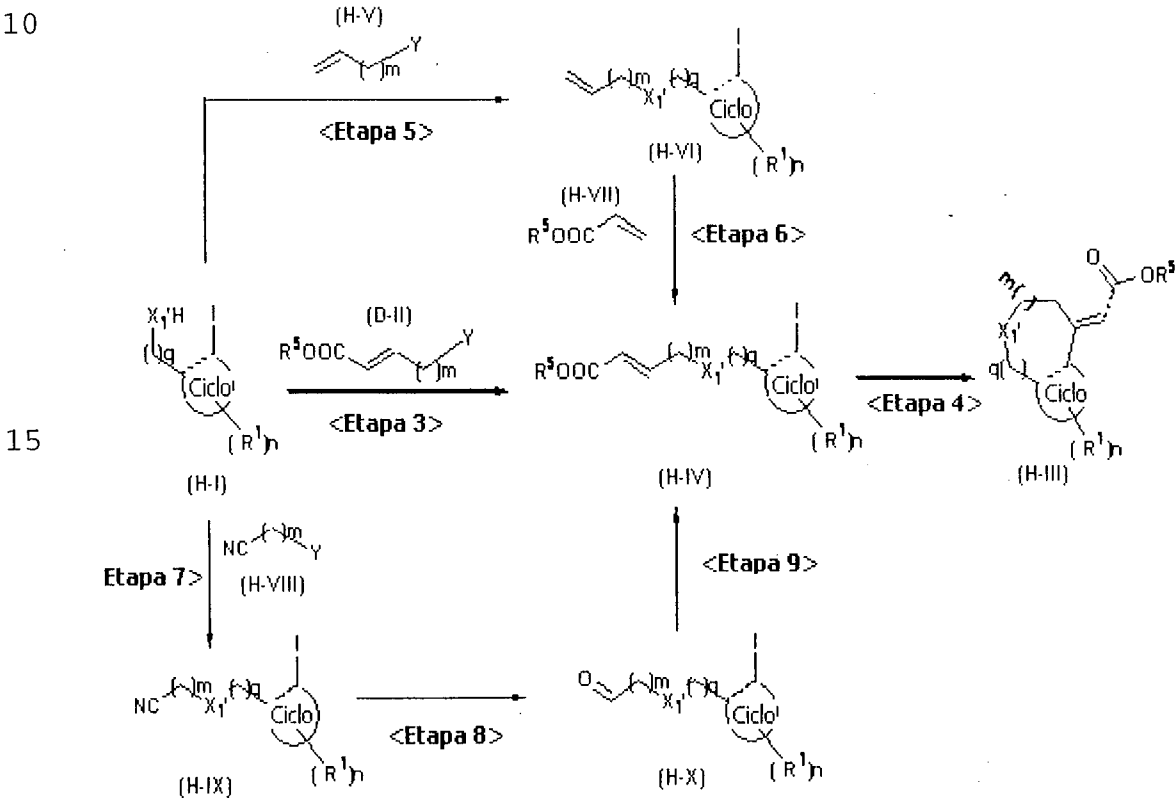
20 Un compuesto representado por la fórmula (H-II) se
puede producir por el mismo proceso como aquel usado en la
<Etapa 1> del (Esquema de reacción) usando un compuesto
representado por la fórmula (H-I) y el compuesto representado

por la fórmula (C-II).

<Etapa 2>

Un compuesto representado por la fórmula (H-III) se
5 puede producir por el mismo proceso como aquel usado en
<Etapa 2> del (Proceso de producción C) usando el compuesto
representado por la fórmula (H-II).

Alternativamente, el compuesto representado por la
fórmula (H-III) se puede producir por el siguiente proceso.



<Etapa 3>

Un compuesto representado por la fórmula (H-IV) se
puede producir por el mismo proceso como aquel usado en

<Etapa 1> del (Esquema de reacción) usando el compuesto representado por la fórmula (H-I) y el compuesto representado por la fórmula (D-II).

5 <Etapa 4>

El compuesto representado por la fórmula (H-III) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 2> del (Proceso de producción D) usando el compuesto representado por la fórmula (H-IV).

10 Además, el compuesto representado por la fórmula (H-IV), el cual es un intermediario, se puede producir por el siguiente proceso.

<Etapa 5>

15 Un compuesto representado por la fórmula (H-VI) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 1> del (Esquema de reacción) usando el compuesto representado por la fórmula (H-I) y un compuesto representado por la fórmula (H-V).

20

<Etapa 6>

El compuesto representado por la fórmula (H-IV) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en

<Etapa 3> del (Proceso de producción B) usando el compuesto representado por la fórmula (H-VI) y un compuesto representado por la fórmula (H-VII).

5 <Etapa 7>

Un compuesto representado por la fórmula (H-IX) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 1> del (Esquema de reacción) usando el compuesto representado por la fórmula (H-I) y un compuesto representado
10 por la fórmula (H-VIII).

<Etapa 8>

Un compuesto representado por la fórmula (H-X) se
15 puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 6> del (Proceso de producción D) usando el compuesto representado por la fórmula (H-IX).

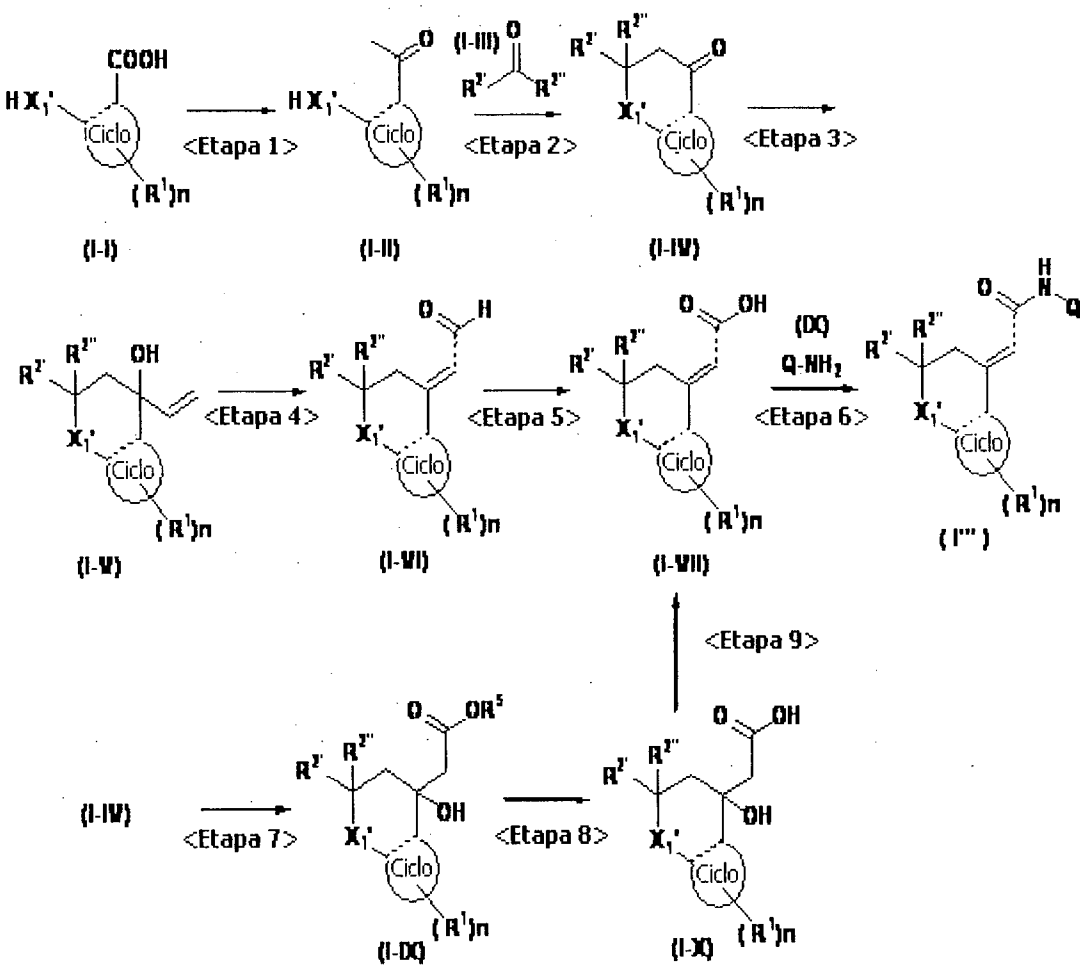
<Etapa 9>

20 El compuesto representado por la fórmula (H-IV) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 4> del (Esquema de reacción) usando el compuesto representado por la fórmula (H-X).

(Proceso de producción I)

<En la fórmula (I), el caso en donde X_1 es O, N- R^3 , o S (el cual es representado por X_1'), X_2 es CH_2 , q es 0, m es 1, R^2 es alquilo, y p es 2.>

10



15

20

<Etapa 1>

Un compuesto representado por la fórmula (I-II) se puede producir conduciendo una reacción usando un compuesto representado por la fórmula (I-I) por un proceso similar a
5 aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 46(13), pp. 2683-2696, 2003, en la presencia de metillitio (MeLi) con un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o tetrahidrofurano, o un solvente
10 mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo del solvente.

<Etapa 2>

Un compuesto representado por la fórmula (I-IV) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto representado
15 por la fórmula (I-II) con un compuesto representado por la fórmula (I-III) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Journal of Heterocyclic Chemistry, 32, pp. 1393-1395, 1995, en la presencia de una base tal como pirrolidina, piperazina, morfolina,
20 trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, o piridina usando un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como un solvente alcohólico, por ejemplo, metanol, etanol, o 2-propanol, o un solvente mezclado del mismo, a una temperatura

en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente. En las fórmulas, cada uno de R^{2'} y R^{2''} es un grupo alquilo tal como metilo, etilo, propilo, o isopropilo, y R^{2'} y R^{2''} puede ser el mismo o independiente entre sí. R^{2'} y R^{2''} pueden formar un anillo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, y el anillo puede incluir un heteroátomo tal como S, O, o N.

<Etapa 3>

10 Un compuesto representado por la fórmula (I-V) se puede producir conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (I-IV) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta. edición, 15 25, Organic synthesis VII, Synthesis using organometallic reagent, pp. 59-72, 1992, Maruzen Co., Ltd., en la presencia de cloruro de vinilmagnesio o bromuro de vinilmagnesio con un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o tetrahidrofurano, o 20 un solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo del solvente.

<Etapa 4>

Un compuesto representado por la fórmula (I-VI) se puede producir conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (I-V) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, 5 Tetrahedron Letters, 30(9), pp. 1033-1036, 1989, en la presencia de un agente oxidante tal como dicromato de piridinio (PDC), clorocromato de piridinio (PCC), u óxido de cromo (CrO_3) con un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, o 10 benceno, o un solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

<Etapa 5>

15 Un compuesto representado por la fórmula (I-VII) se puede producir conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (I-VI) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta. edición, 20 23, Organic synthesis V, Oxidative reaction, pp. 472-513, 1992, Maruzen Co., Ltd., en la presencia de un agente oxidante tal como hipoclorito de sodio o hipoclorito de calcio con un solvente, el cual es inactivo a la reacción,

tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, o agua, o un solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

5 <Etapa 6>

Un compuesto representado por la fórmula (I''') se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 6> del (Esquema de reacción) usando el compuesto representado por la fórmula (I-VII) y el compuesto
10 representado por la fórmula (IX).

Alternativamente, el compuesto representado por la fórmula (I-VII), el cual es un intermediario, se puede producir por el siguiente proceso.

15 <Etapa 7>

Un compuesto representado por la fórmula (I-IX) se puede producir por un proceso similar a aquel descrito in <Etapa 1> del (Proceso de producción F) usando el compuesto representado por la fórmula (I-IV).

20

<Etapa 8>

Un compuesto representado por la fórmula (I-X) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en

<Etapa 4> del (Proceso de producción F) usando el compuesto representado por la fórmula (I-IX).

<Etapa 9>

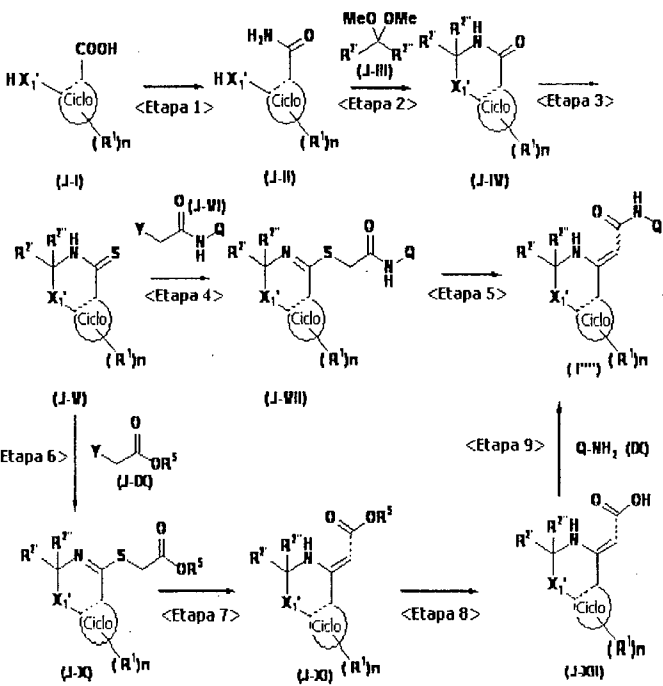
5 El compuesto representado por la fórmula (I-VII) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 2> del (Proceso de producción F) usando el compuesto representado por la fórmula (I-X).

10 (Proceso de producción J)

<En la fórmula (I), el caso en donde X_1 es O, N- R^3 , o S (el cual es representado por X_1'), X_2 es NH, m es 1, R^2 es alquilo, y p es 2.>

15

20



<Etapa 1>

Un compuesto representado por la fórmula (J-II) se puede producir por un proceso similar a aquel descrito in <Etapa 6> del (Esquema de reacción) usando un compuesto
5 representado por la fórmula (J-I).

<Etapa 2>

Un compuesto representado por la fórmula (J-IV) se puede producir permitiendo el compuesto representado por la
10 fórmula (J-II) reaccionar con un compuesto representado por la fórmula (J-III) por un proceso descrito en libros de texto publicados, por ejemplo, Greene et al., Protective Grupos in Organic Synthesis, (the United States), 3rd edition, 1999. En las fórmulas, cada uno de $R^{2'}$ y $R^{2''}$ es un grupo alquilo
15 tal como metilo, etilo, propilo, o isopropilo, y $R^{2'}$ y $R^{2''}$ pueden ser los mismos o independientes entre sí. $R^{2'}$ y $R^{2''}$ pueden formar un anillo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, y el anillo puede incluir un heteroátomo tal como S, O, o N.

20

<Etapa 3>

Un compuesto representado por la fórmula (J-V) se puede producir conduciendo una reacción usando el compuesto

representado por la fórmula (J-IV) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Bulletin des Societes Chimiques Belges, 87, p. 229, 1978, en la presencia del reactivo Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro) con un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como tolueno, benceno, xileno, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, o triamida hexametilfosfórica, o un solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

<Etapa 4>

Un compuesto representado por la fórmula (J-VII) se puede producir permitiendo el compuesto representado por la fórmula (J-V) reaccionar con un compuesto representado por la fórmula (J-VI) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Synlett, No. 11, pp. 1117-1118, 1996, en la presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, o N,N-dimetilaminopiridina usando un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, diclorometano, 1,2-

dicloroetano, o cloroformo, o un solvente mezclado del mismo, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente.

5

<Etapa 5>

Un compuesto representado por la fórmula (I''') se puede producir conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (J-VII) por un proceso similar a aquel descrito en documentos publicados, por ejemplo, Synlett, No. 11, pp. 1117-1118, 1996, en la presencia de un reactivo fosfina tal como trifenilfosfina o tributilfosfina; un reactivo fosfito tal como trimetil fosfito, trietil fosfito, tripropil fosfito, o tributil fosfito; y una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, o N,N-dimetilaminopiridina a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente.

20

<Etapa 6>

Un compuesto representado por la fórmula (J-X) se puede producir por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 4> del (Proceso de producción J) usando el compuesto representado por la fórmula (J-V) y un compuesto representado

por la fórmula (J-IX).

<Etapa 7>

Un compuesto representado por la fórmula (J-XI) se
5 puede producir por el mismo proceso como aquel usado en
<Etapa 5> del (Proceso de producción J) usando el compuesto
representado por la fórmula (J-X).

<Etapa 8>

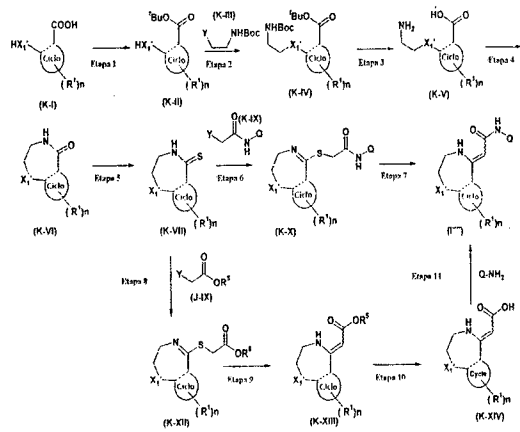
10 Un compuesto representado por la fórmula (J-XII) se
puede producir por el mismo proceso como aquel usado en
<Etapa 5> del (Esquema de reacción) usando el compuesto
representado por la fórmula (J-XI).

15 <Etapa 9>

Un compuesto representado por la fórmula (I''''')
puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa
en la etapa 6 del Esquema de reacción, usando el compuesto
representado por la fórmula (J-XII) y el compuesto
20 representado por la fórmula (IX).

Proceso de producción K

En la fórmula (I), en el caso en donde X_1 es O, N-



5

R³, o S (el cual es presentado por X₁'), X₂ es NH, m es 2, q es 0 y p es 0.

10 Etapa 1

Un compuesto representado por la fórmula (K-II) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 1 del Proceso de producción A, usando el compuesto representado por la fórmula (K-I), y t-BuOH.

15

Etapa 2

Un compuesto representado por la fórmula (K-IV) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 2 del Proceso de producción A, usando el compuesto representado por la fórmula (K-II), y (K-III).

20

Etapa 3

Un compuesto representado por la fórmula (K-V) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la etapa 6 del Proceso de producción G, usando el 5 compuesto representado por la fórmula (K-IV)

Etapa 4

Un compuesto representado por la fórmula (K-VI) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa 10 en la etapa 6 del Esquema de reacción, usando el compuesto representado por la fórmula (K-V).

Etapa 5

Un compuesto representado por la fórmula (K-VII) 15 puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 3 del Proceso de producción J, usando el compuesto representado por la fórmula (K-VI).

Etapa 6

20 Un compuesto representado por la fórmula (K-X) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 4 del Proceso de producción J, usando el compuesto representado por la fórmula (K-VII), y (K-IX).

Etapa 7

Un compuesto representado por la fórmula (I''') puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 5 del Proceso de producción J, usando el compuesto representado por la fórmula (K-X).

Etapa 8

Un compuesto representado por la fórmula (K-XII) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 4 del Proceso de producción J, usando el compuesto representado por la fórmula (K-VII), y (J-IX).

Etapa 9

Un compuesto representado por la fórmula (K-XIII) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 5 del Proceso de producción J, usando el compuesto representado por la fórmula (K-XII).

Etapa 10

Un compuesto representado por la fórmula (K-XIV) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 5 del Esquema de reacción, usando el compuesto representado por la fórmula (K-XIII).

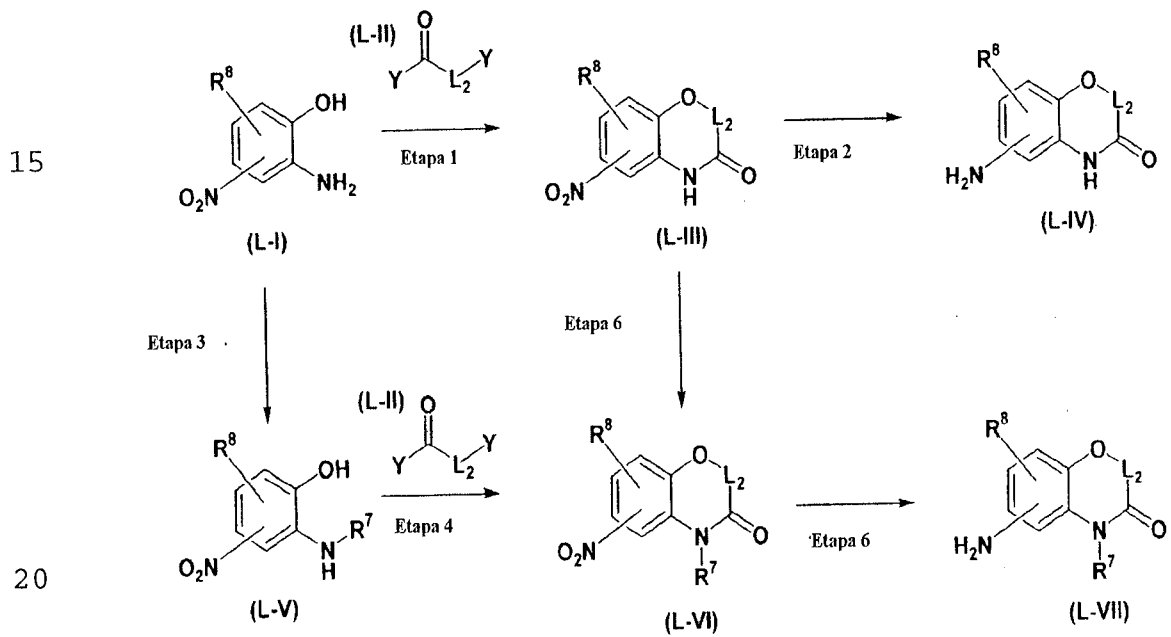
Etapa 11

Un compuesto representado por la fórmula (I''''')
puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa
5 en etapa 6 del Esquema de reacción, usando el compuesto
representado por la fórmula (K-XIV).

Partes de una amina representada por la fórmula A-
H(=Q-NH2) puede ser producido por el proceso de abajo.

10 Proceso de producción L

En la fórmula A-H, en el caso en donde $j=0$, $k=0$,
 $L_1=0$, $W=CO$



Etapa 1

Un compuesto representado por la fórmula (L-III) puede ser producido permitiendo que un compuesto representado por la fórmula (L-I) reaccione con un compuesto representado por la fórmula (L-II) por un proceso similar al descrito en los documentos publicados, por ejemplo, Bioorganic y Medicinal Chemistry, 10(8), pp. 2663-2669, 2002, en la presencia de una base tal como carbonato hidrógeno de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, carbonato hidrógeno de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de cesio o fluoruro de potasio usando un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como solvente halogenado, por ejemplo diclorometano o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo, dietil éter o tetrahidrofurano, o un solvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno, o un solvente polar, por ejemplo N,N-dimetilformamida, acetona, 4-metil-2-pentanona, 2,6-dimetilheptanona, o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a temperatura de reflujo del solvente.

Etapa 2

Un compuesto representado por la fórmula (L-IV)

puede ser producido conduciendo una reacción, usando el compuesto representado por la fórmula (L-III) por un proceso similar al descrito en los documento publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta edición, 26, Organic synthesis VIII, Asymmetric synthesis, reduction, sugar, y labeled compound, pp. 159-266, 1992, Maruzen Co., Ltd., en la presencia de un catalizador tal como paladio-carbono (Pd-C), Raney-Ni, óxido de platino (PtO₂), o trifenil fosfina rutenio de dicloro, bajo atmósfera de hidrógeno, usando un solvente el cual es inactivo a la reacción, tal como un solvente alcohólico, por ejemplo, metanol, etanol, o 2-propanol, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o 1,4-dioxana, un solvente polar, por ejemplo, acetato de etilo o acetato de metilo, o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo del solvente.

Y alternativamente, un compuesto representado por la fórmula (L-IV) puede ser producido usando Fe, o Sn, en ácido clorhídrico o ácido acético, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente. Adicionalmente más de un compuesto representado por la

fórmula (L-IV) puede ser producido también, usando borohidruro de sodio en la presencia de ácido de Lewis, por ejemplo, cloruro de níquel (II) (NiCl_2), cloruro de estaño (II) (SnCl_2) usando un solvente, el cual es inactivo a la
5 reacción, tal como un solvente alcohólico, por ejemplo, metanol, etanol, o 2-propanol, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o 1,4-dioxano, o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de 0°C a la
10 temperatura de reflujo del solvente.

Etapas 3

Un compuesto representado por la fórmula (L-V) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa
15 en la Etapa 3 del Proceso de producción E, usando el compuesto representado por la fórmula (L-I).

Etapas 4

Un compuesto representado por la fórmula (L-VI) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa
20 en la Etapa 1 del Proceso de producción L, usando el compuesto representado por la fórmula (L-V) y (L-II).

248

Etapa 5

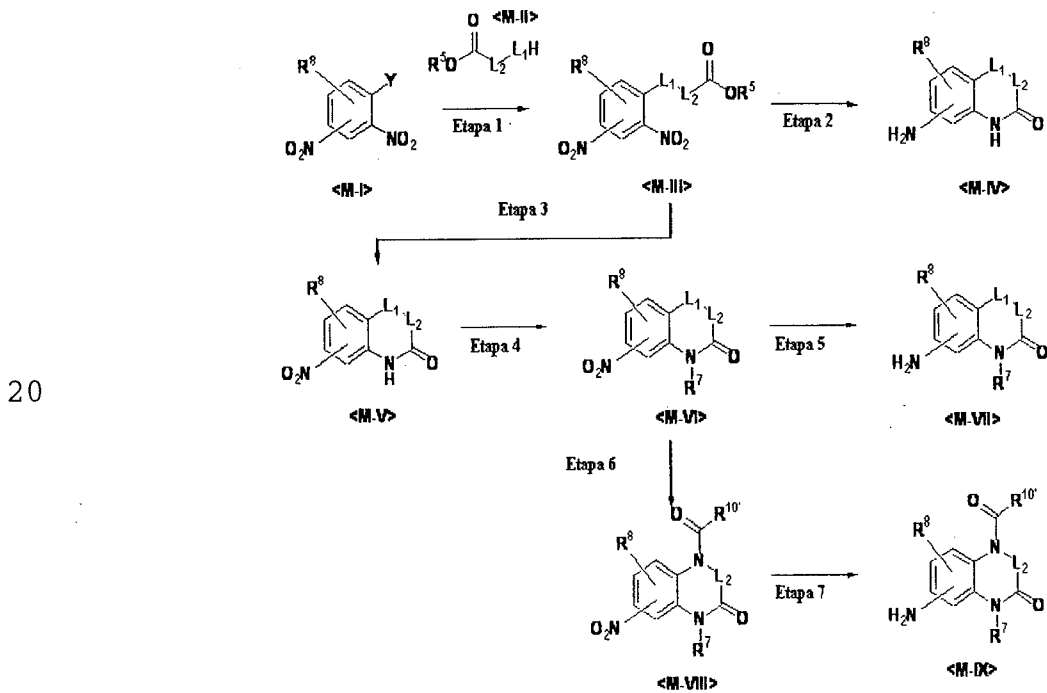
Un compuesto representado por la fórmula (L-VI) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 3 del Proceso de producción E, usando el compuesto representado por la fórmula (L-III).

Etapa 6

Un compuesto representado por la fórmula (L-VII) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 2 (del proceso de producción L), usando el compuesto representado por la fórmula (L-VI).

Proceso de producción M

En la fórmula A-H, en el caso en donde $j=0$, $k=0$, $L1=NR^{10}$, NH, o S, $W=CO$



Etapa 1

Un compuesto representado por la fórmula (M-III) puede ser producido permitiendo que un compuesto representado por la fórmula (M-I) reaccione con un compuesto representado por la fórmula (M-II) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I, (3), pp. 681-689, 1988, en la presencia de una base tal como carbonato hidrógeno de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, carbonato hidrógeno de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de potasio, carbonato de cesio, o fluoruro de potasio usando un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como a solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano, o un solvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno, o un solvente polar, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetona o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente.

Etapa 2

Un compuesto representado por la fórmula (M-IV)

puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la etapa 6 del Proceso de producción L, usando el compuesto representado por la fórmula (M-III).

5 Etapa 3

Un compuesto representado por la fórmula (M-V) puede ser producido conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (M-III) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, 10 Journal of Medical Chemistry, 32(1), pp. 23-30, 1989, en la presencia de azufre o de sodio/Azufre usando un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, o un solvente alcohólico, por 15 ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol, o un solvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno, o un solvente polar, por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de 0°C a la 20 temperatura de reflujo del solvente.

Etapa 4

Un compuesto representado por la fórmula (M-VI) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 3 del Proceso de producción E, usando el
5 compuesto representado por la fórmula (M-V).

Etapa 5

Un compuesto representado por la fórmula (M-VII) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa
10 en la Etapa 2 (del proceso de producción L), usando el compuesto representado por la fórmula (M-VI).

Particularmente, en el caso en donde $L1=NCOR^{10}$,
W=CO.

15 Etapa 6

Un compuesto representado por la fórmula (M-VIII) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la etapa 6 del Esquema de reacción usando el compuesto representado por la fórmula (M-VI).

20

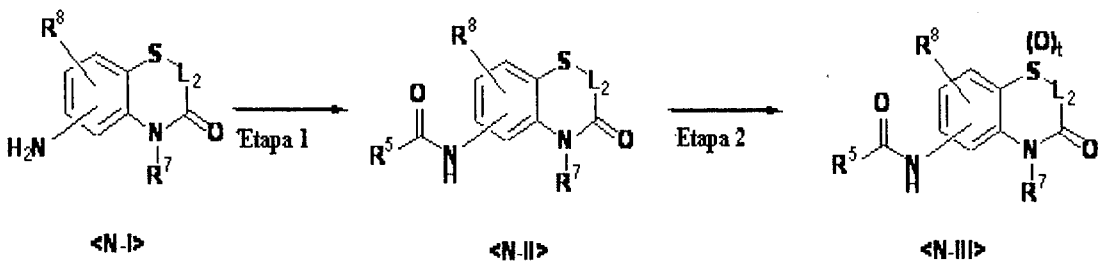
Etapa 7

Un compuesto representado por la fórmula (M-IX) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa

en la Etapa 2 (del proceso de producción L), usando el compuesto representado por la fórmula (M-VI).

Proceso de producción N

5 En la fórmula A-H, en el caso en donde $L_1=S(O)_t$, $t = 1 \text{ ó } 2$ $W=CO$



Etapa 1

Un compuesto representado por la fórmula (N-II) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la etapa 6 del Esquema de reacción usando el compuesto representado por la fórmula (N-I).

Etapa 2

20 Un compuesto representado por la fórmula (N-III) puede ser producido conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (N-II) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo,

Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta edición, 23, Organic synthesis V, Oxidative reaction, pp. 472-513, 1992, Maruzen Co., Ltd., en la presencia de un peroxiácido tal como ácido m-cloro perbenzoico, ácido peracético, ácido trifluorometil peracético, peróxido de hidrógeno, usando un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como a solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente alcohólico, por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, o un solvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno, o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

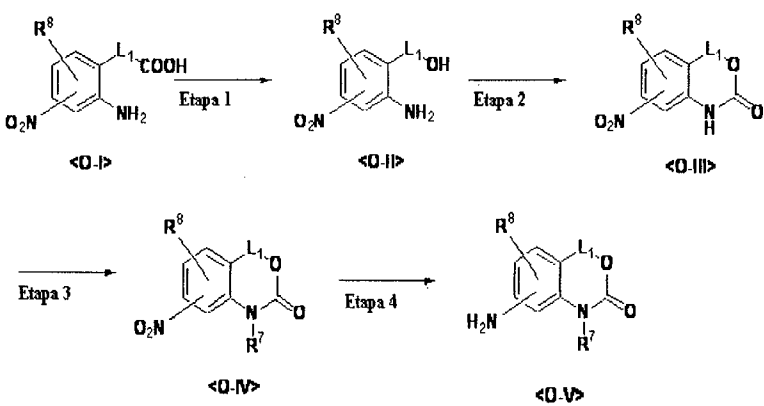
15

Proceso de producción 0

En la fórmula A-H, en el caso en donde $j=0$, $k=0$,

$L_2=O$, $W=CO>$

20



Etapa 1

Un compuesto representado por la fórmula (O-II) puede ser producido conduciendo una reacción usando el
5 compuesto representado por la fórmula (O-I) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta edición, 26, Organic synthesis VIII, Asymmetric synthesis, reduction, sugar, y labeled compound, pp. 234-245, 1992,
10 Maruzen Co., Ltd., en la presencia de un reactivo de borano tal como complejo borano-tetrahidrofurano ($\text{BH}_3\text{-THF}$), complejo borano-dimetilsulfuro ($\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$) usando un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o 1,4-
15 dioxano, a solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente polar, o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

Etapa 2

20 Un compuesto representado por la fórmula (O-III) puede ser producido conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (O-II) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo,

Journal of Medical Chemistry, 25(6), pp. 735-742, 1982, en la presencia de un reactivo de carbonilación tal como urea, 1,1-carbonilbis-1H-imidazol, trifósgeno y una base tal como hidruro de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, 5 hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina usando un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, 10 o un solvente polar, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

Etapa 3

15 Un compuesto representado por la fórmula (O-IV) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 3 del Proceso de producción E, usando el compuesto representado por la fórmula (O-III).

20 Etapa 4

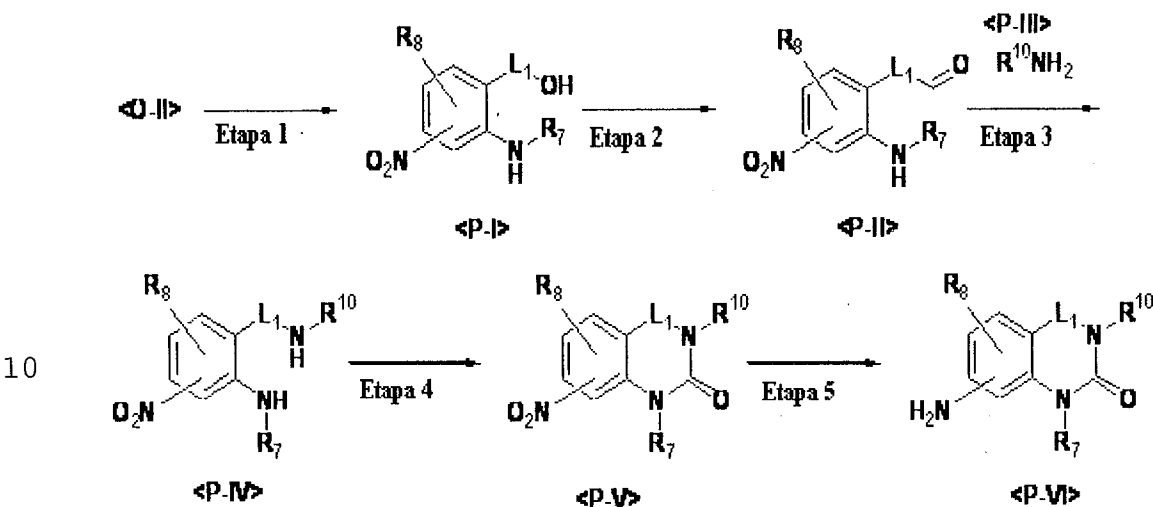
Un compuesto representado por la fórmula (O-V) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 2 (del proceso de producción L), usando el

compuesto representado por la fórmula (O-IV)

Proceso de producción P

En la fórmula A-H, en el caso en donde $j=0$, $k=0$,

5 $L_2=NR^{10}$, $W=CO>$



Etapa 1

15 Un compuesto representado por la fórmula (P-I) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 3 del Proceso de producción E, usando el compuesto representado por la fórmula (O-II)

20 Etapa 2

Un compuesto representado por la fórmula (P-II) puede ser producido conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (P-I) por un proceso

similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta edición, 21, Organic synthesis III, aldehyde, ketone, y quinona, pp. 1-148, 1992, Maruzen Co., Ltd., en la presencia
5 de un oxidante tal como clorocromato de piridinio (PCC), dióxido de manganeso activado (MnO_2), reactivo Dess-Martin usando un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico o
10 tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o 1,4-dioxano o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

Etapa 3

15 Después el compuesto representado por la fórmula (P-II) y (P-III) se convierte a una imina, usando un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como a solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico,
20 tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, o un solvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del

solvente, un compuesto representado por la fórmula (P-IV) puede ser producido por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Journal of Medical Chemistry, 23(12), pp. 1405-1410, 1980 en la presencia de un
5 reactivo reductivo tal como borohidruro de sodio usando un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como un solvente alcohólico, por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, o un
10 solvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

15 Etapa 4

Un compuesto representado por la fórmula (P-V) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 3 del Proceso de producción O, usando el compuesto representado por la fórmula (P-IV).

20

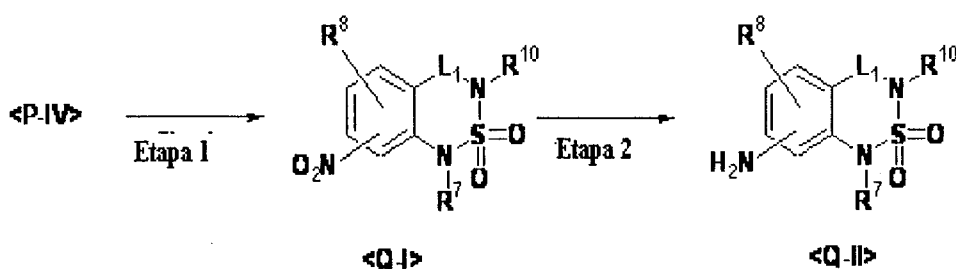
Etapa 5

Un compuesto representado por la fórmula (P-VI) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa

en la Etapa 2 (del proceso de producción L), usando el compuesto representado por la fórmula (P-V).

Proceso de producción Q

5 En la fórmula A-H, en el caso en donde $j=0$, $k=0$,
 $L_2=NR^{10}$, $W=SO_2$ >



10

Etapa 1

Un compuesto representado por la fórmula (Q-I) puede ser producido conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (P-IV) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Journal of Medical Chemistry, 44(12), pp. 1847-1852, 2001, en la presencia de un reactivo sulfonilación, tal como sulfamida usando un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como a solvente básico, por ejemplo, trietilamina, N,N-
 15 diisopropiletilamina, piridina o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de $0^\circ C$ a la temperatura de reflujo del solvente.
 20

Etapa 2

Un compuesto representado por la fórmula (Q-II) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 2 (del proceso de producción L), usando el compuesto representado por la fórmula (Q-I).

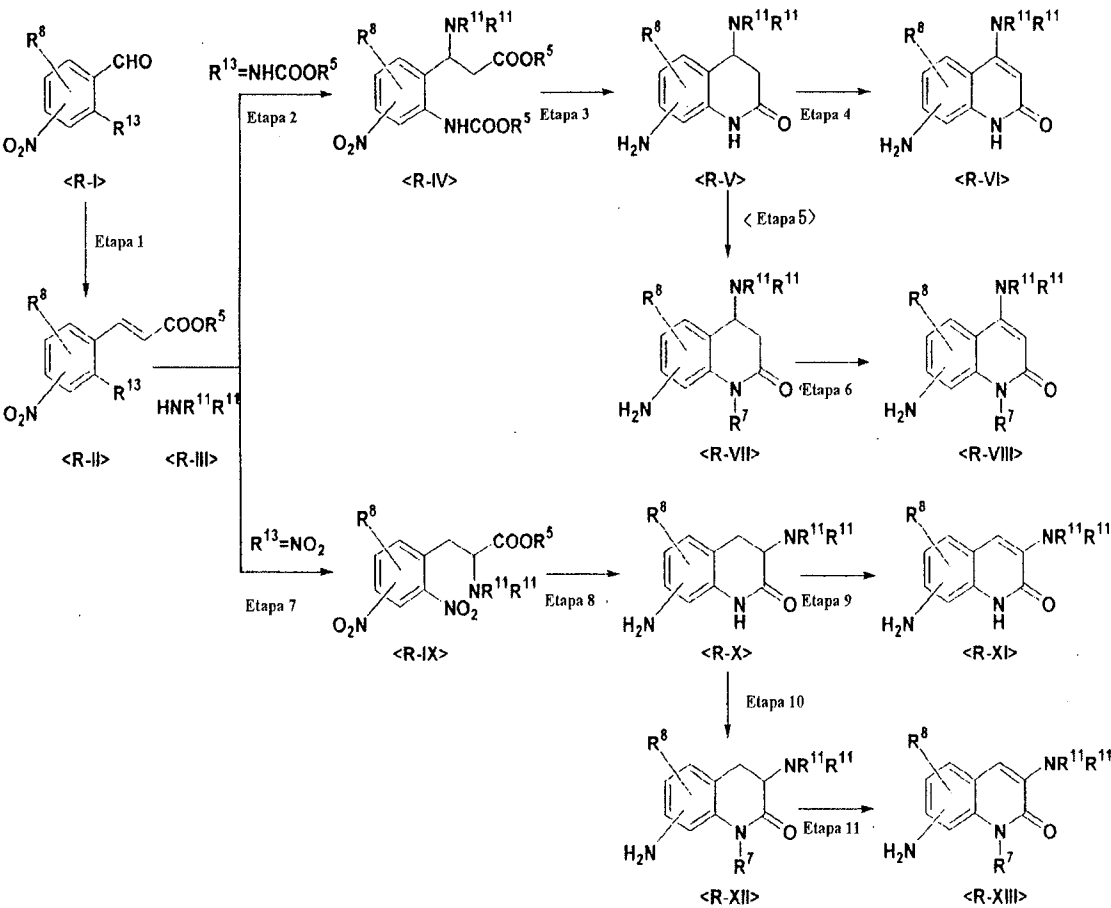
Proceso de producción R

En la fórmula A-H, en el caso en donde $j=0$, $k=0$, $L_1-L_2=-CH_2CH(NR^{11}R^{11})-$ o $L_1-L_2=-CH=C(NR^{11}R^{11})-$, $W=CO>$

10

15

20



Etapa 1

Un compuesto representado por la fórmula (R-II)

puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 4 del Esquema de reacción usando el compuesto representado por la fórmula (R-I).

5

Etapa 2 (En el caso en donde $R^{13} = \text{NHCOOR}^5$)

Un compuesto representado por la fórmula (R-IV) puede ser producido permitiendo que un compuesto representado por la fórmula (R-II) reaccione con un compuesto representado por la fórmula (R-III) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Tetrahedron, 60(2), pp. 383-387, 2004, en la presencia de un Ácido Lewis, tal como cloruro de aluminio(III), cloruro de titanio(IV), cloruro de estaño(IV), perclorato de litio usando un solvente, el cual no toma parte en la reacción, tal como a solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente alcohólico, por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, o un solvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

10

15

20

Etapa 3

Un compuesto representado por la fórmula (R-V) puede ser producido, primero, conduciendo una reacción de desprotección usando el compuesto representado por la fórmula (R-IV) y catalizador ácido por un proceso similar al descrito en los libros de texto publicados, por ejemplo, Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, (the United States), 3rd edición, 1999., después, por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 2 del proceso de producción L).

Etapa 4

Un compuesto representado por la fórmula (R-VI) puede ser producido conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (R-V) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Heterocyclic Communications, 11(6), pp. 485-490, 2005, en la presencia de 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona usando un solvente, el cual no puede tomar parte en la reacción, tal como un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, o un solvente polar por ejemplo, acetonitrilo o un solvente del

mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

Etapas 5

- 5 Un compuesto representado por la fórmula (R-VII) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 3 del proceso de producción E, usando el compuesto representado por la fórmula (R-V).

Etapas 6

- 10 Un compuesto representado por la fórmula (R-VIII) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 4 del proceso de producción R, usando el compuesto representado por la fórmula (R-VII).

- 15 Etapas 7 (En el caso en donde $R^{13} = NO_2$)

 Un compuesto representado por la fórmula (R-IX) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 2 (del proceso de producción R), usando el compuesto representado por la fórmula (R-II).

20

Etapas 8

 Un compuesto representado por la fórmula (R-X) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa

en la Etapa 2 (del proceso de producción L), usando el compuesto representado por la fórmula (R-IX).

Etapa 9

5 Un compuesto representado por la fórmula (R-XI) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 4 (del proceso de producción R), usando el compuesto representado por la fórmula (R-X).

10

Etapa 10

 Un compuesto representado por la fórmula (R-XII) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 3 (del proceso de producción E), usando el
15 compuesto representado por la fórmula (R-X).

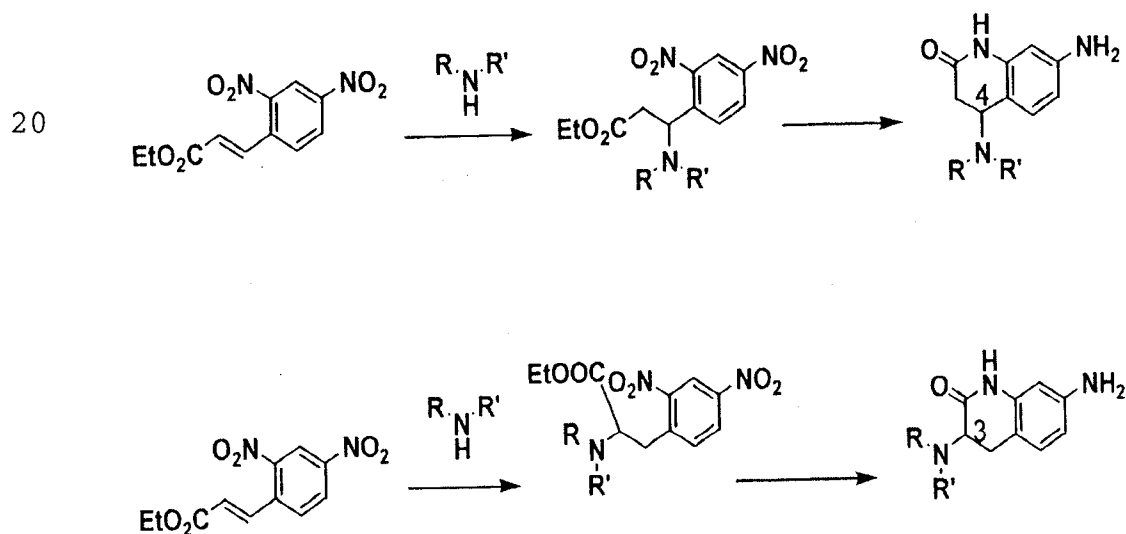
Etapa 11

 Un compuesto representado por la fórmula (R-XIII) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa
20 en la Etapa 4 (del proceso de producción R), usando el compuesto representado por la fórmula (R-XII).

 Con respecto al proceso de producción R, los productos originales, tal como en el Ejemplo 30 de la

solicitud de patente básica JP2007-014372, obtenido de las series de 2,4-dinitrocianamato a través de la etapa 7 y etapa 8 (originalmente etapa 2 y etapa 3 ó 4 del proceso de producción R en la solicitud básica) se han reasignado y
 5 confirmado en este tipo como productos de adición alfa(α). La posición de adición corresponde a la posición 3 del anillo 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona. A partir del punto de revisión, los ejemplos reasignados son No. 30, 31, 32, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 y
 10 58.

Durante la investigación de la etapa 7, ya que la reacción de Michael parece pasar en la etapa, se asigna la posición de adición como beta(β), la cual corresponde a la posición 4 del anillo 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona.
 15 Después, se reconoce una literatura^{*1} la cual reporta que "2-nitrocinnamato de etilo pasa la adición β estándar, sin embargo, 2,4-dinitrocinnamato de etilo pasa la adición α'' y prueba la reasignación de los productos originales.



Ya que la asignación toma lugar en una serie de intermediarios, la asignación de las posiciones de una serie de los siguientes productos finales también se afecta. Por lo tanto, toda la descripción equivocada "4-" debe ser reasignada como posición verdadera "3-" del anillo 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona en las estructuras químicas o nombres químicos de las series anteriores de intermediarios y productos finales relacionados. Por ejemplo, con respecto al Ejemplo 30, la posición de adición del grupo 4-morfolino se ha reasignado de 4-(4-morfolinil) a 3-(4-morfolinil) en esta solicitud. La misma reasignación también se ha realizado en la estructura química o estructura parcial de los intermediarios relacionados como en la fórmula 30-3 o (a27). La reasignación en los otros EJEMPLOS también se ha realizado en la misma forma.

Como en la explicación anterior, existen algunas asignaciones en los ejemplos de la solicitud de patente básica JP 2007-014372. Y en la presente solicitud, los ejemplos se describen con resultado de reasignación. Sin embargo, no hay una diferencia sustancial como productos reales entre los productos o intermediarios de los Ejemplos

mencionados anteriormente, descritos en las especificaciones de ambas solicitudes de patente, es aparente ya que los datos analíticos son realmente idénticos.

*1: Canadian J. of Chemistry (2002), 80(2), 192-199 (Esquema

5 4/Procedimiento E).

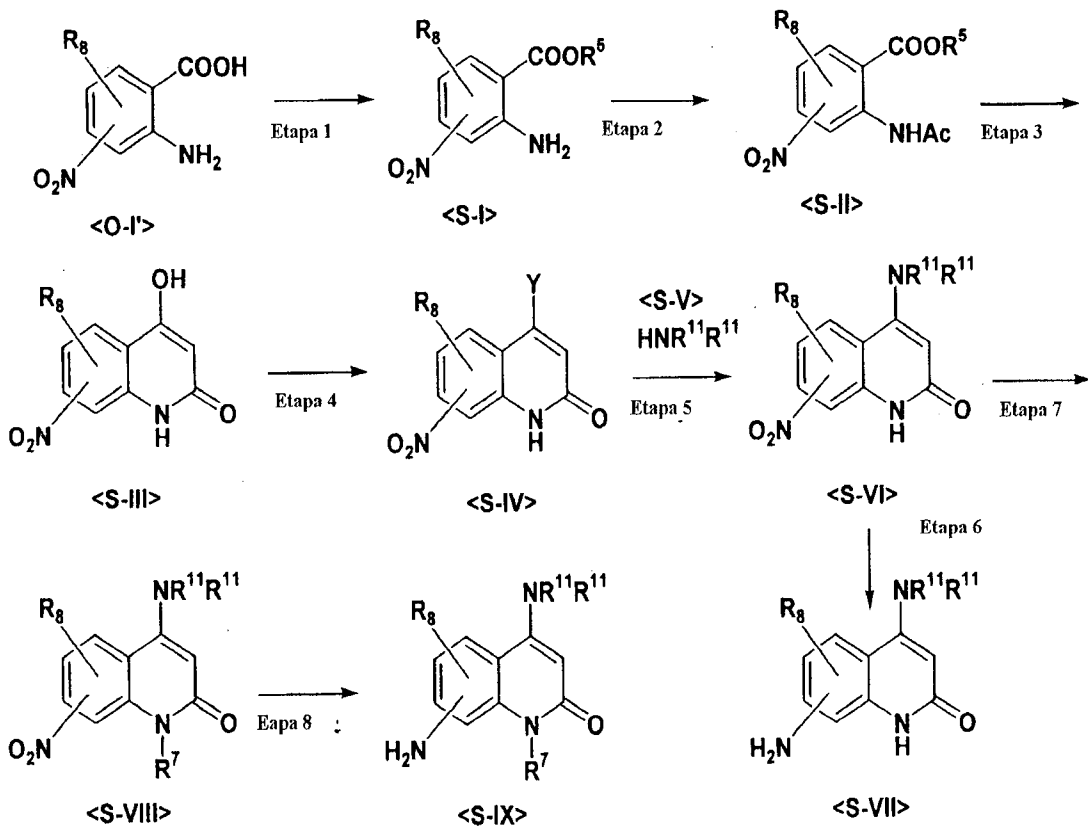
Proceso de producción S

En la fórmula A-H, en el caso en donde $j=0$, $k=0$, $L_1-L_2=CH=CNR^{11}R^{11}$, $W=CO>$

10

15

20



Etapa 1

Un compuesto representado por la fórmula (S-I) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 1 del proceso de producción A, usando el
5 compuesto representado por la fórmula (O-I'), y un solvente alcohólico, por ejemplo, metanol, etanol, t-butanol, alcohol bencílico.

Etapa 2

10 Un compuesto representado por la fórmula (S-II) puede ser producido conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (S-I) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, European Journal of Medicinal Chemistry, 40(9), pp. 897-907,
15 2005, en la presencia de anhídrido acético usando un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como a solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, o un
20 solvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno, o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

Etapa 3

Un compuesto representado por la fórmula (S-III) puede ser producido conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (S-II) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, European Journal of Medicinal Chemistry, 40(9), pp. 897-907, 2005, en la presencia de un reactivo básico tal como hidruro de sodio, butillitio, piperazina, morfolina, trietilamina, diisopropilamida de litio, bistrimetilsililamida de litio, bistrimetilsililamida de sodio, bistrimetilsililamida de potasio, usando un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como a solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, o un solvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno, o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo del solvente.

20

Etapa 4

Un compuesto representado por la fórmula (S-IV) puede ser producido conduciendo una reacción usando el

compuesto representado por la fórmula (S-III) y cloruro de fosforilo por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 31(7), pp. 1347-1351, 1988, usando un solvente, el cual es
5 inactivo a la reacción, tal como a solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, o un solvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno, o un solvente del mismo, mezclado
10 a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

Etapa 5

Un compuesto representado por la fórmula (S-VI)
15 puede ser producido permitiendo que un compuesto representado por la fórmula (S-IV) reaccione con un compuesto representado por la fórmula (S-V) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 31(7), pp. 1347-1351, 1988, usando un solvente, el
20 cual es inactivo a la reacción, tal como a solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, o un

solvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno, un solvente polar, por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de 0°C a la 5 temperatura de reflujo del solvente.

Etapa 6

Un compuesto representado por la fórmula (S-VII) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa 10 en la Etapa 2 (del proceso de producción L), usando el compuesto representado por la fórmula (S-VI).

Etapa 7

Un compuesto representado por la fórmula (S-VIII) 15 puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 3 (del proceso de producción E), usando el compuesto representado por la fórmula (S-VI).

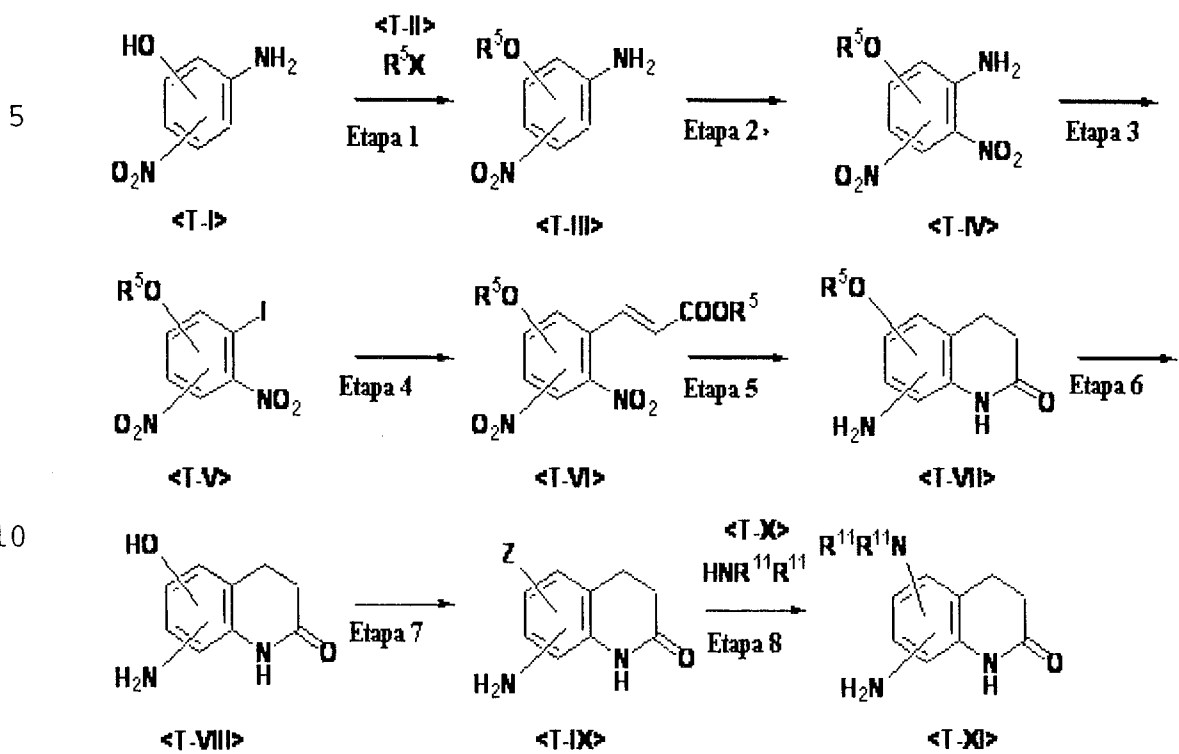
Etapa 8

Un compuesto representado por la fórmula (S-IX) 20 puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 2 (del proceso de producción L), usando el compuesto representado por la fórmula (S-VIII).

272

Proceso de producción T

En la fórmula A-H, en el caso en donde $j=0$, $k=0$,
 $L_1-L_2=CH_2CH_2$, $R^8=NR^{11}R^{11}$, $W=CO>$



Etapa 1

15 Un compuesto representado por la fórmula (T-III)
puede ser producido permitiendo que un compuesto representado
por la fórmula (T-I) reaccione con un compuesto representado
por la fórmula (T-II) por un proceso similar al descrito en
documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza
20 (Experimental Chemistry Series), 4ta edición, 20, Organic
synthesis II, Alcohols y amines, pp. 280-372, 1992, Maruzen
Co., Ltd., en la presencia de un reactivo básico tal como
carbonato hidrógeno de sodio, carbonato de sodio, hidróxido

de sodio, carbonato hidrógeno de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de potasio, carbonato de cesio, o fluoruro de potasio, usando un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente.

10 Etapa 2

Un compuesto representado por la fórmula (T-IV) puede ser producido conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (T-III) y reactivo de nitración tal como ácido nítrico, ácido nítrico / ácido sulfónico, ácido nítrico / anhídrido acético, nitrato de potasio / ácido sulfónico, nitrato de sodio / ácido sulfónico, nitrato de potasio / anhídrido acético, ácido nítrico / ácido trifluorometan sulfónico por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta edición, 20, Organic synthesis II, Alcohols y amines, pp. 394-405, 1992, Maruzen Co., Ltd., a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

Etapa 3

Un compuesto representado por la fórmula (T-V) puede ser producido conduciendo una reacción usando yoduro de potasio y el compuesto diazo el cual se convierte de un compuesto representado por la fórmula (T-IV) con nitrito de sodio / ácido azufreico / ácido acético, por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Tetrahedron, 61(52), pp. 12300-12338, 2005, a una temperatura en el intervalo de 0°C a temperatura ambiente.

Etapa 4

Un compuesto representado por la fórmula (T-VI) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 2 del proceso de producción D, usando el compuesto representado por la fórmula (T-V).

Etapa 5

Un compuesto representado por la fórmula (T-VII) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 2 (del proceso de producción L), usando el compuesto representado por la fórmula (T-VI).

Etapa 6

Un compuesto representado por la fórmula (T-VIII) puede ser producido conduciendo una reacción de desprotección usando el compuesto representado por la fórmula (T-VII) y catalizador ácido tal como 48% ácido borohídrico / acético, 5 cloruro de aluminio (III) por un proceso similar al descrito en libros de texto publicados, por ejemplo, Green et al., Protective Groups in Organic Synthesis, (the United States), 3rd edición, 1999.

10 Etapa 7

Un compuesto representado por la fórmula (T-IX) puede ser producido conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (T-VIII) y anhídrido del ácido trifluorometansulfónico o cloruro del ácido 15 trifluorometansulfónico por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Synthesis, (4), pp. 547-550, 2005, en la presencia del reactivo básico tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina usando un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como a 20 solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, o un solvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o

benceno, o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo del solvente.

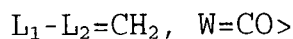
5 Etapa 8

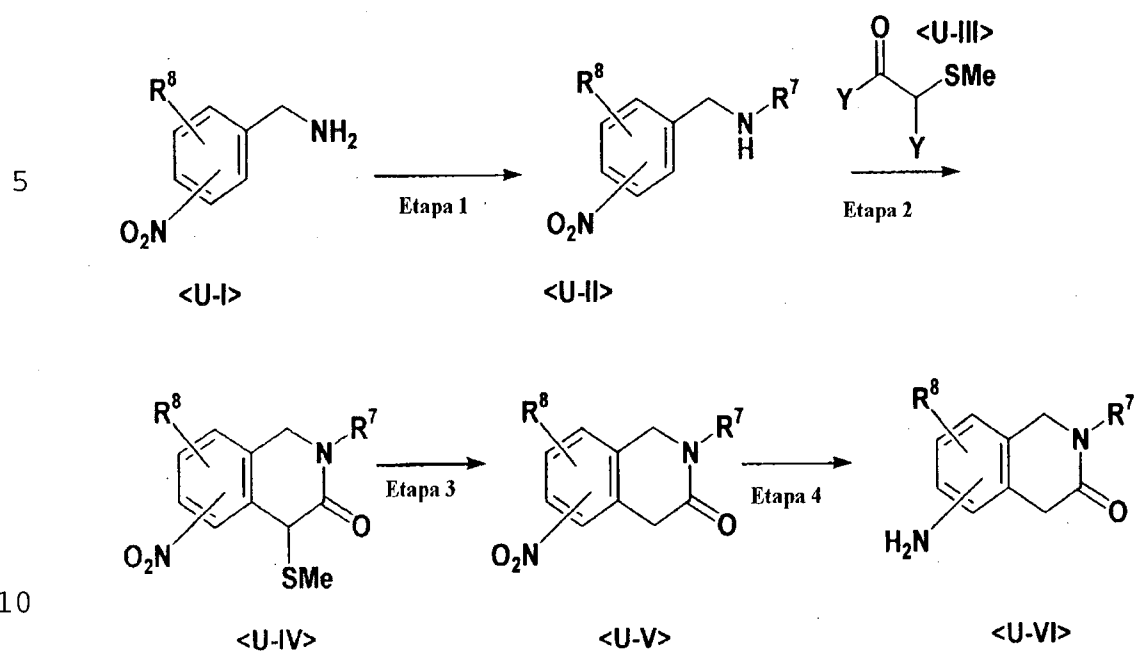
Un compuesto representado por la fórmula (T-XI) puede ser producido permitiendo que un compuesto representado por la fórmula (T-IX) reaccione con un compuesto representado por la fórmula (T-X) por un proceso similar al descrito en 10 documentos publicados, por ejemplo, Synlett, (12), pp. 1400-1402, 1997, usando un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como a solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-15 dioxano, o un solvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o benceno, un solvente polar, por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

20

Proceso de producción U

En la fórmula A-H, en el caso en donde $j=1$, $k=0$,





Etapa 1

Un compuesto representado por la fórmula (U-II) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 3 (del proceso de producción E), usando el compuesto representado por la fórmula (U-I).

Etapa 2

Un compuesto representado por la fórmula (U-IV) puede ser producido permitiendo que un compuesto representado por la fórmula (U-II) reaccione con un compuesto representado por la fórmula (U-III) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Synthesis, (7), pp. 534-

278

537, 1981, en la presencia de cloruro de estaño (IV) usando un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como a solvente halogenado, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

Etapas 3

Un compuesto representado por la fórmula (U-V) puede ser producido conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (U-IV) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Tetrahedron Letters, 28(21), pp. 2399-2402, 1987, en la presencia de un catalizador tal como Raney-Ni, bajo atmósfera de hidrógeno, en un solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como un solvente alcohólico, por ejemplo, metanol, etanol, o 2-propanol, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o 1,4-dioxano, un solvente polar, por ejemplo, acetato de etilo o acetato de metilo, o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente.

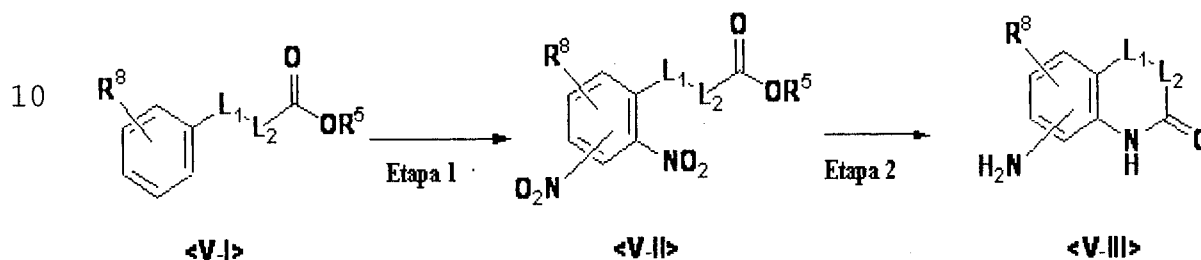
Etapa 4

Un compuesto representado por la fórmula (U-VI) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 2 (del proceso de producción L), usando el

5 compuesto representado por la fórmula (U-V).

Proceso de producción V

En la fórmula A-H, en el caso en donde $j=0$, $k=0$, $L_1=L_2 \neq O$, NR , $S(O)_{t=0-2}$, $W=CO>$



Etapa 1

15 Un compuesto representado por la fórmula (V-II) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 2 del proceso de producción T, usando el compuesto representado por la fórmula (V-I).

20 Etapa 2

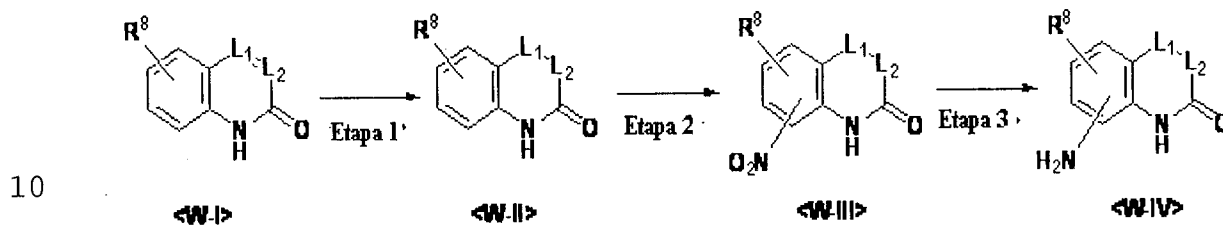
Un compuesto representado por la fórmula (V-III) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 2 (del proceso de producción L), usando el

compuesto representado por la fórmula (V-II).

Proceso de producción W

En la fórmula A-H, en el caso en donde $j=1$, $k=0$,

5 $L_1=L_2=CH_{r=1-2}$, $W=CO>$



Etapa 1

Un compuesto representado por la fórmula (W-II) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 2 (del proceso de producción L), usando el

15 compuesto representado por la fórmula (W-I).

Etapa 2

Un compuesto representado por la fórmula (W-III) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 2 (del proceso de producción T), usando el

20 compuesto representado por la fórmula (W-II).

Etapa 3

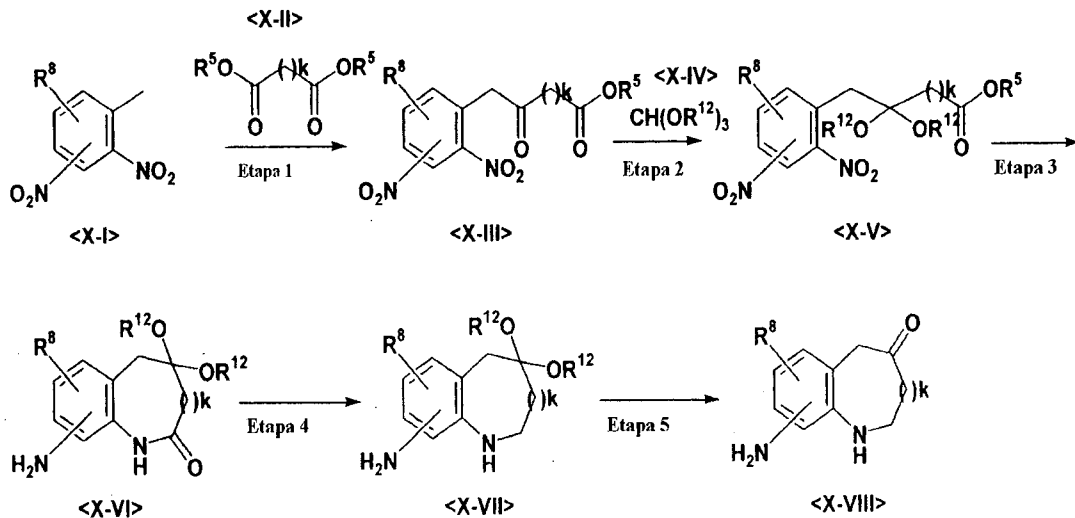
Un compuesto representado por la fórmula (W-IV) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 2 (del proceso de producción L), usando el

5 compuesto representado por la fórmula (W-III).

Proceso de producción X

En la fórmula A-H, en el caso en donde $j=0$, $L_1=CH_2$, $L_2=\text{enlace}$, $W=CO>$

10



15

Etapa 1

Un compuesto representado por la fórmula (X-III) puede ser producido permitiendo que un compuesto representado por la fórmula (X-I) reaccione con un compuesto representado por la fórmula (X-II) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, PCT WO 2005/044802 en la

20

presencia de a reactivo básico tal como etóxido de sodio, metóxido de sodio, t-butóxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, usando un
5 solvente, el cual es inactivo a la reacción, tal como un solvente alcohólico, por ejemplo, metanol, etanol, o 2-propanol, un solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o 1,4-dioxano, un solvente polar, por ejemplo, N,N-dimetilformamida,
10 dimetilsulfóxido, o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

Etapas 2

15 Un compuesto representado por la fórmula (X-V) puede ser producido permitiendo que un compuesto representado por la fórmula (X-III) reaccione con un compuesto representado por la fórmula (X-IV) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Synth Commun,
20 7, pp. 409, 1977, en la presencia de un catalizador ácido tal como ácido trifluoroacético, complejo trifluoroborato-dietiléter, cloruro de lantano(III), ácido p-toluen sulfónico, usando un solvente tal como un solvente

alcohólico, por ejemplo, metanol, etanol, o 2-propanol, un solvente etéreo, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

5 Etapa 3

Un compuesto representado por la fórmula (X-VI) puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa en la Etapa 2 (del proceso de producción L), usando el compuesto representado por la fórmula (X-V).

10

Etapa 4

Un compuesto representado por la fórmula (X-VII) puede ser producido conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (X-VI) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series), 4ta edición, 26, Organic synthesis VIII, Asymmetric synthesis, reduction, sugar, y labeled compound, pp. 159-266, 1992, Maruzen Co., Ltd., en la presencia de un agente reductor, tal como aluminohidruro de litio (LiAlH_4), complejo borano-tetrahidrofurano ($\text{BH}_3\text{-THF}$), complejo borano-dimetilsulfuro ($\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$), bis(2-metoxietoxi)aluminohidruro de sodio, usando un solvente tal solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico

o tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o 1,4-dioxano, o un
solvente de hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o
benceno, o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura
en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo del
5 solvente.

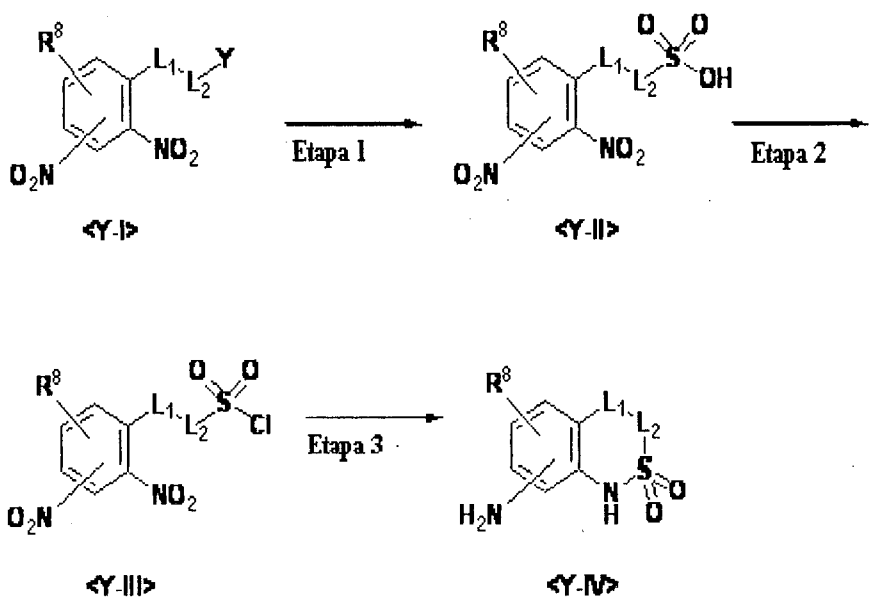
Etapa 5

Un compuesto representado por la fórmula (X-VIII)
puede ser producido por el mismo proceso como el que se usa
10 en Etapa 6 (del proceso de producción G), usando el compuesto
representado por la fórmula (X-VII).

Proceso de producción Y

En la fórmula A-H, en el caso en donde $j=0$, $k=0$,
15 $W=SO_2>$

20



Etapa 1

Un compuesto representado por la fórmula (Y-II) puede ser producido conduciendo una reacción usando el
5 compuesto representado por la fórmula (Y-I) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Bioorganic y Medicinal Chemistry, 10(11), pp. 3529-3544, 2002, en la presencia de tiosulfato de sodio, o sulfito de sodio, usando un solvente tal como un solvente alcohólico,
10 por ejemplo, metanol, etanol, o 2-propanol, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente.

Etapa 2

15 Un compuesto representado por la fórmula (Y-III) puede ser producido conduciendo una reacción usando el compuesto representado por la fórmula (Y-II) por un proceso similar al descrito en documentos publicados, por ejemplo, Bioorganic y Medicinal Chemistry, 10(11), pp. 3529-3544,
20 2002, en la presencia de pentacloruro de fósforo, cloruro de fosforilo, o gas cloruro, usando un solvente tal como solvente etéreo, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o 1,4-dioxano, o un

solvente polar, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, ácido acético, o un solvente del mismo, mezclado a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

5

Etapas 3

Un compuesto representado por la fórmula (Y-VI), puede ser producido por el mismo proceso como aquel usado en la Etapa 2 del (proceso de producción L), usando el compuesto
10 representado por la fórmula (Y-III).

Cuando el compuesto sintetizado por cualquiera de los procesos de producción descritos anteriormente, tiene un grupo reactivo tal como un grupo hidroxilo, un grupo amino, o un grupo carboxilo, como un sustituyente, el compuesto se
15 puede producir protegiendo apropiadamente el grupo reactivo con un grupo protector en los procesos de producción, y después remover el grupo protector en una etapa apropiada. El proceso de la introducción y la remoción de tal grupo protector, son apropiadamente seleccionados de conformidad
20 con el tipo de grupo a ser protegido o el tipo de grupo protector. La introducción por la remoción del grupo protector se puede realizar por un proceso descrito en libros de texto publicados, por ejemplo, Greene et al., Protective

Grupos in Organic Synthesis, (the United States), 3rd edition, 1999.

El compuesto de la presente invención puede ser usado en combinación con otros fármacos.

5 Ejemplos de fármacos incluyen fármacos analgésicos tales como agonistas opioides, por ejemplo, morfina; gabapentina; Pregabalina; fármacos antidepresivos tales como Duloxetine y amitriptilina; fármacos antiepilépticos tales como carbamazepina y fenitoína; fármacos antiarrítmicos, tales como mexiletina, los cuales son alternativamente usados y
10 prescritos para dolor neuropático; NSAIDs tales como diclofenac, indometacina, ibuprofeno, y naproxeno; y fármacos anti-inflamatorios tales como inhibidores COX-2, por ejemplo, Celebrex. Entre estos, ejemplos preferibles de fármacos
15 incluyen, morfina, gabapentina o Pregabalina, diclofenac, y Celebrex.

Además del uso del compuesto de la presente invención en combinación con otros fármacos, se puede realizar tratamiento médico en combinación con otros
20 tratamientos. Ejemplos de otros tratamientos incluyen, acupuntura, terapia láser y terapia de bloqueo de nervio.

Para enfermedades o condiciones en las cuales está involucrado el TRPV1 distinto del dolor, el compuesto de la

288

presente invención puede ser usado en combinación con fármacos usados en el campo correspondiente. Por ejemplo, para artritis reumática crónica, el compuesto de la presente invención puede ser usado en combinación con NSAIDs en general usado, fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARDs), anticuerpos anti-TNF- α , receptores TNF- α solubles, esteroides, inmunosupresores, o similares. Para COPD o enfermedades alérgicas, el compuesto de la presente invención puede ser usado en combinación con medicinas curativas generales, tales como agonistas o esteroides del receptor β_2 . Para una vejiga sobre reactiva o incontinencia urinaria, el compuesto de la presente invención puede ser usado en combinación con un fármaco anticolinérgico.

Cuando el compuesto de la presente invención es usado para tratar las enfermedades y condiciones anteriores, en combinación con un fármaco existente, la dosificación del fármaco existente puede ser reducida, y de este modo, los efectos colaterales del fármaco existente se pueden reducir. El método para usar los fármacos en combinación, no está limitado a las enfermedades y condiciones mencionados anteriormente, y los fármacos usando en combinaciones no están limitados a los compuestos anteriores listados como ejemplos.

289

Cuando el compuesto de la presente invención es usado en combinación con otro fármaco, los fármacos pueden ser preparados separadamente, o como una mezcla médica. En el caso de fármacos separados, ambos fármacos pueden ser administrados al mismo tiempo. Alternativamente, un fármaco puede ser administrado por adelantado, y otro fármaco puede entonces ser administrado algún tiempo después.

[Formulación para un agente para la prevención o el tratamiento de la presente invención]

Una medicina de la presente invención es administrada en la forma de una composición farmacéutica.

Es suficiente que la composición farmacéutica de la presente invención contenga al menos, un compuesto representado por las fórmulas (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I''), (I'''), o (I'''). La composición farmacéutica de la presente invención es preparada siendo combinada con aditivos farmacéuticamente aceptables. En más detalle, el compuesto de la presente invención puede ser apropiadamente combinado con los siguientes aditivos para preparar varias formulaciones. Ejemplos de los aditivos incluyen, excipientes (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol, celulosa cristalina, ácido sílico, almidón de maíz y almidón de

papa); aglutinantes (por ejemplo, celulosas (hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilometilcelulosa (HPMC)), celulosa cristalina, azúcares (lactosa, manitol, sacarosa, sorbitol, eritritol, y xilitol), almidón (almidón
5 de maíz y almidón de papa), α -almidón, dextrina, polivinilpirolidona (PVP), macrogol, y alcohol polivinílico (PVA)); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y carboximetilcelulosa);
desintegrantes (por ejemplo, almidones (almidón de maíz y
10 almidón de papa), carboximetilalmidón de sodio, carmelosa, carmelosa de calcio, croscarmelosa de sodio, y crospovidona);
agentes de revestimiento (por ejemplo, celulosas (hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)), copolímero de aminoalquilmetacrilato E, y copolímero
15 de ácido metacrílico LD); plastificadores (por ejemplo, trietil citrato, y macrogol); agentes enmascarantes (por ejemplo, óxido de titanio); colorantes; agentes saborizantes; antisépticos (cloruro de benzalconio y parahidroxibenzoatos);
agentes isotónicos (por ejemplo, glicerol, cloruro de sodio,
20 cloruro de calcio, manitol y glucosa); agentes que ajustan el pH (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y una solución amortiguadora tal como un amortiguador de fosfato);

estabilizadores (por ejemplo, azúcares, alcoholes de azúcar y goma de xantano); agentes de dispersión; antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, butilhidroxianisol (BHA), galato de propilo, y dl- α -tocoferol); amortiguadores; preservativos
5 (por ejemplo, parabeno, alcohol bencílico, y cloruro de benzalconio); aromáticos (por ejemplo, vanillina, l-mentil y aceite de rosas); auxiliares de dilución (por ejemplo, aceite de ricino endurecido con polioxietileno, Polisorbato 80, polietilenglicol, colesterol fosfolípido, y trietanolamina);
10 aceleradores de la absorción (por ejemplo, glicolato de sodio, edetato disódico, caprato de sodio, acilocarnitinas y limoneno); agentes de gelificación, agentes de suspensión; agentes emulsificantes; y aditivos y solventes adecuados los cuales son normalmente usados.

15 Tales formulaciones incluyen, tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, píldoras, aerosoles, inhalantes, ungüentos, plastificadores, supositorios, inyecciones, comprimidos, líquidos, espíritus, suspensiones, extractos y elíxires.
Estas formulaciones pueden ser administradas a un paciente
20 por administración oral, administración subcutánea, administración intramuscular, administración intranasal, administración percutánea, administración intravenosa, administración intraarterial, administración perineural,

292

administración epidural, administración subdural, administración intraventricular, administración intrarectal, inhalación o similares.

La dosificación del compuesto de la presente invención está usualmente en el intervalo de 0.005 mg hasta 3.0 g por día para un adulto, preferiblemente 0.05 mg hasta 2.5 g, y más preferiblemente 0.1 mg hasta 1.5 g. La dosificación puede ser apropiadamente incrementada o reducida, de conformidad con el progreso de la enfermedad y las rutas de administración.

La cantidad completa puede ser oralmente o parenteralmente dada en una dosis, o dada en dos a seis dosis, o puede ser continuamente administrada por goteo intravenoso o similar.

15

[Ejemplos de experimento farmacológico]

La presente invención será ahora descrita más específicamente, usando ejemplos experimentales. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos ejemplos experimentales.

20

[Medición del flujo de Ca inducido por capsaicina en línea de células CHO transformadas con TRPV1 humano]

29b

(1) Establecimiento de línea de células CHO transformadas que expresan TRPV1 de rata y humano.

Se clonó ADNc (hTRPV1) del receptor 1 vaniloide de rata y humano (hTRPV1 y rTRPV1) a partir de cerebro humano y ganglio de raíz dorsal de rata, respectivamente. El ADNc hTRPV1 clonado se incorporó en un vector pCAGGS. El gen del vector se introdujo a una línea de células CHO-K1, de este modo, realizando la transformación. Los clones obtenidos limitando la dilución, fueron estimulados con capsaicina. Los clones con una alta sensibilidad fueron seleccionados usando un incremento en la concentración de Ca como un indicador. Los clones seleccionados fueron usados para el siguiente experimento.

15 (2) Medición del flujo de Ca usando FDSS-6000

Se seleccionaron células CHO transformadas con TRPV1 humano en una placa de 96 cavidades (con paredes negras y fondos transparentes, manufacturados por Greiner), a una densidad de 40,000 células por cavidad. Las cavidades se cultivaron a 37°C en 5% de CO₂ por una noche. Una solución de carga de kit de ensayo de Calcio 3 FLIPR (manufacturado por Molecular Devices Corporation) que contiene 2.5 mmol/l de probenecido, entonces se agregó a cada una de las cavidades

en la misma cantidad como el medio de cultivo, y las células se cultivaron a 37°C por 60 minutos. Después que las células se estimularon con capsaicina (1 nmol/l hasta 1 μ mol/l), se midió el cambio en la concentración de Ca en las células, usando FDSS-6000 (λ_{ex} : 480 nm, λ_{em} : 540 nm, manufacturado por Hamamatsu Photonics K.K.) por tres minutos. Los valores integrados de la velocidad de incremento de la concentración de Ca en las células, se calculó para un grupo tratado con los compuestos de la presente invención y un grupo tratado con un medio, de este modo, permitiendo obtener las curvas de reacción-concentración de capsaicina. Se calculó una concentración (valor A2) de cada uno de los compuestos de la presente invención, en los cuales, la curva de reacción-concentración de capsaicina obtenida cuando las células son tratadas con el medio, se ajustó dos veces al lado derecho. Los efectos inhibidores de los compuestos de prueba fueron comparados usando este valor como un indicador.

En la Tabla 1, los compuestos de la presente invención que tienen un valor A2 de menos de 100 nM son representados por A, y los compuestos que tienen un valor A2 de 100 nM o más, son representados por B. Cuando los valores A2 de los compuestos de la presente invención son medidos por el método descrito anteriormente, los compuestos tienen una

296

intensidad de 1 μ m o menos.

(3) Efecto del compuesto en modelo de dolor inflamatorio de rata inducido por CFA.

5 Se preparó un modelo de dolor inflamatorio de rata inducido por CFA por el método general, por ejemplo, el método usado por Pomonis JD et al. (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 306, pp. 387-393). Más específicamente, 100 μ l de CFA se administraron
10 en la única pata de la rata, de este modo, induciendo inflamación.

Un compuesto de la presente invención fue oralmente administrado a ratas un día o una semana después de la administración de CFA. Con ello, un decremento en el umbral
15 del dolor fue suprimido, esto es, se verificó la efectividad como una medicina curativa para dolor inflamatorio.

(4) Efecto del compuesto rata de modelo de dolor neuropático.

20 Un compuesto de la presente invención fue oralmente administrado a una rata de modelo Chung, una rata de modelo Seltzer, o una rata de modelo de dolor diabético inducido por STZ. Con ello, se suprimió una reducción en el umbral del

296

dolor, esto es, se verificó la efectividad como una medicina curativa para el dolor neuropático.

(5) Prueba de seguridad

5 Cuando un compuesto de la presente invención fue oralmente administrado a ratas a una dosificación de 100 mg/kg por dos semanas, no murieron ratas. De este modo, se verificó la seguridad de la presente invención.

10 (6) prueba inhibitoria hERG por método de sujeción de parche

 Se midió un efecto canal de hERG (un gen relacionado con el éter-a-go-go humano), con un sistema de sujeción de parche completamente automatizado. Para confirmar
15 la corriente de hERG I_{Kr} en la célula, se aplicó un pulso de despolarización mientras el potencial de membrana se mantiene a -80 mV. Después que la corriente generada es estabilizada, se agrega un compuesto de prueba a un perfusado. El efecto del compuesto de prueba en el canal hERG se confirma en base
20 al cambio en la corriente de la cola inducido aplicando pulsos de despolarización que tienen un voltaje de -50 mV por 0.2 segundos y +20 mV por 5 segundos y pulsos de repolarización subsecuente que tienen un voltaje de -50 mV

297

por 5 segundos. El estímulo se da una vez cada 12 segundos. La medición se realiza a temperatura ambiente. La actividad inhibitoria del canal hERG se calcula como la relación de la corriente de la cola 5 minutos después de agregar el compuesto de prueba a la máxima corriente de la cola antes de la adición del compuesto de prueba. El cálculo de esta actividad inhibitoria permite estimar la inducción de la prolongación de QT y subsecuentes eventos adversos fatales (taquicardia ventricular y muerte súbita o similares), por fármacos.

(7) Farmacocinética

Por ejemplo, después de una administración oral única de un compuesto de la presente invención a ratas SD macho de 5 ó 6 semanas de edad, se estudió el curso de tiempo de la concentración de plasma. La biodisponibilidad es alta y la concentración de plasma máxima (C_{maz}) y el área bajo la curva de tiempo de concentración de plasma (AUC), se incrementa casi en proporción a las dosis. La relación lineal entre la dosis y la concentración de plasma se verifica. Los efectos inhibitorios en las enzimas que metabolizan el fármaco humano son medidos y verificados. Sin embargo, usando microsomas hepáticos de humanos, monos, perros y ratas, la

estabilidad metabólica es medida. Por lo tanto, es clarificado si un compuesto recibe primero el efecto pasa en el hígado o no.

5 (8) Efectos en la temperatura rectal

Un compuesto de prueba fue oralmente administrado a ratas a dosis únicas de 3, 10 y 30 mg/kg. La temperatura rectal se midió 30, 60 y 120 minutos después de la administración.

10 Los efectos en la temperatura rectal en ratas se muestran en la Tabla 1A.

Los efectos en la temperatura rectal pueden ser observados en varios animales tan apropiados distintos de ratas. Los ejemplos de los varios animales incluyen Roedores (por ejemplo, hamsteres, ratones, cobayos), insectívoros (por ejemplo, musaraña doméstica), Duplicidentatos (por ejemplo, conejos), carnívoros (por ejemplo, perros, hurones, visones, gatos), perisodáctilos (por ejemplo, caballos), artiodáctilos (por ejemplo, cerdos, vacas, cabras, ovejas), primates (por ejemplo, varios monos, chimpancés). Se pueden observar efectos adicionales en la teperatura con humanos.

Compuesto A: 4-(3-trifluorometilpiridin-4-il)-N-(5-

trifluorometilpiridin-2-il)-1-piperadincaboxamida

Compuesto B: (E)-3-(4-t-butilfenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)acrilamida

Compuesto C: N-(4-[6-(4-trifluorometil-fenil)-
5 pirimidin-4-ilox]-benzotiazol-2-il)-acetamida (*)

(*): NEUROSCIENCE 2007

Programa#/Poster# : 400.9/0022

Título: El receptor TRPV1 de capsaicina: ¿Es un
transductor del dolor o un regulador de la temperatura
10 corporal?

Ubicación: San Diego Convention Center: Halls B-H

Tiempo de Inicio/Término de presentación: Lunes,
Nov 05, 2007, 8:00 AM - 9:00 AM

Autores: N. R. GAVVA;

15 Compuesto D: (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)acetamida (EJEMPLO 68 descrito en el documento WO2007/010383).

300

[tabla 1A]

5

10

Compuesto	Cambio en la temperatura rectal en ratas
Ejemplo 10	+
Ejemplo 13	-
Ejemplo 14	-
Ejemplo 15	-
Ejemplo 23	-
Ejemplo 26	-
Ejemplo 30	-
Ejemplo 35	-
Ejemplo 93	-
Ejemplo 109	-
Ejemplo 110	-
Ejemplo 151	-
Ejemplo 200	-
Ejemplo 213	-
Compuesto C	++ (incrementada)
Compuesto D	++ (incrementada)
Compuesto A	incrementada
Compuesto B	incrementada

1) de información publicada

15

Las diferencias del valor medio entre un grupo tratado con la sustancia de prueba y un grupo tratado con vehículo, se calcularon en todos los puntos de medición y, basados en el valor absoluto máximo de diferencias, se dividieron los cambios de la temperatura rectal en las siguientes tres categorías:

20

- : el valor máximo fue menos de 0.5 grados Celsius
- +: el valor máximo fue más de 0.5 grados, pero menos de .10 grados Celsius

301

++: el valor máximo fue más de 1.0 grados Celsius.

Los resultados anteriores muestran que el compuesto de la presente invención tiene un antagonismo al receptor TRPV1. Además, se observó un efecto analgésico en el modelo de dolor inflamatorio y el modelo de dolor neuropático *in vivo*. Además, no se observó efecto particular en las pruebas de seguridad, lo cual demuestra la baja toxicidad de la presente invención.

Además, los compuestos preferibles de la presente invención tienen alta estabilidad metabólica y farmacocinéticas satisfactorias. Además, estos compuestos tienen ventaja en solubilidad y no causan elevación de la temperatura corporal (en particular, el cambio en la temperatura corporal es muy poco), por la dosis de actividad farmacéutica.

Por consiguiente, el compuesto de la presente invención sirve como un modulador del receptor TRPV1, en particular, un antagonista del receptor TRPV1 y se espera como un agente terapéutico o preventivo, para prevenir o tratar dolor, en particular, como un agente para prevenir o tratar dolor inflamatorio o dolor neuropático.

Se espera que el compuesto de la presente

351

invención tenga un efecto prometedor en la prevención o curación de las varias enfermedades y condiciones anteriores. Más específicamente, el compuesto de la presente invención puede ser usado para tratar dolor agudo; dolor agudo; dolor

5 crónico; dolor neuropático; neuralgia posterpética; neuralgia trigeminal; dolor de espalda baja; dolor después de la lesión de la médula espinal; dolor de pierna; causalgia; neuralgia diabética; dolor causado por edema, quemaduras, torceduras, fracturas óseas, y similares; dolor después de operaciones

10 quirúrgicas; periartritis escapulohumeral; osteoartritis; artritis; dolor de artritis reumática; dolor inflamatorio; dolor por cáncer; migrañas; dolores de cabeza; dolores de dientes; neuralgia; dolor muscular; hiperalgesia; dolor causado por angina de pecho, menstruación y similares;

15 neuropatía; lesión nerviosa; neurodegeneración; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); asma; hipersensibilidad de las vías respiratorias; estridor; tos; rinitis; inflamación de mucosa tal como ojos; dermatitis nerviosa; incomodidad inflamatoria de la piel tal como psoriasis y

20 eczema; edema; enfermedades alérgicas; úlcera gastrododenal; colitis ulcerativa; síndrome de colon irritable; enfermedad de Crohn; incontinencia urinaria; incontinencia de urgencia urinaria; vejiga sobreactiva; cistitis; nefritis;

pancreatitis; uveítis; esplanonopatía; isquemia; apoplejía; distonia; obesidad; septicemia y prurito. En particular, se puede esperar un efecto prometedor para dolor neuropático, dolor inflamatorio, e incontinencia urinaria.

5

[Ejemplos de formulación]

Los Ejemplos de composiciones farmacéuticas de la presente invención serán descritos abajo.

10

[Tabla 2]

Ejemplo de formulación 1 Tableta

	Compuesto del Ejemplo 1	100 g
	Lactosa	137 g
	Celulosa cristalina	30 g
15	Hidroxipropil celulosa	15 g
	Carboximetil almidón sódico	15 g
	Estearato de magnesio	3 g

Los ingredientes anteriores se pesaron y después se
20 mezclaron homogéneamente. La mezcla resultante es comprimida
para preparar una tableta que tiene un peso de 150 mg.

304

[Tabla 3]

Ejemplo de formulación 2 revestimiento de película

	Hidroxipropilmetil celulosa	9 g
5	Macrogol 6000	1 g
	Óxido de titanio	2 g

Los ingredientes anteriores se pesaron. La hidroxipropilmetil celulosa y Macrogol 6000 son entonces disueltos en agua, y óxido de titanio se dispersa en la solución. El líquido resultante se reviste en las superficies de 300 g de las tabletas preparadas en el Ejemplo de formulación 1 para formar una película. De este modo, se obtienen tabletas revestidas de película.

15

[Tabla 4]

Ejemplo de formulación 3 Cápsula

	Compuesto del Ejemplo 7	50 g
	Lactosa	435 g
20	Estearato de magnesio	15 g

Los ingredientes anteriores se pesaron y después se mezclaron homogéneamente. Subsecuentemente, 300 mg of la mezcla resultante se llenan en una cápsula dura apropiada con

305

un dispositivo que encierra una cápsula, de este modo permitiendo preparar una cápsula.

[Tabla 5]

5 Ejemplo de formulación 4 Cápsula

	Compuesto del Ejemplo 16	100 g
	Lactosa	63 g
	Almidón de maíz	25 g
	Hidroxipropil celulosa	10 g
10	Talco	2 g

Los ingredientes anteriores se pesaron. El compuesto del Ejemplo 16 lactosa, y almidón de maíz, son entonces mezclados homogéneamente, y una solución acuosa de

15 hidroxipropil celulosa se agrega a la mezcla. Se producen gránulos por un método de granulación en húmedo. El talco es entonces mezclado homogéneamente con los gránulos. Subsecuentemente, 200 mg de la mezcla resultante se llenan en

una cápsula dura apropiada, de este modo permitiendo preparar

20 una cápsula.

[Tabla 6]

Ejemplo de formulación 5 Polvo

306

Compuesto del Ejemplo 25	200 g
Lactosa	790 g
Estearato de magnesio	10 g

- 5 Los ingredientes anteriores se pesaron y después se mezclaron homogéneamente. De este modo, se preparan 20% de medicina en polvo.

[Tabla 7]

10 Ejemplo de formulación 6 Gránulos y gránulos finos

Compuesto del Ejemplo 38	100 g
Lactosa	200 g
Celulosa cristalina	100 g
Almidón α -convertido parcialmente	50 g
15 Hidroxipropil celulosa	50 g

- Los ingredientes anteriores se pesaron. El compuesto del Ejemplo 38, lactosa, celulosa cristalina, y almidón α -convertido parcialmente, son entonces
- 20 homogéneamente mezclados, y se agrega a la mezcla una solución acuosa de hidroxipropil celulosa (HPC). Se producen gránulos o gránulos finos por un método de granulación en húmedo. Los gránulos o gránulos finos son secados, de este

307

modo permitiendo preparar una medicina granular o una medicina granular fina.

[Tabla 8]

5 Ejemplo de formulación 7 Crema

	Compuesto del Ejemplo 43	0.5 g
	acetato de dl- α -Tocoferol	0.1 g
	Glicirrrretinato de estearilo	0.05 g
	Ácido esteárico	3 g
10	Alcohol superior	1 g
	Escualeno	10 g
	Miristato de octildodecilo	3 g
	Trimetilglicina	7 g
	Antiséptico	cantidad apropiada
15	Saponificador	cantidad apropiada

Los ingredientes anteriores se pesaron. El compuesto del Ejemplo 43 es entonces mezclado con otros ingredientes y disuelto. Se agrega una cantidad apropiada de agua purificada, de manera que el peso total alcanza 50 g, de este modo, permitiendo preparar una formulación en crema.

308

[Tabla 9]

Ejemplo de formulación 8		Supositorio
	Compuesto del Ejemplo 50	100 g
	Polietilenglicol 1500	180 g
5	Polietilenglicol 4000	720 g

El compuesto del Ejemplo 50 es suficientemente molido con un mortero para preparar un polvo fino. El polvo es entonces formado en un supositorio que tiene un peso de 1 g por un método de fusión.

[EJEMPLOS]

La presente invención será ahora descrita en más detalle usando ejemplos, pero la presente invención no está limitada a los ejemplos.

La medición del espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizó usando un JEOL JNM-LA300 FT-RMN (manufacturado por JEOL Ltd.) o un JEOL JNM-EX270 FT-RMN (manufacturado por JEOL Ltd.). El espectro de masas-cromatografía líquida (CL-EM) se realizó usando un sistema Waters FractionLynx MS (manufacturado por Waters Corporation). Se usó una columna SunFire (4.6 mm × 5 cm, 5 μm) (manufacturada por Waters Corporation). Se usaron

acetonitrilo y una solución acuosa de ácido acético al 0.05% como la fase móvil. El análisis se realizó bajo las siguientes condiciones de gradiente: acetonitrilo:0.05% solución de ácido acético acuoso = 1:9 (0 minutos), 9:1 (5 minutos), y 9:1 (7 minutos).

10

(EJEMPLO 1)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2,2-dimetil-4H-benzo
15 [1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 2-yodo-5-trifluorometilfenol

Una solución de tolueno (200.0 mL) de 3-trifluorometilfenol (16.6 g) se adicionó por goteo a una
20 suspensión de tolueno (300.0 mL) de hidruro de sodio (7.1 g) bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura por 30 minutos, y luego se adicionó yodo (26.0 g) a esta. La solución se agitó a temperatura

310

ambiente por 12 horas. Posteriormente, se adicionó ácido clorhídrico 3 N a la solución de modo que el pH de la solución se ajustó a 2. La solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y una solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El compuesto crudo del título (30.8 g) se obtuvo como aceite amarillo pálido.

10 <Etapa 2> Síntesis de 3-(5-metoxycarbonil-4-penten)oxi-4-yodo-trifluorometilbenceno

Carbonato de potasio (52.8 mg), éster metílico del ácido 6-bromo-2-hexenoico (57.5 mg), y 18-éter corona-6 (una cantidad catalítica) se adicionaron a una solución de N,N-dimetilformamida (10.0 mL) del compuesto (100.0 mg) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 1. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Se adicionó agua a la solución, y la solución luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y una solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El compuesto crudo del título (66.0 mg) se obtuvo como aceite incoloro.

311

<Etapa 3> Síntesis de (E)-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-iliden)acetato de metilo

Acetato de paladio (3.7 mg), trifenilfosfina (8.6 mg), y carbonato de plata (45.0 mg) se adicionaron a una solución de tetrahidrofurano (1.0 mL) del compuesto (65.0 mg) preparado la en <Etapa 2> del Ejemplo 1. La solución de reacción se sometió a reflujo bajo calentamiento por ocho horas en una corriente de nitrógeno. La solución de reacción se sometió a filtración en celite. Luego se adicionó agua a la solución, y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y una solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El compuesto del título (47.0 mg) se obtuvo como cristales incoloros.

<Etapa 4> Síntesis de ácido (E)-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-iliden)acético

Agua (1.0 mL) e hidróxido de litio (33.5 mg) se adicionaron a una solución de tetrahidrofurano (5.0 mL) del compuesto (160.0 mg) preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 1, y la solución de reacción luego se sometió a reflujo bajo

3/2

calentamiento por seis horas. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. La solución de reacción luego se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una
5 solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente luego se separó por destilación bajo presión reducida. Acetato de etilo se adicionó al residuo para solidificar el producto resultante. El
compuesto del título (120.0 mg) se obtuvo como cristales
10 incoloros.

<Etapa 5> Síntesis de 2,2-dimetil-6-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

Carbonato de sodio (2.75 g) y solución de
15 cloroformo (10.0 mL) de bromuro de 2-bromoisobutirilo (2.24 g) se adicionaron a una solución de cloroformo (40.0 mL) de 2-amino-4-nitrofenol (1.0 g) bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción
20 se filtró, y el solvente luego se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (50.0 mL), y carbonato de sodio (1.03 g) se adicionó a la solución, luego se agitó bajo calentamiento a

313

80 °C por 2 horas. La mezcla se dejó enfriar, luego se
adicionó agua a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato
de etilo. La capa orgánica se lavó solución salina saturada,
y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente
5 luego se separó por destilación bajo presión reducida. El
residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de
sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 a 70:30).
El compuesto del título (0.98 g) se obtuvo como un sólido
café pálido.

10

<Etapa 6> Síntesis de 6-amino-2,2-dimetil-4H-
benzo[1,4]oxazin-3-ona

Se adicionó 10% Pd-C (100 mg) a solución de
tetrahidrofurano:metanol=1:1 (50 mL) del compuesto (500.0 mg)
15 preparado en <Etapa 5> de Ejemplo 1, se agitó bajo atmósfera
de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La
mezcla de reacción se sometió a filtración en celite. El
solvente luego se separó por destilación bajo presión
reducida. N-Hexano y éter dietílico se adicionaron al residuo
20 para solidificar el producto resultante. El compuesto del
título (380.0 mg) se obtuvo como un sólido café pálido.

<Etapa 7> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

314

dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

Cloruro de oxalilo (0.07 mL) y N,N-dimetilformamida (una gota) se adicionaron a una solución de cloruro de metileno (5.0 mL) del compuesto (110.0 mg) preparado en <Etapa 4> de Ejemplo 1. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente luego se separó por destilación bajo presión reducida. Una solución de cloruro de metileno (5.0 mL) y piridina (0.1 mL) del compuesto preparado en <Etapa 6> de Ejemplo 1 se adicionó por goteo al residuo el cual se disolvió en cloruro de metileno (2.0 mL), y luego se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La solución de reacción se neutralizó con 1 N ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 a 50:50). El compuesto del título (100.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco.

(EJEMPLO 2)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2-metil-4H-benzo
[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 2-metil-6-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-
5 ona

El compuesto del título (28.0 g) se obtuvo como un
sólido blanco a partir de 2-amino-4-nitrofenol (20.0 g) y 2-
bromo-2-metilmalonato de dietilo (6.2 mL) por el mismo
proceso como aquel usado en <Etapa 5> de Ejemplo 1.

10

<Etapa 2> Síntesis de 6-amino-2-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-
ona

El compuesto del título (420.0 mg) se obtuvo como
un sólido café pálido del compuesto (500.0 mg) preparado en
15 <Etapa 1> de Ejemplo 2 por el mismo proceso como aquel usado
en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
20 dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2-metil-4H-benzo
[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

El compuesto del título (140.8 mg) se obtuvo como
un sólido blanco del compuesto (140.0 mg) preparado la en

316

<Etapa 2> del Ejemplo 2 por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

(EJEMPLO 3)

5 Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2-(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 2-(2-hidroxietil)-6-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

El compuesto del título (18.0 g) se obtuvo como un sólido café pálido a partir de 2-amino-4-nitrofenol (20.0 g) y α -bromo- γ -butirolactona (23.6 g) por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 5> de Ejemplo 1.

15

<Etapa 2> Síntesis de 6-amino-2-(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

El compuesto del título (2.5 g) se obtuvo como un sólido blanco del compuesto (3.0 g) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 3 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

312

dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2-(2-hidroxietil)-4H-benczo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

El compuesto del título (13.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco del compuesto (50.0 mg) preparado la en <Etapa 5 2> del Ejemplo 3 por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

(EJEMPLO 4)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2H-benczo[1,4]tiazin-3(4H)-on-6-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de éster etílico del ácido (2,4-dinitrofenil)tioacético

15 Ester etílico del ácido mercaptoacético (5.0 g) y trietilamina (5.3 mL) se adicionaron a una solución de tetrahidrofurano de 2,4-dinitrofluorobenceno (5.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. Agua con hielo se adicionó a la solución de reacción y se extrajo con acetato
20 de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y una solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

318

de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 a 50:50). El compuesto del título (5.0 g) se obtuvo como un sólido amarillo.

5 <Etapa 2> Síntesis de 6-amino-4-2H-benzo[1,4]tiazin-3(4H)-ona

Solución de acetato de etilo (20.0 mL) y ácido acético (20.0 mL) del compuesto (5.0 g) preparado de <Etapa 1> en ejemplo 4 se adicionó a agua (20.0 mL) y suspensión de ácido acético (1.0 mL) de polvo de hierro (13.0 g) y luego se
10 agitó bajo calentamiento a 80 °C por 4 horas. La mezcla se dejó enfriar. La mezcla se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua, solución de carbonato ácido de sodio acuoso y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.
15 El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Se adicionó éter dietílico al residuo para solidificar el producto resultante. El compuesto del título (2.1 g) se obtuvo como un sólido café pálido.

20

<Etapa 3>

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2H-
benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on-6-il)acetamida

3/9

El compuesto del título (440.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco amarillento pálido del compuesto (300.0 mg) preparado la en <Etapa 2> del Ejemplo 4 por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

(EJEMPLO 5)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(1-oxo-2H-benzo[1,4]tiazin-3(4H)-on-6-il)acetamida

Se adicionó ácido m-cloroperbenzoico (39.7 mg) a la solución de cloruro de metileno (5.0 mL) del compuesto (100.0 mg) preparado de <Etapa 3> en ejemplo 4, y la mezcla se agitó. Después del consumo del compuesto de partida, se adicionó solución de sulfito de sodio acuoso a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con solución de sulfito de sodio acuoso y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Se adicionó éter dietílico al residuo para solidificar el producto resultante. El compuesto del título (42.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco amarillento pálido.

300

(EJEMPLO 6)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(sulfazon-6-il)acetamida

5 Se adicionó ácido m-cloroperbenzoico (127.1 mg) a la solución de cloruro de metileno (5.0 mL) del compuesto (100.0 mg) preparado de <Etapa 3> en ejemplo 4, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó solución de sulfito de sodio acuoso a la mezcla, y la mezcla
10 se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con solución de sulfito de sodio acuoso y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Se adicionó éter dietílico al residuo para
15 solidificar el producto resultante. El compuesto del título (42.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco amarillento pálido.

(EJEMPLO 7)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida

<Etapa 1 > Síntesis de éster etílico del ácido 2,4-dinitroanilinoacético

321

Carbonato ácido de sodio (4.15 g) y clorhidrato de éster glicín etílico (3.79 g) se adicionaron a solución de etanol acuoso (100.0 mL) de 2,4-dinitroclorobenceno (5.0 g), se sometió a reflujo por 4.5 horas. La mezcla se dejó enfriar. Los solventes se separaron por destilación bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 a 85:15). El compuesto del título (3.2 g) se obtuvo como un sólido amarillo.

15 <Etapa 2> Síntesis de clorhidrato de 7-amino-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinona

El compuesto del título (260.0 mg) se obtuvo como un sólido café del compuesto (300.0 mg) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 7 por un proceso similar al proceso usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-

quinoxalinon-7-il)acetamida

312

El compuesto del título (25.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco del compuesto (50.0 mg) preparado en la <Etapa 2> de Ejemplo 7 por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

(EJEMPLO 8)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(4-metil-3,4-dihidro-2(1H)- quinoxalinon-7-il)acetamida

Se adicionó formalina (11.4 mg) a una solución acuosa (0.5 mL) de ácido sulfúrico (0.18 g) bajo enfriamiento con hielo. El compuesto (30.0 mg) preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 7 y solución de tetrahidrofurano de borohidruro de sodio (13.6 mg) se adicionaron por goteo a la mezcla a la misma temperatura y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 5 minutos. Se adicionó agua a la mezcla, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Se adicionó éter dietílico al residuo para solidificar el producto resultante. El compuesto del título (21.0 mg) se obtuvo como un sólido

blanco amarillento pálido.

303

5 (EJEMPLO 9)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-hidroximetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida

10 <Etapa 1> Síntesis de éster metílico del ácido 2,4-dinitroanilino-(2-hidroximetil)acético

El compuesto del título (1.0 g) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 2,4-dinitrofluorobenceno (1.0 g) y clorhidrato de éster (DL)-serin metílico (0.84 g) por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 1> de Ejemplo 7.

15

<Etapa 2> Síntesis de clorhidrato de 7-amino-3,4-dihidro-3-hidroximetil-2(1H)-quinoxalona

El compuesto del título (100.0 mg) se obtuvo como un sólido negro del compuesto (200.0 mg) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 9 por un proceso similar al proceso usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

324

dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-hidroxiometil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (5.0 mg) se obtuvo como un sólido café pálido del compuesto (110.0 mg) preparado la en
5 <Etapa 2> del Ejemplo 9 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

(EJEMPLO 10)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de éster N-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-alanin metílico

El compuesto del título (1.37 g) se obtuvo como un
15 sólido amarillo a partir de 2,4-dinitrofluorobenceno (1.0 g) y clorhidrato de éster 2-metil-alanin metílico (0.83 g) por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 1> de Ejemplo 7.

20 <Etapa 2> Síntesis de 7-amino-3,4-dihidro-3,3-dimetil-2(1H)-quinoxalona

El compuesto del título (470.0 mg) se obtuvo como un sólido café del compuesto (500.0 mg) preparado en <Etapa

325

1> de Ejemplo 10 por el mismo proceso como aquel usado en la
<Etapa 6> del Ejemplo 1.

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
5 dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,3-dimetil-3,4-
dihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (120.0 mg) se obtuvo como
un sólido amarillo pálido del compuesto (340.0 mg) preparado
la en <Etapa 2> del Ejemplo 10 por el mismo proceso como
10 aquel usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

(EJEMPLO 11)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,3-dimetil-4-metil-
15 3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (10.0 mg) se obtuvo como un
sólido blanco amarillento pálido del compuesto (32.0 mg)
preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 10 por el mismo proceso
como aquel usado en Ejemplo 8.

20

(EJEMPLO 12)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(1,4-dihidro-2H-3,1-

326

benzoxazin-2-on-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 7-nitro-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

Hidruro de sodio (0.9 g) y carbonildiimidazol (1.8 g) se adicionaron a una solución de tetrahidrofurano (50.0 mL) de alcohol 2-amino-4-nitrobencílico bajo enfriamiento con hielo, se sometió a reflujo por 6 horas. La mezcla se dejó enfriar. Se adicionó solución de cloruro de amonio saturado acuoso a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 a 50:50). El compuesto del título (1.2 g) se obtuvo como un sólido blanco.

<Etapa 2> Síntesis de 7-amino-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxadin-2-ona

El compuesto del título (39.3 mg) se obtuvo como un sólido blanco del compuesto (100.0 mg) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 12 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

307

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-on-7-il)acetamida

5 El compuesto del título (20.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco del compuesto (28.0 mg) preparado la en <Etapa 2> del Ejemplo 12 por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

10

(EJEMPLO 13)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-on-7-il)acetamida

15

<Etapa 1> Síntesis de 2-amino-4-nitrobencilamina

Complejo de borano-tetrahidrofurano (1.0 M solución de tetrahidrofurano) (2.2 mL) se adicionó a una solución de tetrahidrofurano (6.0 mL) de 2-amino-4-nitrobenzamida (100.0 mg), se sometió a reflujo por 2 horas. La mezcla se dejó enfriar. Luego se adicionó metanol a la mezcla y se neutralizó con 10% cloruro de hidrógeno en metanol. Los solventes se separaron por destilación bajo presión reducida.

20

308

Una solución de solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N se
adicionó al residuo y se extrajo con cloruro de metileno. La
capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó
sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por
5 destilación bajo presión reducida. El compuesto crudo del
título (92.1 mg) se obtuvo como un sólido naranja.

<Etapa 2> Síntesis de 7-nitro-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona

El compuesto del título (75.4 mg) se obtuvo como un
10 sólido amarillo del compuesto (80.0 mg) preparado en <Etapa
1> de Ejemplo 13 por un proceso similar al proceso usado en
<Etapa 1> de Ejemplo 12.

<Etapa 3> Síntesis de 7-amino-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona

15 El compuesto del título (44.8 mg) se obtuvo como un
sólido café pálido del compuesto (50.0 mg) preparado la en
<Etapa 2> del Ejemplo 13 por el mismo proceso como aquel
usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

20 <Etapa 4> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-1H-
quinazolin-2-on-7-il)acetamida

El compuesto del título (56.2 mg) se obtuvo como un

sólido blanco del compuesto (40.0 mg) preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 13 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

5 (EJEMPLO 14)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 2-amino-4-nitrobenzaldehído

10 Se adicionó dióxido de manganeso (1.0 g) a una solución de cloruro de metileno (30.0 mL) de alcohol 2-amino-4-nitrobencílico (500.0 mg), y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se sometió a filtración en celite. El solvente luego se separó por
15 destilación bajo presión reducida. El compuesto crudo del título (456.0 mg) se obtuvo como un sólido naranja rojizo.

<Etapa 2> Síntesis de 2-amino-4-nitro-N-metilbencilamina

Se adicionó metilamina (solución de metanol 10 M)
20 (0.6 mL) a una solución de metanol (1.0 mL) del compuesto (100.0 mg) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 14, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó borohidruro de sodio (22.7 mg) a la mezcla bajo

330

enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El solvente luego se separó por destilación bajo presión reducida. Se adicionó solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N a la mezcla, la mezcla se
5 extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente luego se separó por destilación bajo presión reducida. El compuesto del título (123.0 mg) se obtuvo como aceite café.

10

<Etapa 3> Síntesis de 3-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

El compuesto del título (40.0 mg) se obtuvo como un sólido amarillo del compuesto (110.0 mg) preparado la en

15 <Etapa 2> del Ejemplo 14 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 1> de Ejemplo 12.

<Etapa 4> Síntesis de 7-amino-3-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

20 El compuesto del título (34.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco del compuesto (50.0 mg) preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 14 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

331

<Etapa 5> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

5 El compuesto del título (52.5 mg) se obtuvo como un sólido blanco del compuesto (30.0 mg) preparado en <Etapa 4> de Ejemplo 14 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

10 (EJEMPLO 15)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(2-hidroxietil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 2-amino-4-nitro-N-(2-
15 hidroxietil)bencilamina

El compuesto del título (112.0 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 2-hidroxietilamina (72.1 µL) por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 2> de Ejemplo 14.

20

<Etapa 2> Síntesis de 2-amino-4-nitro-N-(2-terc-butildimetilsiloxietil)bencilamina

Cloruro de terc-butildimetilsililo (110.0 mg),

332

imidazol (96.7 mg) y 4-dimetilaminopiridina (5.8 mg) se
adicionaron a una solución de N,N-dimetilformamida (5.0 mL)
del compuesto (100.0 mg) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo
15, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la
5 noche. Se adicionó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo
con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución
salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio
anhidro. El solvente luego se separó por destilación bajo
presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de
10 columna de gel de sílice (eluido; cloruro de metileno:metanol
= 100:0 a 95:5). El compuesto del título (145.0 mg) se
obtuvo como amorfo amarillo.

<Etapa 3> Síntesis de 3-(2-terc-butildimetilsiloxietil)-7-
15 nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

El compuesto del título (252.0 mg) se obtuvo como
un sólido amarillo del compuesto (500.0 mg) preparado la en
<Etapa 2> del Ejemplo 15 por un proceso similar al proceso
usado en <Etapa 1> de Ejemplo 12.

20

<Etapa 4> Síntesis de 7-amino-3-(2-terc-
butildimetilsiloxietil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

El compuesto del título (191.0 mg) se obtuvo como

333

un sólido blanco del compuesto (190.0 mg) preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 15 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

5 <Etapa 5> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(2-terc-butildimetilsiloxietil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (174.0 mg) se obtuvo como
10 un sólido blanco del compuesto (180.0 mg) preparado en <Etapa 4> de Ejemplo 15 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

<Etapa 6> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(2-hidroxietil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (50.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de la desprotección del compuesto (100.0 mg) preparado en <Etapa 5> de Ejemplo 15 usando
20 catalizador ácido.

(EJEMPLO 16)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

334

dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(2-metoxietil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 2-amino-4-nitro-N-(2-metoxietil)bencilamina

El compuesto del título (391.0 mg) se obtuvo como un aceite amarillo a partir de 2-metoxietilamina (0.31 mL) por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 2> de Ejemplo 14.

10

<Etapa 2> Síntesis de 3-(2-metoxietil)-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

El compuesto del título (105.0 mg) se obtuvo como un sólido amarillo del compuesto (200.0 mg) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 16 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 1> de Ejemplo 12.

15

<Etapa 3> Síntesis de 7-amino-3-(2-metoxietil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

20

El compuesto del título (63.0 mg) se obtuvo como un sólido verde pálido del compuesto (86.0 mg) preparado la en <Etapa 2> del Ejemplo 16 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

335

<Etapa 4> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(2-etoxietil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

5 El compuesto del título (66.0 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido del compuesto (56.0 mg) preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 16 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

10 (EJEMPLO 17)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-2,2-dioxo-1H-2,1,3-benzotiazin-7-il)acetamida

15 <Etapa 1> Síntesis de 7-nitro-3,4-dihidro-2,2-dioxo-1H-2,1,3-benzotiadiazina

Se adicionó sulfamida (170.0 mg) a una solución de piridina (6.0 mL) del compuesto (100.0 mg) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 13, y la mezcla se sometió a reflujo por
20 6 horas. La mezcla se dejó enfriar. Luego se adicionó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente luego se

336
separó por destilación bajo presión reducida. El compuesto del título (120.0 mg) se obtuvo como sólido café.

<Etapa 2> Síntesis de 7-amino-3,4-dihidro-2,2-dioxo-1H-2,1,3-
5 benzotiadiazina

El compuesto del título (57.4 mg) se obtuvo como un sólido negro del compuesto (75.0 mg) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 17 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

10

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-2,2-dioxo-1H-2,1,3-benzotiadiazin-7-il)acetamida

El compuesto del título (61.0 mg) se obtuvo como un
15 sólido blanco del compuesto (50.0 mg) preparado la en <Etapa 2> del Ejemplo 17 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

(Ejemplo 18)

20 Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

El compuesto del título (53.8 mg) se obtuvo como un

33A

amorfo amarillo pálido a partir de 5-amino-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (60.0 mg) por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

5 (EJEMPLO 19)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(1-(2-hidroxietil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

10 <Etapa 1> Síntesis de 5-amino-1-(2-terc-butildimetilsiloxietil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

El compuesto del título (24.0 mg) se obtuvo como amorfo amarillo pálido a partir de 1-(2-terc-butildimetilsiloxietil)-5-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona
15 (40.0 mg) por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

<Etapa 2> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(1-(2-terc-butildimetilsiloxietil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida
20

El compuesto del título (27.0 mg) se obtuvo como un amorfo blanco a partir del compuesto crudo (24.0 mg)

338

preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 19 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(1-(2-hidroxietil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

El compuesto del título (10.0 mg) se obtuvo como un amorfo blanco a partir del compuesto crudo (27.0 mg) preparado en <Etapa 2> del Ejemplo 19 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 15.

10

(EJEMPLO 20)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-8-il)acetamida

15

<Etapa 1> Síntesis de éster etílico del ácido 2,6-dinitrofenoxiacético

El compuesto del título (150.0 mg) se obtuvo como un amorfo amarillo a partir de 2,6-dinitroclorobenceno (2.0 g) y éster etílico del ácido glicólico (1.12 mL) por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 1> de Ejemplo 7.

20

<Etapa 2> Síntesis de 8-amino-2H-1,4-benzoxadin-3(4H)-ona

El compuesto del título (43.0 mg) se obtuvo como un sólido amarillo del compuesto (150.0 mg) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 20 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

5 <Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-8-il)acetamida

El compuesto del título (50.0 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido del compuesto (43.0 mg) preparado la
10 en <Etapa 2> del Ejemplo 20 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

(EJEMPLO 21)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-5-il)acetamida
15

<Etapa 1> Síntesis de éster N-(2,6-dinitrofenil)-glicin etílico

20 El compuesto del título (180.0 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 2,6-dinitroclorobenceno (200.0 mg) y clorhidrato de éster glicin etílico (150.0 mg) por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 1> de Ejemplo 7.

<Etapa 2> Síntesis de clorhidrato de 5-amino-3,4-dihidro-2
(1H)-quinoxalinona

El compuesto del título (120.0 mg) se obtuvo como
5 un sólido café del compuesto (180.0 mg) preparado en <Etapa
1> de Ejemplo 21 por el mismo proceso como aquel usado en la
<Etapa 6> del Ejemplo 1.

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
10 dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-
quinoxalinon-5-il)acetamida

El compuesto del título (89.0 mg) se obtuvo como un
sólido amarillo pálido del compuesto (120.0 mg) preparado la
en <Etapa 2> del Ejemplo 21 por un proceso similar al proceso
15 usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

(EJEMPLO 22)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-4-metil-2
20 (1H)-quinoxalinon-5-il)acetamida

El compuesto del título (19.0 mg) se obtuvo como un
sólido amarillo pálido del compuesto (30.0 mg) preparado en
<Etapa 3> de Ejemplo 21 por el mismo proceso como aquel usado

3A1

en Ejemplo 8.

(EJEMPLO 23)

Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometilcroman-4-iliden)-N-(3,4-
5 dihidroquinolin-2(1H)-on-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de ácido 3-(3-trifluorometilfenoxi)propionico

10 Se adicionó hidruro de sodio (550.0 mg) a una
solución de N,N-dimetilformamida (20.0 mL) de 3-
hidroxibenzotrifluoruro (2.0 g), y la solución de reacción se
agitó a temperatura ambiente por una hora. Se adicionó β -
propiolactona (1.0 mL) a esta, y la solución se agitó a
15 temperatura ambiente por 2.5 horas. Luego se adicionó agua a
la solución, y el pH se ajustó a 2 con ácido clorhídrico 2 N.
La solución se extrajo con acetato de etilo. La capa
orgánica se lavó consecutivamente con agua y una solución
salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio
20 anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión
reducida, y luego se adicionó n-hexano al residuo para
realizar la cristalización. El compuesto del título (2.2 g)
se obtuvo como cristales incoloros.

<Etapa 2> Síntesis de 7-trifluorometilcroman-4-ona

El compuesto (4.7 g) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 23 se disolvió en ácido polifosfórico (100 g), y la
5 solución de reacción se agitó a una temperatura externa en el intervalo de 100°C a 120°C por una hora. La solución de reacción se vertió en agua con hielo y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio
10 anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 10:1). El compuesto del título (4.2 g) se obtuvo como cristales incoloros.

15

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometilcroman-4-iliden)acetato de etilo

Una solución de tetrahidrofurano (10 mL) de fosfonoacetato de trietilo (8.5 mL) se adicionó a una
20 suspensión de tetrahidrofurano (30.0 mL) de 60% hidruro de sodio (1.7 g) a una temperatura interna de 20°C o inferior, y la mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente por una hora. Una solución de tetrahidrofurano (10 mL) del

343

compuesto (4.2 g) preparado la en <Etapa 2> del Ejemplo 23 se
adicionó a la mezcla bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla
se luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El
solvente luego se separó por destilación bajo presión
5 reducida. El residuo se purificó por cromatografía de
columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo =
10:1). El compuesto del título (1.4 g) se obtuvo como
cristales incoloros.

10

<Etapa 4> Síntesis de ácido (E)-2-(7-trifluorometilcroman-4-
iliden)acético

El compuesto del título (0.35 g) se obtuvo como
15 cristales incoloros del compuesto (1.0 g) preparado en <Etapa
3> de Ejemplo 23 por el mismo proceso como aquel usado en
<Etapa 4> de Ejemplo 1.

<Etapa 5> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometilcroman-4-
20 iliden)-N-(3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-7-il)acetamida

El compuesto del título (175.8 mg) se obtuvo como
un sólido blanco amarillento pálido del compuesto (100.0 mg)
preparado en <Etapa 4> de Ejemplo 23 por el mismo proceso

como aquel usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

(EJEMPLO 24)

Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 2-hidroxi-4-trifluorometilacetofenona

Se adicionó metil litio (solución de éter dietílico 1.0 M, 98.0 mL) a una solución de tetrahidrofurano (60.0 mL) de ácido 4-trifluorometilsalicílico (6.0 g) bajo enfriamiento con hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por dos horas. Cloruro de trimetilsililo (37.0 mL) y ácido clorhídrico 1 N (100 mL) se adicionaron a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y una solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 a 95:5). El compuesto del título (5.86 g) se obtuvo como aceite amarillo pálido.

<Etapa 2> Síntesis de 7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-ona

Acetona (3.3 mL) y pirrolidina (3.7 mL) se adicionaron a una solución de metanol (140.0 mL) del
5 compuesto (5.71 g) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 24, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Una solución de ácido cítrico acuoso al 10% (50.0 mL) y agua (50.0 mL) se adicionaron al residuo, y la solución
10 resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y una solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El compuesto crudo del título (6.27 g) se obtuvo como aceite
15 naranja.

<Etapa 3> Síntesis de 4-hidroxi-4-vinil-7-trifluorometil-2,2-dimetilcromano

Se adicionó cloruro de vinil magnesio (38.0 mL) a
20 una solución de tetrahidrofurano (120.0 mL) del compuesto crudo (6.14 g) preparado la en <Etapa 2> del Ejemplo 24 bajo enfriamiento con hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por cinco horas. Se adicionó agua a la

solución de reacción, y la solución de reacción luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y una solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se
5 separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 a 90:10). El compuesto del título (2.35 g) se obtuvo como un aceite amarillo.

10

<Etapa 4> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)acetaldehído

Se adicionó dicromato de piridinio (5.22 g) a una solución de diclorometano (35.0 mL) del compuesto (1.89 g)
15 preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 24 y tamices moleculares 4A (10.0 g) bajo enfriamiento con hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por dos horas. Se adicionó éter dietílico a la solución de reacción, y la solución de reacción se sometió a filtración en celite. El
20 solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 a 90:10). El compuesto del título (440 mg) se obtuvo como un aceite

3AA

amarillo.

<Etapa 5> Síntesis de ácido (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)acético

5 Fosfato ácido de sodio (180 mg), 2-metil-2-butenol (0.63 mL), y agua (2.0 mL) se adicionaron a una solución de terc-butanol (8.0 mL) del compuesto (400 mg) preparado en <Etapa 4> de Ejemplo 24. Hipoclorito de sodio (400 mg) se adicionó a la solución de reacción bajo enfriamiento con
10 hielo, y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura por dos horas. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y una solución salina saturada y luego se secó sobre
15 sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El compuesto crudo del título (477 mg) se obtuvo como cristales incoloros.

<Etapa 6> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-7-il)acetamida
20

El compuesto del título (138.6 mg) se obtuvo como un sólido blanco amarillento pálido del compuesto (260.0 mg)

preparado en <Etapa 5> de Ejemplo 24 y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (100.0 mg) por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

5 (EJEMPLO 25)

Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(1-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (156.0 mg) se obtuvo como un amorfo amarillo pálido del compuesto (100.0 mg) preparado en <Etapa 5> de Ejemplo 24 y clorhidrato de 7-amino-1-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (150.0 mg) por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

15 (EJEMPLO 26)

Síntesis de (Z)-2-(6-trifluorometil-3,3-dimetil-4-oxa-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-7-il)acetamida

20 <Etapa 1> Síntesis de 6-trifluorometil-3,3-dimetil-4-oxa-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

2,2-Dimetoxipropano (24.0 mL) y ácido sulfúrico concentrado (2.0 mL) se adicionaron a una solución de

cloroformo (200 mL) de 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzamida (10.0 g), y la solución de reacción se sometió a reflujo bajo calentamiento por 3 horas. La solución de reacción se neutralizó con solución saturada de carbonato ácido de sodio acuoso y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y una solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Éter dietílico se adicionó al residuo y se colectó por filtración de la suspensión. El compuesto del título (9.52 g) se obtuvo como un sólido blanco.

<Etapa 2> Síntesis de 6-trifluorometil-3,3-dimetil-4-oxa-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-tione

El reactivo de Lawesson (7.85 g) se adicionó a una solución de tolueno (200 mL) del compuesto (9.52 g) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 26, y la solución de reacción se sometió a reflujo bajo calentamiento por una hora. La solución de reacción se dejó enfriar y luego se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 88:12 a 80:20). El compuesto del título (9.72 g) se obtuvo como un sólido amarillo.

<Etapa 3> Síntesis de 2-bromo-N-(3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona-7-il)acetamida

Se adicionó cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triadin-2-il)-4-metilmorfolinio (7.88 g) a una solución de metanol (190 mL) de 7-amino-3,4-dihidroquirolin-2(1H)-ona (3.08 g) y ácido bromoacético (3.17 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por una hora. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Se adicionó agua al residuo. El precipitado se colectó por filtración y se lavó con agua. Se adicionó etanol a la mezcla. Después de la remoción azeotrópica se adicionó agua, acetato de etilo al residuo y se colectó por filtración de la suspensión. El compuesto del título (4.98 g) se obtuvo como un sólido café pálido.

15

<Etapa 4> Síntesis de 2-(6-trifluorometil-3,3-dimetil-4-oxa-isoquinolin-1-iltio)-N-(3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-7-il)acetamida

Se adicionó carbonato de potasio (0.39 g) a una solución de N,N-dimetilformamida (20.0 mL) del compuesto (1.00 g) preparado la en <Etapa 2> del Ejemplo 26 y el compuesto (1.09 g) preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 26, luego se agitó bajo calentamiento a 80 °C por una hora. Se

20

adicionó agua a la mezcla, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y una solución salina saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente
5 luego se separó por destilación bajo presión reducida. Se adicionó éter dietílico al residuo y se colectó por filtración de la suspensión. El compuesto del título (1.58 g) se obtuvo como un sólido blanco pálido.

10 <Etapa 5>

Síntesis de (Z)-2-(6-trifluorometil-3,3-dimetil-4-oxa-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-7-il)acetamida

N,N-Diisopropiletilamina (1.50 mL) y

15 trifenilfosfina (1.36 g) se adicionaron al compuesto (0.80 g) preparado en <Etapa 4> de Ejemplo 26, y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas a 180 °C por una hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo =
20 50:50 a 0:100). El compuesto del título (0.22 g) se obtuvo como un amorfo amarillo.

(EJEMPLO 27)

Síntesis de (Z)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de éster terc-butílico del ácido 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico

Una solución de tetrahidrofurano (50 mL) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (11.0 g) se adicionó por goteo a una suspensión de tetrahidrofurano (50 mL) de ácido 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico (10.0 g), terc-butanol (92.8 mL) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0.24 g), y se agitó a temperatura ambiente por 64 horas. El precipitado se separó por filtración, y el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 a 95:5). El compuesto del título (8.18 g) se obtuvo como aceite incoloro.

20

<Etapa 2> Síntesis de 2-(2-(terc-butoxicarbonil)-5-trifluorometilfenoxi)etilcarbamato de terc-butilo

Se adicionó carbonato de cesio (11.4 g) a una

solución de N,N-dimetilformamida (50 mL) del compuesto (4.58 g) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 27 y bromuro de 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilo (4.70 g), y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80 °C por una hora. Se adicionó agua a la
5 mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y una solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El compuesto crudo del título (7.78 g) se obtuvo
10 como un aceite incoloro.

<Etapa 3> Síntesis de 8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

Se adicionó ácido trifluoroacético (50 mL) a una
15 mezcla del compuesto (3.54 g) preparado la en <Etapa 2> del Ejemplo 27 y anisol (0.95 mL), y se agitó a 50 °C por 30 minutos. El ácido trifluoroacético se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (175 mL). Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi
20 tris(dimetilamino)fosfonio (7.72 g) y diisopropiletilamina (4.68 mL) se adicionaron consecutivamente a la mezcla y se agitaron a temperatura ambiente por 3 horas. Se adicionó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato

de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y una solución salina saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente luego se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó por
5 cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 67:33 a 0:100). El compuesto del título (0.94 g) se obtuvo como amorfo incoloro.

<Etapa 4> Síntesis de 8-trifluorometil-3,4-
10 dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-tione

El compuesto del título (0.67 g) se obtuvo como un sólido blanco lechoso del compuesto (0.94 g) preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 27 por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 2> de Ejemplo 26.

15

<Etapa 5> Síntesis de 2-(8-trifluorometil-3,4-
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-iltio)-N-(3,4-
dihidroquinolin-2(1H)-on-7-il)acetamida

El compuesto del título (0.40 g) se obtuvo como un
20 sólido blanco del compuesto (0.24 g) preparado en <Etapa 4> de ejemplo 27 y el compuesto (0.29 g) en <Etapa 3> de Ejemplo 26 por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 4> de Ejemplo 26.

<Etapa 6> Síntesis de (Z)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidroquinolin-2(1H)-on-7-il)acetamida

5 El compuesto del título (80 mg) se obtuvo como un sólido blanco lechoso del compuesto (0.20 g) preparado en <Etapa 5> de Ejemplo 27 por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 5> de Ejemplo 26.

10 (EJEMPLO 28)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-hidroximetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon -7-il)acetamida

15 <Etapa 1> Síntesis de éster metílico del ácido α -hidroximetilbencenopropanoico

Se adicionó hexametildisilazida de litio (1.0 M, solución de tetrahidrofurano) (53.0 mL) por goteo a una solución de tetrahidrofurano (100.0 mL) de éster metílico del
20 ácido β -hidroxipropanoico (2.50 g) a -50 °C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 30 minutos. Se adicionó bromuro de bencilo (2.86 mL) a la mezcla. La mezcla se agitó a -20 °C por una hora. Solución de cloruro de amonio

saturado acuoso se adicionó a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión
5 reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 a 50:50). El compuesto del título (2.0 g) se obtuvo como aceite incoloro.

<Etapa 2> Síntesis de éster metílico del ácido α -
10 nitrooximetil-2,4-dinitrobencenopropanoico

Un ácido mezclado de ácido nítrico humeante (0.5 mL) y ácido sulfúrico concentrado (1.0 mL) se adicionó por goteo a una solución de ácido sulfúrico concentrado (1.5 mL) del compuesto (0.4 g) preparado en <Etapa1> de Ejemplo 28
15 bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por una hora. Se adicionó hielo a la mezcla y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El
20 solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El compuesto crudo del título (0.3 g) se obtuvo como aceite incoloro.

<Etapa 3> Síntesis de 7-amino-3-hidroximetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon

El compuesto del título (125.0 mg) se obtuvo como un sólido café pálido del compuesto (0.4 g) preparado la en
5 <Etapa 2> del Ejemplo 28 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

<Etapa 4> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-hidroximetil-3,4-
10 dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (54.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco amarillento pálido del compuesto (120.0 mg) preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 28 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

15

(EJEMPLO 29)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon -7-il)acetamida

20

<Etapa 1> Síntesis de ácido α,α -dimetil-2,4-dinitrobenzenopropánico

El compuesto del título (350.0 mg) se obtuvo como

un sólido amarillo pálido a partir de ácido 2,2-dimetil-3-fenilpropanoico (290.0 mg) por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 2> de Ejemplo 28.

5 <Etapa 2> Síntesis de éster etílico del ácido α,α -dimetil-2,4-dinitrobenzenopropanoico

Se adicionó ácido sulfúrico concentrado (3.0 mL) por goteo a una solución de etanol (50.0 mL) del compuesto (350.0 mg) preparado la en <Etapa 2> del Ejemplo 29 bajo
10 enfriamiento con hielo, y la mezcla se sometió a reflujo por 18 horas. La mezcla se dejó enfriar. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Ice se adicionó al residuo y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y
15 solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 a 90:10). El compuesto del título (330.0 mg) se obtuvo como
20 aceite incoloro.

<Etapa 3> Síntesis de 7-amino-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

El compuesto del título (120.0 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido del compuesto (330.0 mg) preparado la en <Etapa 2> del Ejemplo 29 por un proceso similar al proceso usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

5

<Etapa 4> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (65.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco amarillento pálido del compuesto (41.9 mg) preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 29 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

15 (EJEMPLO 30)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(4-morfolinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 3-(2,4-dinitrofenil)-2-propanoato de etilo

Se adicionó (trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (46.6 g) a una solución de tolueno (300.0 mL) de 2,4-dinitrobenzaldehído (25.0 g), y la mezcla de reacción se

sometió a reflujo bajo calentamiento por dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Se adicionó éter dietílico al residuo, y luego el óxido de 5 trifenilfosfina formado se separó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 ~ 80:20). El compuesto del título (26.0 g) se obtuvo como un sólido amarillo.

10

<Etapa 2> Síntesis de 3-(2,4-dinitrofenil)-2-(4-morfolinil)propanoato de etilo

Morfolina (1.0 g) y perclorato de litio (0.8 g) se adicionaron a una solución de tetrahidrofurano (10.0 mL) del 15 compuesto (2.0 g) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 30, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por dos días. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 ~ 80:20). 20 El compuesto del título (2.2 g) se obtuvo como un aceite amarillo.

<Etapa 3> Síntesis de 7-amino-3-(4-morfolinil)-3,4-dihidro-

2(1H)-quinolinona

El compuesto del título (800.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco amarillo pálido del compuesto (2.15 g) preparado la en <Etapa 2> del Ejemplo 30 por el mismo proceso
5 como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

<Etapa 4> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(4-morfolinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetoamida

10 El compuesto del título (190.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco amarillo pálido del compuesto (100.0 mg) preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 30 por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

15

(EJEMPLO 31)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(1-piperidinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida
20

El compuesto del título (116.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco amarillo pálido a partir de 7-amino-3-(1-

piperidinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (100.0 mg)

preparada en el mismo proceso como aquel usado en el ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

5

(EJEMPLO 32)

Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(4-metil-1-piperazinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

10 El compuesto del título (176.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco amarillo pálido a partir de 7-amino-3,4-dihidro-3-(4-metil-1-piperazinil)-2(1H)-quinolinona (140.0 mg) preparada en el mismo proceso como aquel usado en ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de
15 Ejemplo 1.

20 (EJEMPLO 33)

Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3-(4-morfolinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (46.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco amarillo pálido del compuesto (100.0 mg) preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 30 por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

5

(EJEMPLO 34, 35)

Resolución óptica de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(4-morfolinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

10

La resolución óptica del compuesto (20 mg) obtenido en ejemplo 30 se realizó por cromatografía preparativa (columna; CIRALPAK AS (2.0 cm x 25.0 cm) manufacturada por Daicel Chemical Industries Ltd., eluido; n-hexano:etanol = 50:50, velocidad de flujo; 15.0 mL/min, UV; 254 nm). Por

15 consiguiente, los enantiómeros del compuesto del título se obtuvieron como una primera fracción (5.5 mg, sólido blanco, 99.8% ee, tiempo de retención: 6.4 minutos; Ejemplo 34) y una segunda fracción (3.3 mg, sólido blanco, 97.9% ee, tiempo de retención: 7.8 minutos; Ejemplo 35).

20

(EJEMPLO 36)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-oxo-1,2,3,4-

tetrahidroquinolin-5-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de etil 3-(2,6-dinitrofenil)-2-oxopropanoato de etilo

5 Oxalato de dietilo (48.2 g) y etóxido de sodio (11.2 g) se adicionaron a una solución de etanol (300.0 mL) de 2,6-dinitrotolueno (30.0 g), y la mezcla se agitó a 40 °C por cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se adicionó ácido clorhídrico 1 N a la
10 mezcla, y el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. La solución acuosa residual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó
15 por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 80:20 ~ 70:30). El compuesto del título (31.1 g) se obtuvo como un sólido rojo pálido.

<Etapa 2> Síntesis de 3-(2,6-dinitrofenil)-2,2-dietoxipropanoato de etilo
20

Un complejo de trietilortoformiato (9.6 mL) y éter trifluoroboran dietílico (2.4 mL) se adicionó a una solución de etanol (16.2 mL) del compuesto (5.4 g) preparado en <Etapa

1> de Ejemplo 36, y la mezcla se sometió a reflujo bajo calentamiento por tres días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se adicionó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla se
5 lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 ~ 50:50). El compuesto del
10 título (1.45 g) se obtuvo como un sólido amarillo.

<Etapa 3> Síntesis de 5-amino-3,3-dietoxi-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

El compuesto del título (220.0 mg) se obtuvo como
15 un sólido amarillo del compuesto (1.4 g) preparado la en <Etapa 2> del Ejemplo 36 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

<Etapa 4> Síntesis de 5-amino-3,3-dietoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina
20

Se adicionó hidruro de litio aluminio (140.0 mg) a la solución de tetrahydrofurano (4.0 mL) del compuesto (180.0 mg) preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 36, y la mezcla se

sometió a reflujo bajo calentamiento por treinta minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se adicionaron agua e hidróxido de sodio 1 N a la mezcla, y se diluyeron con tetrahidrofurano. La materia insoluble se separó por filtración usando Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 ~ 70:30). El compuesto del título (214.4 mg) se obtuvo como un sólido café pálido.

10

<Etapa 5> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,3-dietoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)acetamida

El compuesto del título (300.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco del compuesto (150.0 mg) preparado en <Etapa 4> de Ejemplo 36 por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

<Etapa 6> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)acetamida

El compuesto del título (24.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco del compuesto (50.0 mg) preparado en <Etapa 5>

de Ejemplo 36 por el mismo proceso como aquel usado en la
<Etapa 6> del Ejemplo 15.

(EJEMPLO 37)

5 Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(8-(3-hidroxi-propoxi)-
3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 8-hidroxi-5-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-
10 quinolinona

El compuesto del título (5.5 g) se obtuvo como un
sólido naranja a partir de 3,4-dihidro-8-hidroxi-2(1H)-
quinolinona (5.0 g) preparada por un proceso similar al
proceso usado en <Etapa 2> de Ejemplo 28.

15

<Etapa 2> Síntesis de 8-(3-terc-butildimetilsiloxipropoxi)-5-
nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

Carbonato de potasio (220.0 mg) y 3-bromo-1-terc-
butildimetilsiloxipropano (350.0 mg) se adicionaron a una
20 solución de N,N-dimetilformamida (4.0 mL) del compuesto
(300.0 mg) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 37, y la mezcla
se agitó a 100 °C por una hora. La mezcla de reacción se
enfrió a temperatura ambiente. Se adicionó agua a la mezcla

de reacción, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó agua, carbonato ácido de sodio saturado y una solución salina saturada, consecutivamente. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el
5 solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 80:20 ~ 70:30). El compuesto del título (214.4 mg) se obtuvo como un sólido café.

10

<Etapa 3> Síntesis de 5-amino-8-(3-terc-butildimetilsiloxipropoxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

El compuesto del título (150.8 mg) se obtuvo como un aceite café del compuesto (210.0 mg) preparado la en
15 <Etapa 2> del Ejemplo 37 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

<Etapa 4> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(8-(3-terc-butildimetilsiloxipropoxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida
20

El compuesto del título (126.1 mg) se obtuvo como un aceite café del compuesto (130.0 mg) preparado en <Etapa

3> de Ejemplo 37 por el mismo proceso como aquel usado en
<Etapa 7> de Ejemplo 1.

5 <Etapa 5> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(8-(3-hidroxipropoxi)-
3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

El compuesto del título (86.8 mg) se obtuvo como un
sólido blanco del compuesto (120.0 mg) preparado en <Etapa 4>
10 de Ejemplo 37 por el mismo proceso como aquel usado en la
<Etapa 6> del Ejemplo 15.

(EJEMPLO 38)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
15 dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-bencil-3,4-dihidro-
2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 2-amino-4-nitro-N-(bencil)-bencilamina

El compuesto del título (2.2 g) se obtuvo como un
20 aceite amarillo del compuesto (1.5 g) preparado en <Etapa 1>
de Ejemplo 14 y bencilamina (1.1 mL) por el mismo proceso
como aquel usado en <Etapa 2> de Ejemplo 14.

<Etapa 2> Síntesis de 3-bencil-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

El compuesto del título (711.0 mg) se obtuvo como un sólido amarillo del compuesto (1.0 g) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 38 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 1> de Ejemplo 12.

<Etapa 3> Síntesis de 7-amino-3-bencil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

El compuesto del título (57.3 mg) se obtuvo como un sólido blanco del compuesto (60.0 mg) preparado la en <Etapa 2> del Ejemplo 38 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

<Etapa 4> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-bencil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (67.0 mg) se obtuvo como un sólido verde pálido del compuesto (50.0 mg) preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 38 por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

(EJEMPLO 39)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-bencil-1-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

5 <Etapa 1> Síntesis de 3-bencil-1-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

Hidruro de sodio (10.2 mg) y yoduro de metilo (53.2 µL) se adicionaron a una solución de N,N-dimetilformamida (2.0 mL) del compuesto (100.0 mg) preparado la en <Etapa 2>
10 del Ejemplo 38, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por dos horas. Se adicionó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo
15 presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 ~ 80:20). El compuesto del título (42.0 mg) se obtuvo como un amorfo amarillo.

20 <Etapa 2> Síntesis de 7-amino-3-bencil-1-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

El compuesto del título (37.0 mg) se obtuvo como un amorfo amarillo pálido del compuesto (42.0 mg) preparado en

<Etapa 1> de Ejemplo 39 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-bencil-1-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (22.0 mg) se obtuvo como un amorfo amarillo pálido del compuesto (38.0 mg) preparado la en <Etapa 2> del Ejemplo 39 por el mismo proceso como aquel
10 usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

(EJEMPLO 40)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-hidroximetil-3-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida
15

<Etapa 1> Síntesis de éster etílico de N-(2,4-dinitrofenil)- α -metil-O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)serina

El compuesto del título (15.2 g) se obtuvo como un aceite amarillo a partir de 2,4-dinitrofluorobenceno (4.7 mL)
20 y éster estílico de (DL)-O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)serina por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 1> de Ejemplo 7.

<Etapa 2> Síntesis de 7-amino-3-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-il)oximetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinona

El compuesto del título (300.0 mg) se obtuvo como un sólido café del compuesto (1.0 g) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 40 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-il)oximetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (320.0 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido del compuesto (210.0 mg) preparado la en <Etapa 2> del Ejemplo 40 por el mismo proceso como aquel usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

<Etapa 4> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-hidroximetil-3-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (260.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco amarillo pálido del compuesto (320.0 mg) preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 40 por un proceso similar al proceso usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 15.

(EJEMPLO 41)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-hidroximetil-3,4-dimetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinoxalinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (23.0 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido del compuesto (50.0 mg) preparado en <Etapa 4> de Ejemplo 40 por un proceso similar al proceso usado en Ejemplo 8.

10

(EJEMPLO 42)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(N,N-dimetilamino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (79.5 mg) se obtuvo como un sólido café pálido a partir de 7-amino-3-(N,N-dimetilamino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (100.0 mg) preparada en el mismo proceso como aquel usado en ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

20

(EJEMPLO 43)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(N,N-dietiloamino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (10.5 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 7-amino-3-(N,N-dietiloamino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (60.0 mg) preparada en el mismo proceso como aquel usado en ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

10

(EJEMPLO 44)

15 Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5-(2H)-iliden)-N-(3-(N,N-bis(2-metoxietil)amino))-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (37.5 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 7-amino-3-(N,N-bis(2-metoxietil)amino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (100.0 mg) preparada en el mismo proceso como aquel usado en ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de

20

Ejemplo 1.

(EJEMPLO 45)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5-(2H)-iliden)-N-(3-(N-metil-N-(2-metoxietil)amino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (48.4 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 7-amino-3-(N-metil-N-(2-metoxietil)amino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (100.0 mg) preparada en el mismo proceso como aquel usado en ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

15 (EJEMPLO 46)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5-(2H)-iliden)-N-(3-(pirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (66.7 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 7-amino-3-(pirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (70.0 mg) preparada en el mismo proceso como aquel usado en ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

37

(EJEMPLO 47)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-((3S)-fluoro
5 pirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (56.1 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 7-amino-3-((3S)-fluoropirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (100.0 mg) preparada en el mismo proceso como aquel usado en ejemplo 30 por un proceso
10 similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

15 (EJEMPLO 48)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-((3S)-
hidroxipirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

20 El compuesto del título (43.5 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 7-amino-3-((3S)-terc-butildimetilsiloxipirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (180.0 mg) preparada en el mismo proceso como

aquel usado en ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

(EJEMPLO 49)

5 Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-((2S)-hidroximetilpirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (12.5 mg) se obtuvo como un
10 sólido blanco a partir de 7-amino-3-((2S)-terc-butildimetilsiloximetilpirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (100.0 mg) preparada en el mismo proceso como aquel usado en ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

15

(EJEMPLO 50)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-((2S)-
20 metoximetilpirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (39.9 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 7-amino-3-((2S)-

metoximetilpirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

(100.0 mg) preparada en el mismo proceso como aquel usado en ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

5

(EJEMPLO 51)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(N-metil-N-ciclohexilamino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

10 El compuesto del título (8.3 mg) se obtuvo como un amorfo amarillo pálido a partir de 7-amino-3-(N-metil-N-ciclohexilamino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (68.0 mg) preparada en el mismo proceso como aquel usado en ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de
15 Ejemplo 1.

(EJEMPLO 52)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(1-piperazinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (4.3 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 7-amino-3-(1-

etoxicarbonil-4-piperazinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (120.0 mg) preparada en el mismo proceso como aquel usado en ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

5

(EJEMPLO 53)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-([1,4]oxazepan-4-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

10

El compuesto del título (62.9 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 7-amino-3-([1,4]oxazepan-4-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (100.0 mg) preparada en el mismo proceso como aquel usado en ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

15

(EJEMPLO 54)

20 Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(4-tiomorfolinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (260.4 mg) se obtuvo como

un sólido blanco a partir de 7-amino-3-(4-tiomorfolinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (200.0 mg) preparada en el mismo proceso como aquel usado en ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

5

(EJEMPLO 55)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(4-metoxi-1-piperidinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

10 El compuesto del título (207.5 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 7-amino-3-(4-metoxi-1-piperidinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (150.0 mg) preparada en el mismo proceso como aquel usado en ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de
15 Ejemplo 1.

20

(EJEMPLO 56)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-((3S)-

282

metoxipirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (158.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 7-amino-3-((3S)-5 metoxipirrolidin-1-il))-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (130.0 mg) preparada en el mismo proceso como aquel usado en ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

10 (EJEMPLO 57)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(N-metil-N-(4-tetrahidropiranyl)amino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

15 El compuesto del título (17.5 mg) se obtuvo como un sólido café a partir de 7-amino-3-(4-(N-metil-N-(4-tetrahidropiranyl)amino)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (14.5 mg) preparada en el mismo proceso como aquel usado en ejemplo 30 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de
20 Ejemplo 1.

(EJEMPLO 58)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(4-morfolinil)-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

5 <Etapa 1> Síntesis de 7-amino-3-(4-morfolinil)-2(1H)-quinolinona

Se adicionó 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (36.7 mg) a una solución de acetonitrilo (2.0 mL) del compuesto (40.0 mg) preparado en <Etapa 3> de Ejemplo 30, y
10 la mezcla se sometió a reflujo por diez minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (eluido; acetato de etilo:metanol = 100:0 ~ 90:10). El
15 compuesto del título (6.0 mg) se obtuvo como un sólido café pálido.

<Etapa 2> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(4-morfolinil)-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida
20

El compuesto del título (2.6 mg) se obtuvo como un amorfo amarillo del compuesto (6.0 mg) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 58 por un proceso similar al proceso usado en

<Etapa 7> de Ejemplo 1.

(EJEMPLO 59)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-
5 (1H)-2,1-benzotiazin-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 7-amino-2,2-dioxi-3,4-dihidro-(1H)-2,1-benzotiazina

El compuesto del título (130.4 mg) se obtuvo como
10 un sólido naranja a partir de cloruro de 2,4-dinitrobenzenetansulfonilo (510.0 mg) sintetizado de conformidad con el proceso descrito en el panfleto de Publicación de PCT No. 97/044345 preparado en un proceso similar al proceso usado en <Etapa 2> de Ejemplo 4.

15

<Etapa 2> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2,2-dioxi-3,4-dihidro-(1H)-2,1-benzotiazin-7-il)acetamida

El compuesto del título (36.4 mg) se obtuvo como un
20 amorfo amarillo pálido del compuesto (72.8 mg) preparado en <Etapa 1> de Ejemplo 59 por un proceso similar al proceso usado en <Etapa 7> de Ejemplo 1.

385

(EJEMPLO 60)

5 Síntesis de (E)-2-(2,2-dietil-7-trifluorometil-croma-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolin-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 2,2-dietil-7-trifluorometilcroman-4-ona

El compuesto del título (25.7 g) se obtuvo como un
10 aceite amarillo a partir del compuesto (44.5 g) preparado en la <Etapa 1> del Ejemplo 24 y 3-pentanona (36.6 ml) por uno similar al proceso usado en la <Etapa 2> del Ejemplo 24.

<Etapa 2> Síntesis de éster etílico del ácido 2-(2,2-dietil-
15 4-hidroxi-7-trifluorometilcroman-4-il)acético

Se agregó n-Butillitio (1.59 M, solución de n-hexano, 128.0 ml) a una solución de tetrahidrofurano (500.0 ml) de diisopropilamina (30.0 ml) a una temperatura externa de -78 °C, y la mezcla se agitó a la misma
20 temperatura por 30 minutos. Acetato de etilo (21.0 ml) se agregó a la mezcla, y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 30 minutos. Una solución de tetrahidrofurano (500.0 ml) del compuesto (29.2 g) preparado en la <Etapa 1>

del Ejemplo 60 se agregó por goteo a la mezcla a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 20 minutos y temperatura ambiente por 90 minutos. Se agregó agua a la mezcla bajo enfriamiento en hielo. La mezcla se
5 extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. El compuesto crudo del título (36.3 g) se obtuvo como un sólido blanco.

10

<Etapa 3> Síntesis de ácido 2-(2,2-dietil-4-hidroxil-7-trifluorometilcroman-4-il)acético

El compuesto del título (31.1 g) se obtuvo como un aceite amarillo a partir del compuesto crudo (36.0 g)
15 preparado en la <Etapa 2> del Ejemplo 60 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 4> del Ejemplo 1.

<Etapa 4> Síntesis de ácido (E)-2-(2,2-dietil-7-trifluorometilcroman-4-iliden)acético

20 Ácido sulfúrico concentrado (24.9 ml) se agregó a una solución de tolueno (1.5 L) solución del compuesto (31.1 g) preparado en la <Etapa 3> del Ejemplo 60, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Se agregó agua a la

387

mezcla bajo enfriamiento en hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión
5 reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = 100:0 a 25:75). El compuesto del título (9.1 g) se obtuvo como un sólido blanco.

10 <Etapa 5> Síntesis de (E)-2-(2,2-dietil-7-trifluorometilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (165 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto (100.0 mg) preparado en
15 la <Etapa 4> del Ejemplo 60 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 61)

Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-
20 ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (38.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir de ácido (E)-2-(7-trifluorometil-

espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)acético (75.5 mg)
preparado por la forma descrita en el panfleto de Publicación
de PCT No. 07/010383 por uno similar al proceso usado en la
<Etapa 7> del Ejemplo 1.

5

(EJEMPLO 62)

Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-
10 bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-
quinolinon-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 7-trifluorometil-2,2-
bis(metoximetil)croman-4-ona

El compuesto del título (2.2 g) se obtuvo como un
15 aceite marrón a partir del compuesto (1.5 g) preparado en la
<Etapa 1> del Ejemplo 24 y 1,3-dimetoxiacetona (950.0 mg) por
uno similar al proceso usado en la <Etapa 2> del Ejemplo 24.

<Etapa 2> Síntesis de éster etílico del ácido 2-(2,2-
20 bis(metoximetil)-4-hidroxil-7-trifluorometilcroman-4-
il)acético

El compuesto del título (1.65 g) se obtuvo como un
aceite marrón a partir del compuesto (2.2 g) preparado en la

<Etapa 1> del Ejemplo 62 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 2> del Ejemplo 60.

<Etapa 3> Síntesis de ácido 2-(2,2-bis(metoximetil)-4-hidroxi-7-trifluorometilcroman-4-il)acético

El compuesto del título (1.28 g) se obtuvo como un aceite marrón a partir del compuesto (1.5 g) preparado en la <Etapa 2> del Ejemplo 62 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 4> del Ejemplo 1.

10

<Etapa 4> Síntesis de ácido (E)-2-(2,2-bis(metoximetil)-7-trifluorometilcroman-4-iliden)acético

El compuesto del título (365.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto (1.1 g) preparado en la <Etapa 3> del Ejemplo 62 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 4> del Ejemplo 60.

<Etapa 5> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

20

El compuesto del título (17.5 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto (60.0 mg) preparado en la <Etapa 4> del Ejemplo 62 por uno similar al

390

proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 63)

Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-N-
5 metilazetidina]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 1'-(terc-butoxicarbonil)-7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-azetidina]-4-ona

El compuesto del título (9.0 g) se obtuvo como un
10 sólido amarillo a partir del compuesto (5.8 g) preparado en la <Etapa 1> del Ejemplo 24 y terc-butoxicarbonil-3-oxoazetidina (5.35 g) por uno similar al proceso usado en la <Etapa 2> del Ejemplo 24.

15 <Etapa 2> Síntesis de éster terc-butílico del ácido (E)-2-(1'-(terc-butoxicarbonil)-7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-azetidina]-4-iliden)acético

El compuesto del título (3.79 g) se obtuvo como un
aceite amarillo a partir del compuesto (14.8 g) preparado en
20 la <Etapa 1> del Ejemplo 63 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 3> del Ejemplo 23.

<Etapa 3> Síntesis de ácido (E)-2-(1'-(terc-butoxicarbonil)-

7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-azetidina]-4-iliden)acético

El compuesto del título (1.98 g) se obtuvo como un sólido naranja pálido a partir del compuesto (4.1 g) preparado en la <Etapa 2> del Ejemplo 63 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 4> del Ejemplo 1.

<Etapa 4> Síntesis de ((E)-2-(1'-(terc-butoxicarbonil)-7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-azetidina]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

El compuesto del título (19.3 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir del compuesto (50.0 mg) preparado en la <Etapa 3> del Ejemplo 63 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

<Etapa 5> Síntesis de (E)-2-(1'-(terc-butoxicarbonil)-7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-azetidina]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

Cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (5.0 ml) se agregó a una solución de 1,4-dioxano (5.0 ml) del compuesto (270.0 mg) preparado en la <Etapa 4> del Ejemplo 63, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 4N a la mezcla.

La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente entonces se destiló bajo presión reducida. Se agregó metanol al residuo para solidificar el producto resultante. El compuesto del título (121.0 mg) se obtuvo como un sólido amarillo.

<Etapa 6> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-N-metilazetidina]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

Solución de formalina al 36% (11.2 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (28.7 mg) se agregaron a una mezcla de 1,2-dicloroetano (10.0 ml) y N,N-dimetilformamida (10.0 ml) del compuesto (40.0 mg) preparado en la <Etapa 5> del Ejemplo 63, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó A esta una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la solución de reacción entonces se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. Se agregaron n-Hexano y éter dietílico al residuo para solidificar el producto resultante. El compuesto del título

293

(33.1 mg) se obtuvo como un sólido blanco.

(EJEMPLO 64)

Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-1-
5 benzotiopiran-4-iliden)-N-((3-(4-morfolinil)-3,4-dihidro-
2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxí-7-
trifluorometiltiocroman-4-il)acético

El compuesto del título (150.0 mg) se obtuvo como
10 un aceite amarillo oscuro a partir de 7-trifluorometil-
tiocroman-4-on (250.0 mg) preparado por la forma descrita en
Experienta (30(5), 452-455, 1974.) por uno similar al proceso
usado en la <Etapa 2> del Ejemplo 60.

15

<Etapa 2> Síntesis de ácido 2-(4-hidroxí-7-
trifluorometiltiocroman-4-il)acético

El compuesto del título (139.0 mg) se obtuvo como
20 un sólido naranja a partir del compuesto (150.0 mg) preparado
en la <Etapa 1> del Ejemplo 64 por el mismo proceso como
aquel usado en la <Etapa 4> del Ejemplo 1.

<Etapa 3> Síntesis de ácido (E)-2-(7-trifluorometiltiocroman-4-iliden)acético

El compuesto del título (20.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto (139.0 mg) preparado en la <Etapa 2> del Ejemplo 64 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 4> del Ejemplo 60.

<Etapa 4> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-4-iliden)-N-((4-(4-morfolinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (29.0 mg) se obtuvo como un sólido naranja pálido a partir del compuesto (27.7 mg) preparado en la <Etapa 3> del Ejemplo 64 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

15

(EJEMPLO 65)

Síntesis de (Z)-2-(6-trifluorometil-3,3-dimetil-4-oxa-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H))-N-(3-(4-morfolinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (6.8 mg) se obtuvo como un

395

sólido amarillo pálido a partir del compuesto (0.15 g) preparado en la <Etapa 3> del Ejemplo 30 por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 26.

5 (EJEMPLO 66)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[c]oxepin-5(1H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

El compuesto del título (99.8 mg) se obtuvo como un
10 sólido amarillo pálido a partir de ácido (E)-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[c]oxepin-5(1H)-iliden)acético (117 mg) preparado por la forma descrita en el panfleto de Publicación de PCT No. 07/010383 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

15 Los compuestos descritos abajo, fueron preparados a partir de una arilamina conocida representada por la fórmula (IX) descrita anteriormente, y un ácido carboxílico [fórmula (VIII) descrito posteriormente] usado en los Ejemplos descritos anteriormente, por uno similar al proceso usado en
20 la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 67) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-2(1H)quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 68) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(1,4-dihidro-3(2H)-isoquinolinon-6-il)acetamida

5 (EJEMPLO 69) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(1,4-dihidro-3(2H)-isoquinolinon-6-il)acetamida

(EJEMPLO 70) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

10 (EJEMPLO 71) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

(EJEMPLO 72) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

15 (EJEMPLO 73) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(2-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

20 (EJEMPLO 74) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(2-(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

(EJEMPLO 75) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-

PATENTE
DE

INVENCIÓN

09-760006

T 3/3

2 6006/09 397
T 3

2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(2,2-dimetil-4H-

benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

(EJEMPLO 76) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-

2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(2-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-

5 on-6-il)acetamida

(EJEMPLO 77) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-

2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(2-(2-hidroxietil)-4H-

benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

(EJEMPLO 78) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

10 dietilcroman-4-iliden)-N-(4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-

il)acetamida

(EJEMPLO 79) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

dietilcroman-4-iliden)-N-(2-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-

il)acetamida

15 (EJEMPLO 80) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

dietilcroman-4-iliden)-N-(4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-

il)acetamida

(EJEMPLO 81) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

dietilcroman-4-iliden)-N-(2,4-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-

20 on-6-il)acetamida

(EJEMPLO 82) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

dietilcroman-4-iliden)-N-(2,2,4-trimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-

3-on-6-il)acetamida

3918

(EJEMPLO 83) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(2-(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

5 (EJEMPLO 84) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(2H-benzo[1,4]oxazin-3(4H)-on-8-il)acetamida

(EJEMPLO 85) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(2H-benzo[1,4]oxazin-3(4H)-on-8-il)acetamida

10

(EJEMPLO 86) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(4-(2-hidroxietil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)acetamida

(EJEMPLO 87) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)acetamida

15

(EJEMPLO 88) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)acetamida

20 Los compuestos descritos posteriormente, fueron preparados de una arilamina representada por la fórmula (IX) descrita anteriormente, preparada por el mismo proceso como aquel usado en el Ejemplo 30 y un ácido carboxílico [fórmula

299

(VIII) descrito anteriormente], usado en los Ejemplos descritos anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 89) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(N-metil-N-(2-hidroxietil)amino)-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 90) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(cis-2,6-dimetilmorpholin-4-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 91) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 92) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 93)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-hidroximetil-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

100

<Etapa 1> Síntesis de 3-hidroximetil-7-nitro-2(1H)-quinolinona

Una solución de tetrahidrofurano 1 N (63.40 ml) de hexametildisilazina de litio se agregó a una solución de 5 tetrahidrofurano (60.0 ml) de éster metílico del ácido 3-hidroxipropanoico (3.00 g) a -50 °C, y la mezcla de reacción se agitó a -20 °C por 30 minutos. La mezcla se enfrió a -50 °C, y después se agregó una solución de tetrahidrofurano (6.00 ml) de 2,4-dinitrobenzaldehído (5.65 g) por goteo a 10 esta. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por una hora. Se agregó agua a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. El 15 residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = 90:10, 50:50 a 0:100). El compuesto del título (1.26 g) se obtuvo como un aceite naranja pálido.

20 <Etapa 2> Síntesis de 7-amino-3-hidroximetil-2(1H)-quinolinona

El compuesto del título (0.23 g) se obtuvo como un sólido marrón a partir del compuesto (3.00 g) preparado en la

401

<Etapa 1> del Ejemplo 93 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

5

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-hidroximetil-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (42.8 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto (50.0 mg) preparado en la <Etapa 2> del Ejemplo 93 y en compuesto (71.56 mg) preparado en la <Etapa 4> del Ejemplo 1 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

Los compuestos descritos abajo se prepararon a partir del compuesto en la <Etapa 2> del Ejemplo 93 y un ácido carboxílico [fórmula (VIII) descrito anteriormente], usado en los Ejemplos descritos anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

20 (EJEMPLO 94) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3-hidroximetil-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 95) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

dietilcroman-4-iliden)-N-(3-hidroximetil-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 96) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3-hidroximetil-2(1H)-
5 quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 97)

Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-
10 dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(N-metil-N-etil)amino-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 3-bromo-1,2-dihidro-7-nitro-2-oxoquinolina

15 Se agregó bromo (1.75 ml) a una solución de piridina (44.0 ml) de ácido 1,2-dihidro-7-nitro-2-oxo-3-quinolinecarboxílico (4.00 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó en el intervalo de 100 °C a 120 °C por 1.5 horas. La mezcla se dejó enfriar. Subsecuentemente, se agregó a esta ácido
20 clorhídrico 1N de manera que la solución llegó a ser acídica. Lo precipitado se colectó por filtración y lavó con agua. El compuesto del título (2.78 g) se obtuvo como un sólido marrón.

403

<Etapa 2> Síntesis de 3-(N-etil-N-metil)amino-1,2-dihidro-7-amino-2-oxoquinolina

Se agregó etilmetilamina (0.16 ml) a una solución
5 de N,N'-dimetilimidazolidinona (1.0 ml) del compuesto (50.0
mg) preparado en la <Etapa 1> del Ejemplo 97, y la mezcla se
calentó a 120 °C por 18 horas en un tubo sellado. La mezcla
se dejó enfriar. Se agregó agua a la mezcla. Lo precipitado
resultante se colectó por filtración. Se agregó una solución
10 mezclada de ácido acético (1.0 ml) y acetato de etilo (1.0
ml) del sólido colectado a una suspensión de ácido acético
(1.0 ml) de polvo de hierro (0.10 g) a 80 °C. La mezcla se
sometió a reflujo por una hora. Después del enfriamiento, la
mezcla se sometió a filtración por celite. Lo filtrado se
15 neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogencarbonato
de sodio y después se extrajo con acetato de etilo. La capa
orgánica se lavó con solución salina saturada y después se
secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló
bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto crudo del
20 título (33.0 mg).

<Etapa 3> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(N-metil-N-

etil)amino-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (34.3 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto (40.00 mg) preparado en la <Etapa 2> del Ejemplo 97 y el compuesto 5 (48.17 mg) preparado en la <Etapa 4> del Ejemplo 1 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de una arilamina representada por la fórmula (IX) descrita anteriormente preparada por uno similar al proceso 10 usado en el Ejemplo 58 y un ácido carboxílico [fórmula (VIII) descrito anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

15 (EJEMPLO 98)

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 99) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 100)

105

(E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 101)

5 (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 102)

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-
10 5(2H)-iliden)-N-(3-(4-tiomorfolinil)-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 103)

15 (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-(cis-2,6-dimetilmorpholin-4-il)-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de 6-amino-4-(2-terc-butildimetilsiloxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona preparado a partir de 6-nitro-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 39 y un ácido carboxílico [fórmula (VIII) descrita anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por

20

uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 104)

(E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(4-(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

(EJEMPLO 105)

(E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(4-(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

(EJEMPLO 106)

(E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(4-(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de 6-amino-2-(2-terc-butildimetilsiloxietil)-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona preparada a partir de 2-(2-hidroxietil)-6-nitro-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona por uno similar al proceso usado en la <Etapa2> del Ejemplo 15 y Ejemplo 39 y un ácido carboxílico [fórmula (VIII) descrita anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 107)

(E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(2-(2-hidroxietil)-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-

il)acetamida

(EJEMPLO 108) (E)-2-(7-trifluorometil-

espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(2-(2-

hidroxietil)-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

5

(EJEMPLO 109)

Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,3-dimetil-2(1H)-indolinon-6-

il)acetamida

10 <Etapa 1> éster metílico del ácido 2,4-dinitrofenillacético

Se agregó cloruro de hidrógeno al 10% en metanol (50.0 ml) a una solución de metanol (150 ml) de ácido 2,4-dinitrofenillacético (25.0 g), la mezcla resultante se sometió a reflujo por 5 horas. La mezcla se dejó enfriar. El
15 solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de hidrogencarbonato de sodio y una solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente
20 se destiló bajo presión reducida. El compuesto crudo del título (28.6 g) se obtuvo como un aceite naranja pálido.

<Etapa 2> Síntesis de éster metílico del ácido 2-metil-2-

(2,4-dinitrofenil)propanoico

Una solución de tetrahidrofurano (150.0 ml) del compuesto (27.10 g) preparado en la <Etapa 1> en el Ejemplo 109 se agregó por goteo a una suspensión de tetrahidrofurano (150.0 ml) de hidruro de sodio (13.54 g) y yodometano (35.12 ml) durante un periodo de 30 minutos a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y se sometió a reflujo por 6 horas. La mezcla se dejó enfriar. Se agregó a la mezcla una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = 100:0, 95:5 a 90:10). El compuesto del título (6.3 g) se obtuvo como un aceite naranja pálido.

<Etapa 3> Síntesis de 6-amino-3,3-dimetilindolin-2-ona

El compuesto del título (1.3 g) se obtuvo como un sólido marrón a partir del compuesto (6.30 g) preparado en la <Etapa 2> del Ejemplo 109 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

409

<Etapa 4> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,3-dimetil-2(1H)-indolinon-6-il)acetamida

El compuesto del título (91.9 mg) se obtuvo como un sólido blanco pálido a partir del compuesto (50.0 mg) preparado en la <Etapa 3> del Ejemplo 109 y el compuesto (0.12 g) preparado en la <Etapa 5> del Ejemplo 24 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir del compuesto preparado en la <Etapa 3> del Ejemplo 109 y un ácido carboxílico [fórmula (VIII) descrita anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 110) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,3-dimetil-2(1H)-indolinon-6-il)acetamida

(EJEMPLO 111) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(3,3-dimetil-2(1H)-indolinon-6-il)acetamida

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de arilamina representada por la fórmula (IX) descrita anteriormente preparada por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 14 y un ácido carboxílico [fórmula (VIII) descrita

anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 112) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-etil-3,4-dihidro-
5 2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 113) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3-etil-3,4-dihidro-2(1H)-
quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 114) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3-etil-3,4-dihidro-2(1H)-
10 quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 115) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3-etil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

15 (EJEMPLO 116) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(1-metiletil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 117) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(1-metiletil)-2(1H)-
20 quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 118) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(1-metiletil)-2(1H)-
quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 119) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(1-metiletil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 120) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxietil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 121) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxietil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

10 (EJEMPLO 122) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(4-hidroxibutil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 123) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(4-hidroxibutil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

15 (EJEMPLO 124) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(4-hidroxibutil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 125) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(4-hidroxibutil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

20 (EJEMPLO 126) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-((S)-2-

hidroxipropil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 127) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-((S)-2-

hidroxipropil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

5 (EJEMPLO 128) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-((S)-2-

hidroxipropil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 129) (E)-2-(7-trifluorometil-

espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-

10 ((S)-2-hidroxipropil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 130) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-((R)-2-

hidroxipropil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 131) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

15 dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-((R)-2-

hidroxipropil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 132) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-((R)-2-

hidroxipropil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

20 (EJEMPLO 133) (E)-2-(7-trifluorometil-

espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-

((R)-2-hidroxipropil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 134) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxi-(S)-1-metiletil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 135) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxi-(S)-1-metiletil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 136) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxi-(S)-1-metiletil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 137) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxi-(S)-1-metiletil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 138) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxi-(R)-1-metiletil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 139) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxi-(R)-1-metiletil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 140)

(E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxi-(R)-1-metiletil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 141)

(E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-

iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)-

2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 142)

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-

5 5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-

2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 143)

(E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-

iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2(1H)-

10 quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 144)

(E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-

ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxi-2-

metilpropil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

15 (EJEMPLO 145)

(E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-

N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2(1H)-

quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 146)

20 (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-

5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-

2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 147)

415

(E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 148)

5 (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 149)

(E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-
10 N-(3,4-dihidro-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de arilamina, representada por la fórmula (IX) descrita anteriormente preparada por uno similar al proceso
15 usado en el Ejemplo 38 y Ejemplo 39, y un ácido carboxílico [fórmula (VIII) descrita anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 150) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-
20 2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 151) (E)-2-(7-trifluorometil-croman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-

il) acetamida

(EJEMPLO 152) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il) acetamida

5 (EJEMPLO 153) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il) acetamida

(EJEMPLO 154) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(1-metil-3,4-dihidro-2(1H)-

10 quinazolinon-7-il) acetamida

(EJEMPLO 155) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-etil-2(1H)-quinazolinon-7-il) acetamida

(EJEMPLO 156) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-etil-2(1H)-

15 quinazolinon-7-il) acetamida

(EJEMPLO 157) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-etil-2(1H)-quinazolinon-7-il) acetamida

20 (EJEMPLO 158) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-etil-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il) acetamida

(EJEMPLO 159) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

dimetilcroman-4-iliden) -N- (3,4-dihidro-3-etil-1-metil-2(1H) -
quinazolinon-7-il) acetamida

(EJEMPLO 160) (E) -2- (7-trifluorometil-2,2-

dietilcroman-4-iliden) -N- (3,4-dihidro-3-etil-1-metil-2(1H) -

5 quinazolinon-7-il) acetamida

(EJEMPLO 161) (E) -2- (7-trifluorometil-

espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden) -N- (3-etil-3,4-

dihidro-1-metil-2(1H) -quinazolinon-7-il) acetamida

(EJEMPLO 162) (E) -2- (8-trifluorometil-3,4-

10 dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H) -iliden) -N- (3,4-dihidro-1-metil-3-

(1-metiletil) -2(1H) -quinazolinon-7-il) acetamida

(EJEMPLO 163) (E) -2- (7-trifluorometil-2,2-

dimetilcroman-4-iliden) -N- (3,4-dihidro-3-(1-metiletil) -1-

metil-2(1H) -quinazolinon-7-il) acetamida

15 (EJEMPLO 164) (E) -2- (7-trifluorometil-2,2-

dietilcroman-4-iliden) -N- (3,4-dihidro-3-(1-metiletil) -1-

metil-2(1H) -quinazolinon-7-il) acetamida

(EJEMPLO 165) (E) -2- (7-trifluorometil-2,2-

dimetilcroman-4-iliden) -N- (3,4-dihidro-3-(2-hidroxietil) -1-

20 metil-2(1H) -quinazolinon-7-il) acetamida

(EJEMPLO 166) (E) -2- (7-trifluorometil-2,2-

dietilcroman-4-iliden) -N- (3,4-dihidro-3-(2-hidroxietil) -1-

metil-2(1H) -quinazolinon-7-il) acetamida

(EJEMPLO 167) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxietil)-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 168) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(3-hidroxipropil)-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 169) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(3-hidroxipropil)-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

10 (EJEMPLO 170) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(3-hidroxipropil)-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 171) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxipropil)-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

15 (EJEMPLO 172) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroximetilpropil)-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 173) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroximetilpropil)-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 174) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 175) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 176) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxi-1-hidroximetiletil)-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

10 (EJEMPLO 177) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(tetrahidropiran-4-il)-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 178) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(tetrahidropiran-4-il)-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 179) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

20 Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de 5-amino-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona preparada por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 13 y un ácido carboxílico [fórmula (VIII) descrita anteriormente] usado en

420

el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 180) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

(EJEMPLO 181) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

(EJEMPLO 182) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

(EJEMPLO 183) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de 5-amino-3,4-dihidro-2,2-dioxo-1H-2,1,3-benzotiadiazina preparada por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 17 y un ácido carboxílico [fórmula (VIII) descrita anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 184) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2,2-dioxo-1H-2,1,3-benzotiadin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 185) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2,2-dioxo-1H-2,1,3-benzotiadin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 186) (E)-2-(7-trifluorometil-5 espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2,2-dioxo-1H-2,1,3-benzotiadin-5-il)acetamida

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de arilamina representada por la fórmula (IX) descrita anteriormente preparada por un proceso similar usado en la <Etapa 1> del Ejemplo 38 y Ejemplo 17, y el compuesto preparado en la <Etapa 5> del Ejemplo 24 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 187) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2,2-dioxo-3-metil-1H-2,1,3-benzotiadin-7-il)acetamida

(EJEMPLO 188) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2,2-dioxo-3-(2-hidroxietil)-1H-2,1,3-benzotiadin-7-il)acetamida

20

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir del compuesto preparado en la <Etapa 1> del Ejemplo 59 y un ácido carboxílico [fórmula (VIII) descrita

122

anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 189) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazin-7-il)acetamida

(EJEMPLO 190) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2,2-dioxo-1H-2,1-benzotiazin-7-il)acetamida

(EJEMPLO 191) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazin-7-il)acetamida

(EJEMPLO 192) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazin-7-il)acetamida

15

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir del compuesto preparado en la <Etapa 1> del Ejemplo 59 por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 26.

(EJEMPLO 193) (Z)-2-(6-trifluorometil-3,3-dimetil-4-oxa-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazin-7-il)acetamida

20

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a

partir de 5-amino-2,2-dioxi-3,4-dihidro(1H)-2,1-benzotiazina preparada por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 59 y un ácido carboxílico [fórmula (VIII) descrita anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al
5 proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 194) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-2,2-dioxo-1H-2,1-benzotiazin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 195) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2,2-dioxo-1H-2,1-benzotiazin-5-il)acetamida
10

(EJEMPLO 196) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 197) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2,2-dioxo-1H-2,1-benzotiazin-5-il)acetamida
15

(EJEMPLO 198) Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2,2-dioxo-1-metil-1H-2,1-benzotiazin-7-il)acetamida
20

Se agregaron Carbonato de potasio (1.63 mg) y yodometano (3.04 mg) secuencialmente a una solución de N,N-dimetilformamida (1.00 ml) del compuesto (5.00 mg) preparado

en el ejemplo 189, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por tres horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa (desarrollando solvente; n-hexano:acetato de etilo = 50:50) para dar el compuesto del título (4.6 mg) como un sólido blanco.

10 Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 190 o el compuesto preparado en el Ejemplo 191 por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 198.

(EJEMPLO 199) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-2,2-dioxo-1H-2,1-benzotiazin-7-il)acetamida

(EJEMPLO 200) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2,2-dioxo-1-metil-1H-2,1-benzotiazin-7-il)acetamida

20 (EJEMPLO 201) Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(6-cloro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-8-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 8-amino-6-cloro-4H-

475

benzo[1,4]oxazin-3-ona

Una solución de tetrahidrofurano (14.0 ml)- de etanol (7.0 ml) de 6-cloro-8-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (0.40 g) se agregó por goteo en agua (21.0 ml) a una
5 solución de hidrosulfito de sodio (4.90 g) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura por una hora, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una solución acuosa saturada de hidrogencarbonato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, y se extrajo con diclorometano. La capa
10 orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.24 g) como un sólido marrón pálido.

<Etapa 2> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-
15 espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(6-cloro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-8-il)acetamida

El compuesto del título (81.0 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir del compuesto (50.0 mg) preparado en la <Etapa 1> del Ejemplo 201 y el ácido (E)-2-(7-
20 trifluorometil-espiro[croman-2,1'ciclobutan]-4-iliden)acético (79.12 mg) por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de arilamina representada por la fórmula (IX) descrita anteriormente preparada a partir de 6-cloro-8-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 39 y carboxílico ácido [fórmula (VIII) descrita anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 202) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(4-metil-2H-benzo[1,4]oxazin-3(4H)-on-8-il)acetamida

(EJEMPLO 203) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(4-metil-2H-benzo[1,4]oxazin-3(4H)-on-8-il)acetamida

(EJEMPLO 204) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(4-etil-2H-benzo[1,4]oxazin-3(4H)-on-8-il)acetamida

(EJEMPLO 205) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(4-etil-2H-benzo[1,4]oxazin-3(4H)-on-8-il)acetamida

(EJEMPLO 206) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(4-etil-2H-benzo[1,4]oxazin-3(4H)-on-8-il)acetamida

(EJEMPLO 207) (E)-2-(7-trifluorometil-

espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(4-etil-2H-

benzo[1,4]oxazin-3(4H)-on-8-il)acetamida

(EJEMPLO 208) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

dietilcroman-4-iliden)-N-(4-(3-hidroxipropil)- 2H-

5 benzo[1,4]oxazin-3(4H)-on-8-il)acetamida

(EJEMPLO 209) (E)-2-(7-trifluorometil-

espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(4-(3-

hidroxipropil)- 2H-benzo[1,4]oxazin-3(4H)-on-8-il)acetamida

(EJEMPLO 210) Síntesis de clorhidrato de (E)-2-(8-

10 trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-

(4-morfolinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

Una solución de metanol de ácido clorhídrico al 10%
(112 µL), se agregó una solución de diclorometano (6.0 ml)-
metanol (6.0 ml) del compuesto (0.14 g) preparado en la
15 <Etapa 4> del Ejemplo 30, y la mezcla se agitó a temperatura
ambiente por tres horas. El solvente se destiló bajo presión
reducida. Se agregó éter al residuo, y solidificó para dar
el compuesto del título (131 mg) as un sólido amarillo
pálido.

20 (EJEMPLO 211) Síntesis de metansulfonato de (E)-2-

(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-

(3-(4-morfolinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (141 mg) se obtuvo como un

sólido amarillo pálido a partir del compuesto (0.14g) preparado en la <Etapa 4> del Ejemplo 30 y el ácido metansulfónico (310 µL) por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 210.

5 (EJEMPLO 212,213) Resolución de isómeros ópticamente activos de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(3-(4-morfolinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

Los compuestos ópticamente activos se obtuvieron a
10 partir de los enantiómeros (cada enantiómero; 1.20 g) preparado por resolución quiral del compuesto preparado en la <Etapa 3> del Ejemplo 30 y el compuesto (1.39 g) preparado en la <Etapa 5> del Ejemplo 24 por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 34 y 35.

15 El compuesto del Ejemplo 212 (1.95 g, polvo amarillo pálido, 100%ee, tiempo de retención 9.4 minutos)

El compuesto del Ejemplo 213 (2.02 g, polvo amarillo pálido, 99.6%ee, tiempo de retención 15.6 minutos)

Las purezas se determinaron por análisis CLAR
20 usando cromatografía en columna quiral (columna: CHIRALCEL OJ-H (0.46 x 25.0 cm) manufacturada por Daicel Chemical Industries, Ltd., solvente: n-hexano:etanol = 50:50, velocidad de flujo: 1.0 ml/min, UV: 254 nm).

(EJEMPLO 214) Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-8-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 8-amino-2,3-dihidro-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazina000

El compuesto del título (94.0 mg) se obtuvo como un sólido naranja a partir de 8-amino-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0.18 g) por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 1> del Ejemplo 13.

<Etapa 2> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-8-il)acetamida

El compuesto del título (24.7 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto (30.0 mg) preparado en la <Etapa 1> del Ejemplo 214 y el compuesto (57.4 mg) preparado en la <Etapa 4> del Ejemplo 60 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de arilamina representada por la fórmula (IX) descrita anteriormente preparada por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 214 y un ácido carboxílico [fórmula (VIII) descrita anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa

430

7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 215) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-8-il)acetamida

5 (EJEMPLO 216) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-8-il)acetamida

(EJEMPLO 217) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-8-il)acetamida

10

(EJEMPLO 218) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-8-il)acetamida

(EJEMPLO 219) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-(3-hidroxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-8-il)acetamida

15

(EJEMPLO 220) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-(3-hidroxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-8-il)acetamida

20 (EJEMPLO 221) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-(3-hidroxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-8-il)acetamida

431

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de arilamina conocida representada por la fórmula (IX) descrita anteriormente y un carboxílico ácido [fórmula (VII) descrito anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 222) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

10 (EJEMPLO 223) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

(EJEMPLO 224) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 225) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

(EJEMPLO 226) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-N-metilazetidina]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir del compuesto preparado en la <Etapa 4> del Ejemplo 62

y una arilamina [fórmula (IX) descrita anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 227) (E)-2-(2,2-bis(metoximetil)-7-trifluorometilcroman-4-iliden)-N-(4-(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

(EJEMPLO 228) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxietil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

10 (EJEMPLO 229) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxietil)-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 230) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

15 (EJEMPLO 231) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-2-(2-hidroxietil)-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

(EJEMPLO 232) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

20 (EJEMPLO 233) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-

benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir del compuesto preparado en la <Etapa 3> del Ejemplo 63 y una arilamina [fórmula (IX) descrita anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 4>, <Etapa 5> y <Etapa 6> del Ejemplo 63.

(EJEMPLO 234) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-N-metilazetidina]-4-iliden)-N-(3,3-dimetil-2(1H)-indolinon-6-il)acetamida

(EJEMPLO 235) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-N-metilazetidina]-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-8-il)acetamida

(EJEMPLO 236) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-N-metilazetidina]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

(EJEMPLO 237) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-N-metilazetidina]-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-benzo[2,1]tiazin-7-il)acetamida

(EJEMPLO 238) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-N-metilazetidina]-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de los compuestos preparados en el Ejemplo 194, Ejemplo 195, Ejemplo 196, Ejemplo 197 y Ejemplo 233 por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 198.

5 (EJEMPLO 239) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-metil-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 240) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dimetilcroman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-metil-1H-
10 benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 241) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-metil-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 242) (E)-2-(7-trifluorometil-
15 espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-metil-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 243) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-metil-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

20 (EJEMPLO 244) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-etil-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 245) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-etil-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 246)

Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de (E)-2-(2,2-dietil-7-trifluorometil-croman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2,2-dioxo-1-(2-(t-butildimetilsiloxi)etil)-1H-2,1-benzotiazin-5-il)acetamida

Se agregó azodicarboxilato dietílico (40% en solución de tolueno) (72.7 µL) a una solución de tetrahidrofurano (3.0 ml) del compuesto (40.0 mg) preparado en el Ejemplo 196, alcohol 2-(t-butildimetilsiloxi)etílico (28.5 mg) y trifenilfosfina (42.4 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por tres horas. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluato; n-hexano:acetato de etilo = 5:1) para dar el compuesto del título (32.4 mg) como un amorfo incoloro.

<Etapa 2> Síntesis de (E)-2-(2,2-dietil-7-trifluorometil-croman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2,2-dioxo-1-

(2-hidroxietil)-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

El compuesto del título (20.5 mg) se preparó como un sólido blanco a partir de un compuesto (31.4 mg) preparado en la <Etapa 1> del Ejemplo 246 por uno similar al proceso
5 usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 15.

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de los compuestos preparados en el Ejemplo 196 por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 246.

10 (EJEMPLO 247) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-(3-hidroxipropil)-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 248) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-(2-
15 metoxietil)-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 249) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-(oxiran-2-il)metil-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

20 Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir a partir de los compuestos preparados en el Ejemplo 233 por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 246.

(EJEMPLO 250) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 251) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-(3-hidroxipropil)-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 252) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 253) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-(oxiran-2-il)metil-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de 5-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 39 y <Etapa 6> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 254) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-etil-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

(EJEMPLO 255) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-etil-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

El compuesto descrito abajo, se preparó a
6-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina por uno similar al
proceso usado en el Ejemplo 8 y <Etapa 6> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 256) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-
5 bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-etil-4H-
benzo[1,4]oxazin-6-il)acetamida

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a
partir de una arilamina [fórmula (IX) descrita anteriormente]
10 sintetizada a partir de 2-(2-hidroxietil)-6-nitro-2H-
benzo[1,4]oxazin-3(4H)-ona en unos similar al proceso en la
<Etapa 2> del Ejemplo 15 y un ácido carboxílico [fórmula
(VII) descrita anteriormente] usado en el Ejemplo descrito
anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa
15 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 257) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-
dietilcroman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-2-(2-hidroxietil)-4-
etil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

(EJEMPLO 258) (E)-2-(7-trifluorometil-
20 espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-2-(2-
hidroxietil)-4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

(EJEMPLO 259) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-
bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-2-(2-

hidroxietil)-4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

(EJEMPLO 260) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

dietilcroman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-2,4-bis(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

5 (EJEMPLO 261) (E)-2-(7-trifluorometil-

espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-2,4-bis(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

(EJEMPLO 262) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-2,4-bis(2-

10 hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de 8-nitro -2H-benzo[1,4]oxazin-3(4H)-ona por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 39.

15 (EJEMPLO 263) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

dietilcroman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-8-il)acetamida

(EJEMPLO 264) (E)-2-(7-trifluorometil-

espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-(2-

20 hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-8-il)acetamida

(EJEMPLO 265) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-

bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-(2-

hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-8-il)acetamida

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de 8-amino-4-(2-hidroxietil)-2H-benzo[1,4]oxazin-3(4H)-ona por uno similar al proceso usado en el Ejemplo 214.

5 (EJEMPLO 266) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-8-il)acetamida

(EJEMPLO 267) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-(2-
10 hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-8-il)acetamida

(EJEMPLO 268) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-(2-hidroxietil)-4H-benzo[1,4]oxazin-8-il)acetamida

(EJEMPLO 269)

15 Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de 7-trifluorometil-espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-ona
20

El compuesto del título (2.98 g) se preparó como un sólido naranja pálido a partir de un compuesto (6.0 g) preparado en la <Etapa 1> del Ejemplo 24 y tetrahidropiran-4-

ona (3.24 g) por uno similar al proceso usado en la <Etapa 2> del Ejemplo 24.

<Etapa 2> Síntesis de éster etílico del ácido 2-
5 (4-hidroxí-7-trifluorometil-espiro[croman-2,4'-
tetrahidropiran]-4-il) acético

El compuesto del título (2.40 g) se preparó como un
aceite amarillo a partir de un compuesto (1.60 g) preparado
en la <Etapa 1> del Ejemplo 269 por uno similar al proceso
10 usado en la <Etapa 2> del Ejemplo 60.

<Etapa 3> Síntesis de ácido 2-(4-hidroxí-7-
trifluorometil-espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-
il)acético

15 El compuesto del título (1.48 g) se preparó como un
sólido amarillo pálido a partir de un compuesto (2.09 g)
preparado en la <Etapa 2> del Ejemplo 269 por uno similar al
proceso usado en la <Etapa 4> del Ejemplo 1.

20 <Etapa 4> Síntesis de ácido (E)-2-(7-
trifluorometil-espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-
iliden)acético

El compuesto del título (1.22 g) se preparó como un

sólido blanco a partir de un compuesto (1.48 g) preparado en la <Etapa 3> del Ejemplo 269 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 4> del Ejemplo 60.

5 <Etapa 5> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (31.0 mg) se preparó como un sólido blanco a partir de un compuesto (78.9 mg) preparado en la <Etapa 4> del Ejemplo 269 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de arilamina conocida representada por la fórmula (IX) descrita anteriormente y un compuesto preparado en la <Etapa 4> del Ejemplo 269 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 270) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 271) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

(EJEMPLO 272) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-2-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-6-il)acetamida

5 Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de arilamina [fórmula (IX) descrita anteriormente] usada en el Ejemplo descrito anteriormente y un compuesto preparado en la <Etapa 4> del Ejemplo 269 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

10 (EJEMPLO 273) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-8-il)acetamida

(EJEMPLO 274) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-iliden)-N-(3,3-dimetil-2(1H)-indolinon-6-il)acetamida

15 (EJEMPLO 275) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-etil-4H-benzo[1,4]oxazin-6-il)acetamida

(EJEMPLO 276) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-8-il)acetamida

20 (EJEMPLO 277) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-

3-(2-hidroxietil)-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 278) (E)-2-(7-trifluorometil-

espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-

3-(2-hidroxietil)-1-metil-2(1H)-quinazolinon-7-il)acetamida

5 (EJEMPLO 279) (E)-2-(7-trifluorometil-

espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-

2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

(EJEMPLO 280) (E)-2-(7-trifluorometil-

espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-

10 3,4-dihidro-1H-benzo[2,1]tiazin-7-il)acetamida

(EJEMPLO 281) (E)-2-(7-trifluorometil-

espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-

3,4-dihidro-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

15 El compuesto descrito abajo se preparó a partir de

5-amino-2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazina preparada

en una similar al proceso usado en el Ejemplo 59 y ácido (E)-

(8-trifluorometil-3,4-dihidrobencoxepin-5(1H)-

iliden)acético (117 mg) preparado por la forma descrita en el

20 panfleto de Publicación de PCT No. 07/010383 por uno similar

al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 282) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-

dihidrobencoxepin-5(1H)-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-

445

1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir a partir de los compuestos preparados en el Ejemplo 5 281, Ejemplo 238 y Ejemplo 282 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 1> del Ejemplo 39.

(EJEMPLO 283) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-metil-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

10 (EJEMPLO 284) (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[c]oxepin-5(1H)-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1-metil-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 285) Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-etil-2(1H)-15 quinazolinon-5-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de N-(2-amino-6-nitrobencil)-2-nitrobencensulfonamida

Cloruro de 2-nitrobencensulfonilo (0.70 g) y trietilamina (0.63 ml) se agregaron secuencialmente a una 20 solución de diclorometano (50 ml) de 2-amino-6-nitrobencilamina (0.50 g) enfriada en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por tres horas. Se agregó solución acuosa saturada de hidrogencarbonato de sodio a la

mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada secuencialmente, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se
5 solidificó con n-hexano/éter dietílico para dar el compuesto del título (840 mg) as un sólido amarillo.

<Etapa 2> Síntesis de N-(2-amino-6-nitrobencil)-N-etil-2-nitrobencensulfonamida

10 El compuesto del título (0.66 g) se preparó como un sólido amarillo a partir del compuesto (0.84 g) preparado en la <Etapa 1> del Ejemplo 285 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 1> del Ejemplo 198.

15 <Etapa 3> Síntesis de N-(2-amino-6-nitrobencil)-N-etilamina

Se agregaron secuencialmente monohidrato de hidróxido de litio (0.29 g) y ácido tioglicólico (0.24 ml) a una solución de N,N-dimetilformamida (5 ml) de un compuesto
20 (0.66 g) preparado en la <Etapa 2> del Ejemplo 285. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora. Solución acuosa de hidróxido de sodio 1N se agregó a la mezcla, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica

447

se lavó con hidróxido de sodio 1N, agua y solución salina saturada secuencialmente, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.31 g) as un sólido amarillo.

5

<Etapa 4> Síntesis de 3-etil-5-nitro-3,4-dihidro-2(1H)quinazolinona

El compuesto del título (0.20 g) se preparó como un sólido amarillo a partir del compuesto (0.29 g) preparado en la <Etapa 3> del Ejemplo 285 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 1> del Ejemplo 12.

<Etapa 5> Síntesis de 5-amino-3-etil-3,4-dihidro-2(1H)quinazolinona

El compuesto del título (0.16 g) se preparó como un sólido marrón a partir del compuesto (0.20 g) preparado en la <Etapa 4> del Ejemplo 285 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

<Etapa 6> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-etil-2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

El compuesto del título (54.1 mg) se preparó como

148

un sólido blanco a partir del compuesto (30 mg) preparado en la <Etapa 5> del Ejemplo 285 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

5 Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir del compuesto preparado en la <Etapa 5> del Ejemplo 285 y un ácido carboxílico [fórmula (VII) descrita anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

10 (EJEMPLO 286) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-etil-2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

(EJEMPLO 287) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-etil-2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

15 (EJEMPLO 288) Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de N-(2-amino-6-nitrobencil)-N-(3,4-dimetoxibencil)-2-nitrobencensulfonamida

20 El compuesto del título (2.63 g) se preparó como un sólido amarillo a partir del compuesto (2.00 g) preparado en la <Etapa 1> del Ejemplo 285 y alcohol veratrílico (1.43 g)

por uno similar al proceso usado en la <Etapa 1> del Ejemplo 246.

<Etapa 2> Síntesis de N-(2-amino-6-nitrobencil)-N-
5 (3,4-dimetoxibencil)amina

El compuesto del título (0.66 g) se preparó como un sólido amarillo a partir del compuesto (1.04 g) preparado en la <Etapa 1> del Ejemplo 288 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 3> del Ejemplo 285.

10

<Etapa 3> Síntesis de 3-(3,4-dimetoxibencil)-5-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

El compuesto del título (0.62 g) se preparó como un sólido rojo pálido a partir del compuesto (0.95 g) preparado
15 en la <Etapa 2> del Ejemplo 288 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 1> del Ejemplo 12.

<Etapa 4> Síntesis de 5-amino-1-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolina

20

Se agregaron carbonato de potasio (0.36 g) y yoduro de metilo (0.16 mL) a solución de N,N-dimetilformamida (8.0 mL) del compuesto (0.30 g) preparado en la <Etapa 3> del Ejemplo 288, y la mezcla se agitó a 40°C por tres horas. Se

450

agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. Se agregó ácido trifluoroacético (4.0 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por cuatro horas y media. Se agregó solución de hidróxido de sodio 1N a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. Se agregó Pd-C al 10% (30 mg) a solución de metanol (8.0 ml) del residuo, se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente por una hora. La mezcla de reacción se sometió a filtración por Celite. El solvente entonces se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluato; diclorometano:metanol = 9:1). El compuesto del título (60.0 mg) se obtuvo como un sólido blanco.

20 <Etapa 5> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-dietilcroman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

El compuesto del título (3.9 mg) se preparó como un

sólido blanco a partir del compuesto (17.0 mg) preparado en la <Etapa 4> del Ejemplo 288 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

5 Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir del compuesto preparado en la <Etapa 6> del Ejemplo 288 y un ácido carboxílico [fórmula (VIII) descrita anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

10 (EJEMPLO 289) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

(EJEMPLO 290) (E)-2-(7-trifluorometil-2,2-bis(metoximetil)croman-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

15 (EJEMPLO 291) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,4'-tetrahidropiran]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

20 (EJEMPLO 292) Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(4-(4-morfolinil)-2(1H)-quinolinona-7-il)acetamida

<Etapa 1> Síntesis de éster metílico del ácido 2-

452

(acetilamino)-4-nitrobenzoico

Se agregó anhídrido acético (6.2 ml) a éster metílico del ácido 2-amino-4-nitrobenzoico (2.84 g). La solución de reacción se agitó a 90 °C por tres horas. La
5 mezcla se dejó enfriar. El sólido que apareció se filtró y lavó con éter dietílico. El compuesto del título (2.03 g) se obtuvo como un sólido amarillo pálido.

<Etapa 2> Síntesis de 4-hidroxi-7-nitro-2(1H)-
10 quinolinona

Hexametildisilazan potásico (0.5M, solución de tolueno, 88.2 ml) se agregó por goteo a una solución de tetrahidrofurano (126.0 ml) solución del compuesto (3.0 g) preparado en la <Etapa 1> del Ejemplo 292 bajo enfriamiento
15 en hielo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por tres horas. Se agregó a la mezcla ácido clorhídrico acuoso 1N, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio
20 anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se lavó por solventes mezclados (diclorometano:metanol = 90:10). El compuesto del título (0.96 g) se obtuvo como un sólido marrón.

5 <Etapa 3> Síntesis de 4-cloro-7-nitro-2(1H)-
quinolinona

Cloruro de fosforilo (1.3 ml) se agregó al compuesto (0.95 g) preparado en la <Etapa 2> del Ejemplo 292. La solución de reacción se sometió a reflujo por 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar. Se agregó hidróxido de sodio
10 acuoso 1N a la mezcla, la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, solución saturada acuosa de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida.
15 Se agregó ácido clorhídrico concentrado (15.0 ml) al residuo. La solución de reacción se sometió a reflujo por cuatro horas. La mezcla se dejó enfriar. Se agregó agua a la mezcla, lo sólido que apareció se filtró. El compuesto del título (437.0 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido.

20

 <Etapa 4> Síntesis de 4-(4-morfolinil)-7-nitro-
2(1H)-quinolinona

Se agregó morfolina (0.4 ml) a una solución de N,N-

dimetilformamida (4.5 ml) del compuesto (0.1 g) preparado en la <Etapa 3> del Ejemplo 292. La solución de reacción se agitó a 100 °C por una hora. La mezcla se dejó enfriar. Se agregó a la mezcla solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. Se agregó diclorometano al residuo para solidificar el producto resultante. El compuesto del título (78.2 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido.

<Etapa 5> Síntesis de 7-amino-4-(4-morfolinil)-2(1H)-quinolinona

El compuesto del título (45.0 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto (60.0 mg) preparado en la <Etapa 4> del Ejemplo 292 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 6> del Ejemplo 1.

<Etapa 6> Síntesis de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(4-(4-morfolinil)-2(1H)-quinolinona-7-il)acetamida

El compuesto del título (65.0 mg) se obtuvo como un

sólido amarillo pálido a partir del compuesto (50.0 mg) preparado en la <Etapa 5> del Ejemplo 292 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

5

(EJEMPLO 293) Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-oxetan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

10 <Etapa 1> Síntesis de 7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-oxetan]-4-ona

El compuesto del título (2.08 g) se preparó como a red-aceite marrón a partir del compuesto (6.09 g) preparado en la <Etapa 1> del Ejemplo 24 y oxetan-3-ona (2.15 g) por
15 uno similar al proceso usado en la <Etapa 2> del Ejemplo 24.

<Etapa 2> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-oxetan]-4-iliden)acetato de etilo

El compuesto del título (2.08 g) se preparó como un
20 aceite amarillo pálido a partir del compuesto (6.09 g) preparado en la <Etapa 1> del Ejemplo 293 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 3> del Ejemplo 23.

<Etapa 3> Síntesis de ácido (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-oxetan]-4-iliden)acético

El compuesto del título (0.10 g) se preparó como un sólido amarillo a partir del compuesto (0.14 g) preparado en la <Etapa 2> del Ejemplo 293 por el mismo proceso como aquel usado en la <Etapa 4> del Ejemplo 23.

<Etapa 4> Síntesis de (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-oxetan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

El compuesto del título (8.0 g) se preparó como un sólido blanco a partir del compuesto (20.0 mg) preparado en la <Etapa 3> del Ejemplo 293 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

15

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de arilamina conocida representada por la fórmula (IX) descrita anteriormente y un compuesto preparado en la <Etapa 3> del Ejemplo 293 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

20

(EJEMPLO 294) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-oxetane]-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-benzo[2,1]tiazin-5-il)acetamida

(EJEMPLO 295) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-oxetan]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-1-metil-2(1H)-quinolinon-7-il)acetamida

(EJEMPLO 296) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-oxetane]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinolinon-5-il)acetamida

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de arilamina [fórmula (IX) descrita anteriormente] y un compuesto preparado en la <Etapa 3> del Ejemplo 293 por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 297) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-oxetane]-4-iliden)-N-(2,3-dihidro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-8-il)acetamida

(EJEMPLO 298) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-oxetane]-4-iliden)-N-(3,3-dimetil-2(1H)-indolinon-6-il)acetamida

(EJEMPLO 299) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-oxetane]-4-iliden)-N-(4-etil-2,3-dihidro-4H-benzo[1,4]oxazin-6-il)acetamida

(EJEMPLO 300) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-oxetane]-4-iliden)-N-(3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinon-5-il)acetamida

Los compuestos descritos abajo, se prepararon a partir de 5-amino-1-etil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona preparada en uno similar al proceso usado en el Ejemplo 288 y un ácido carboxílico [fórmula (VIII) descrita anteriormente] usado en el Ejemplo descrito anteriormente por uno similar al proceso usado en la <Etapa 7> del Ejemplo 1.

(EJEMPLO 301) (E)-2-(7-trifluorometil-espiro[croman-2,3'-oxetane]-4-iliden)-N-(2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-benzo[2,1]tiazin-7-il)acetamida

10 Las estructuras del compuesto sintetizado en los

Ejemplos 1 a 301 se muestran en [Ch.64] - [Ch.83]. Los datos de espectrometría de masas-cromatografía líquida (LC-MS) de estos ejemplos, se muestran en las [Tablas 11]-[Tabla 13]. Los datos de RMN de compuestos típico se muestran en las [Tabla 14] - [Tabla 16] (300 MHz: sin marca, 270 MHz: marcado con *). Las estructuras de los compuestos intermediarios se muestran en [Ch.84] - [Ch.85]. Los datos de RMN de estos compuestos intermediarios se muestran [Tabla 17] - [Tabla 18] (300 MHz: sin marca, 270 MHz: marcado con *). El "A" descrito en [Ch.84] - [Ch.85], corresponde a las partes aminas de cada ejemplo. [Ch.**], significa una figura incluida en las fórmulas generales, el esquema de reacción o las estructuras del Ejemplo en la especificación. Y [Tabla **], significa una tabla que los datos farmacológicos, datos espectrales o combinación de estructuras químicas, se muestran en la especificación.

El "***" significa un número de Serie que fue secuencialmente fijo a partir de la página 1 de la especificación.

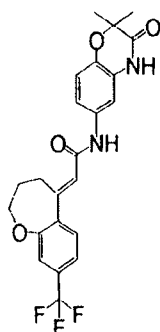
460

[Tabla 1]

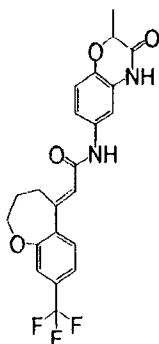
<u>Ejem.</u> <u>ple</u>	<u>Valor</u> <u>A2</u>	<u>Ejem.</u> <u>ple</u>	<u>Valor</u> <u>A2</u>	<u>Ejem.</u> <u>ple</u>	<u>Valor</u> <u>A2</u>	<u>Ejem.</u> <u>ple</u>	<u>Valor</u> <u>A2</u>
1	A	16	A	31	A	46	A
2	A	17	A	32	B	47	A
3	A	18	A	33	A	48	A
4	A	19	A	34	A	49	A
5	B	20	A	35	A	50	A
6	A	21	A	36	A	51	B
7	A	22	A	37	A	52	B
8	A	23	A	38	A	53	A
9	A	24	A	39	A	54	A
10	A	25	A	40	A	55	A
11	A	26	A	41	A	56	A
12	A	27	A	42	A	57	B
13	A	28	A	43	A	58	A
14	A	29	A	44	A	59	A
15	A	30	A	45	A		

[Ch. 64]

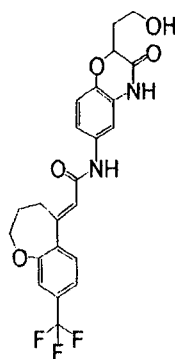
5



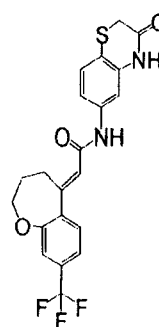
Ejemplo 1



Ejemplo 2

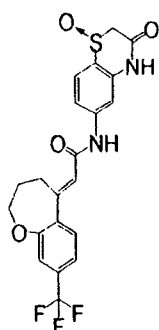


Ejemplo 3

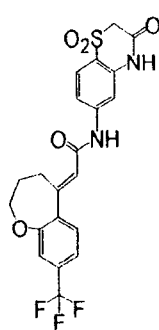


Ejemplo 4

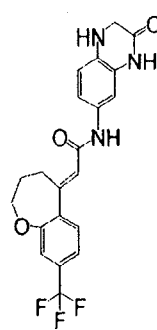
10



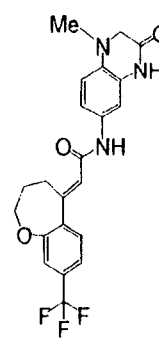
Ejemplo 5



Ejemplo 6

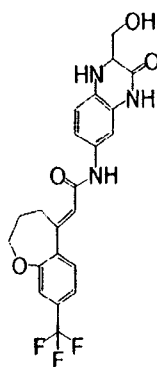


Ejemplo 7

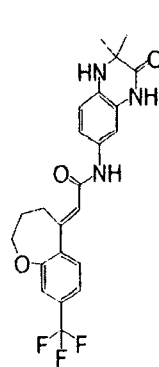


Ejemplo 8

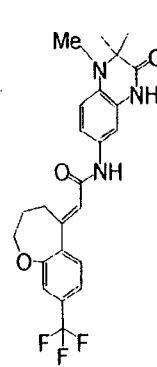
15



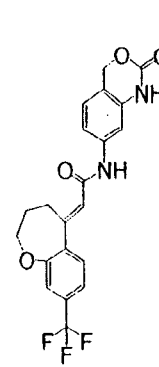
Ejemplo 9



Ejemplo 10

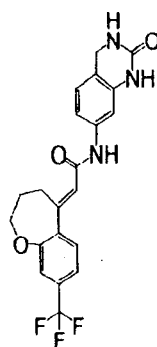


Ejemplo 11

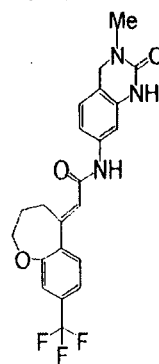


Ejemplo 12

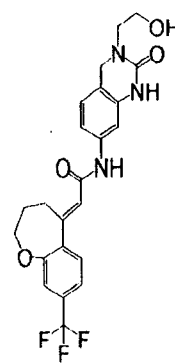
20



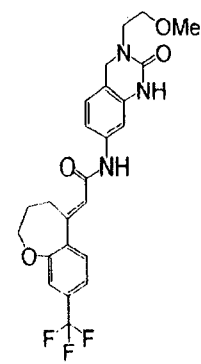
Ejemplo 13



Ejemplo 14



Ejemplo 15

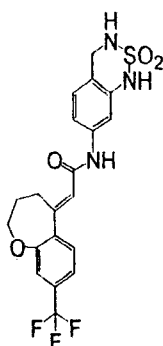


Ejemplo 16

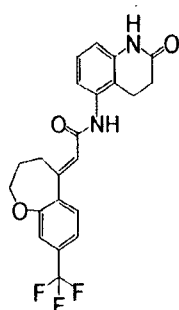
462

[Ch.65]

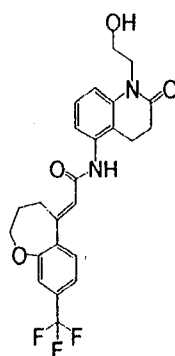
5



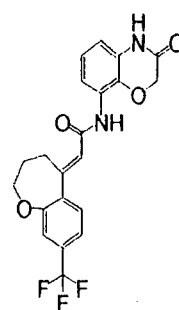
Ejemplo 17



Ejemplo 18

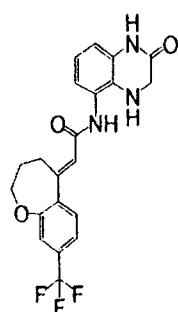


Ejemplo 19

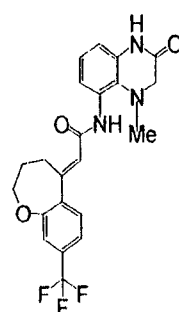


Ejemplo 20

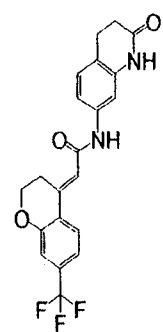
10



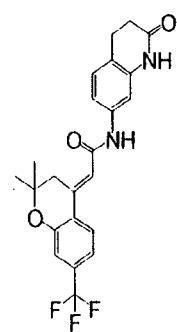
Ejemplo 21



Ejemplo 22

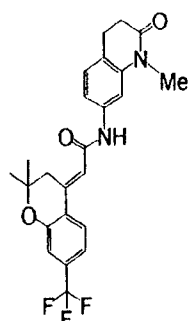


Ejemplo 23

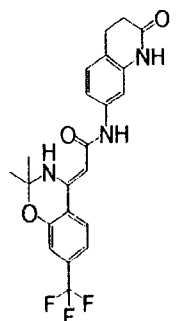


Ejemplo 24

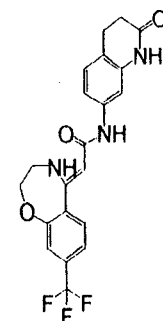
15



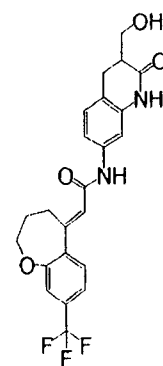
Ejemplo 25



Ejemplo 26

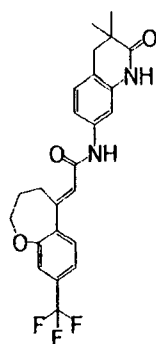


Ejemplo 27

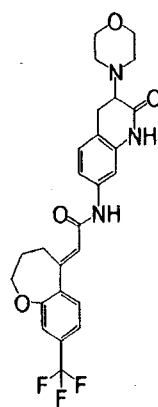


Ejemplo 28

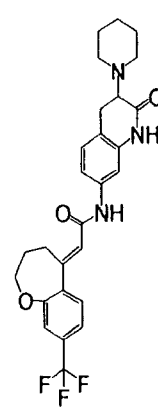
20



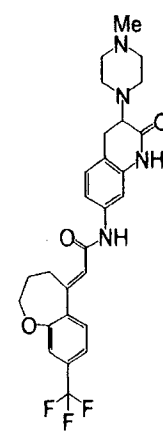
Ejemplo 29



Ejemplo 30



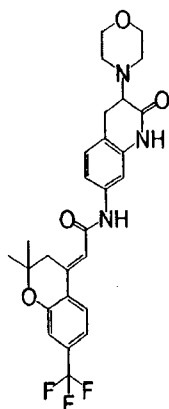
Ejemplo 31



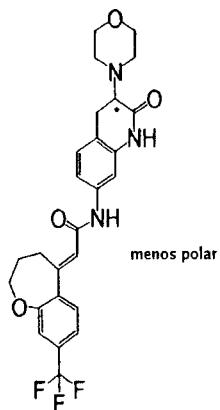
Ejemplo 32

[Ch.66]

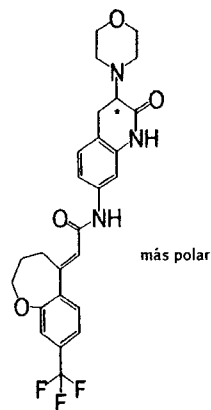
5



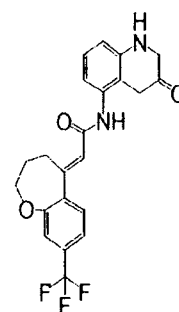
Ejemplo 33



Ejemplo 34

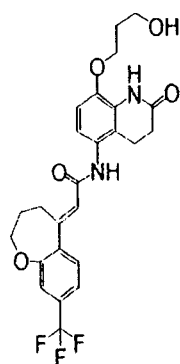


Ejemplo 35

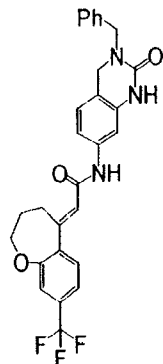


Ejemplo 36

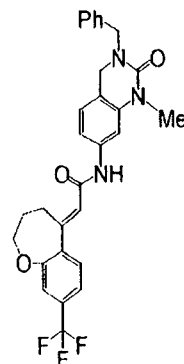
10



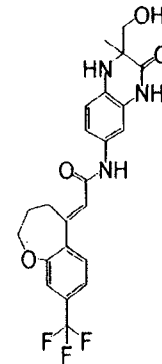
Ejemplo 37



Ejemplo 38

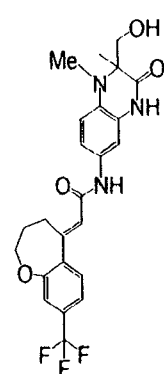


Ejemplo 39

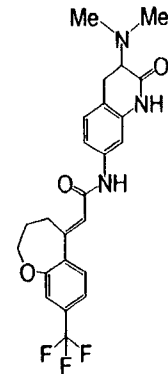


Ejemplo 40

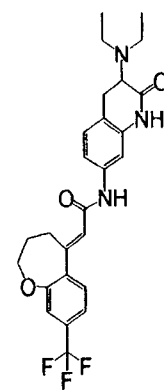
15



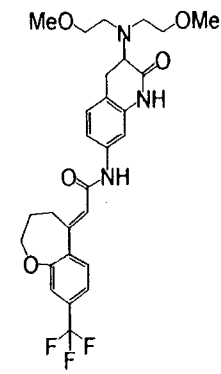
Ejemplo 41



Ejemplo 42

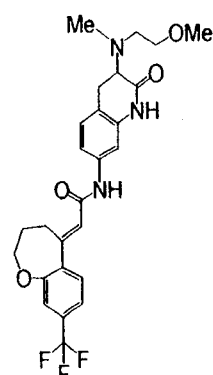


Ejemplo 43

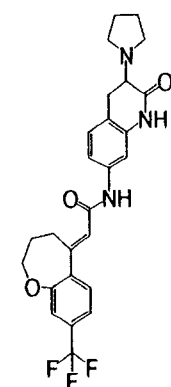


Ejemplo 44

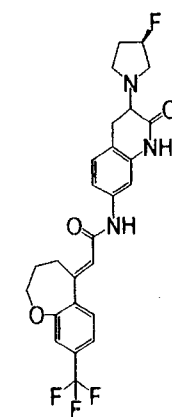
20



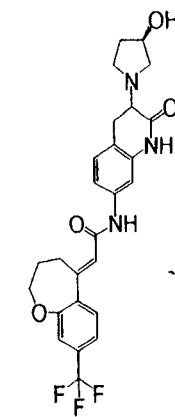
Ejemplo 45



Ejemplo 46



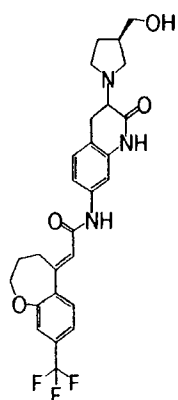
Ejemplo 47



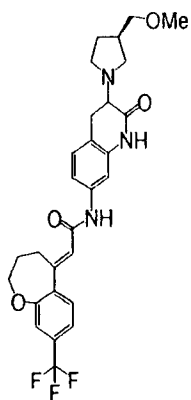
Ejemplo 48

[Ch. 67]

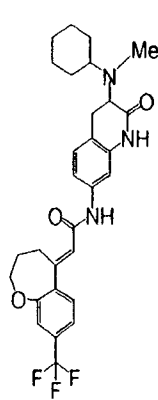
5



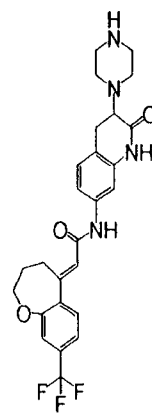
Ejemplo 49



Ejemplo 50

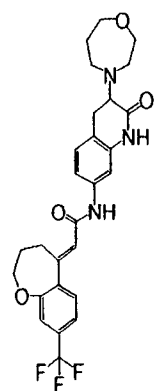


Ejemplo 51

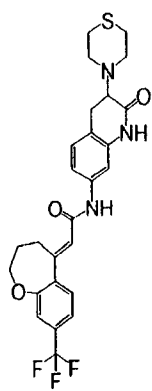


Ejemplo 52

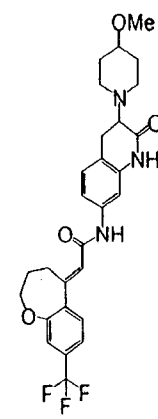
10



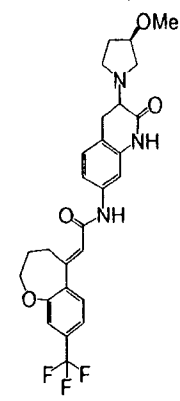
Ejemplo 53



Ejemplo 54

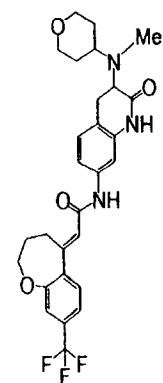


Ejemplo 55

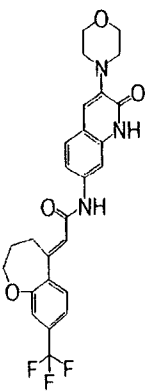


Ejemplo 56

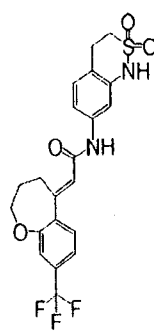
15



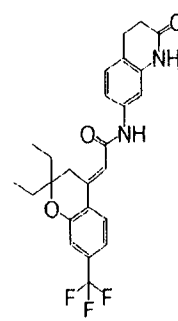
Ejemplo 57



Ejemplo 58



Ejemplo 59

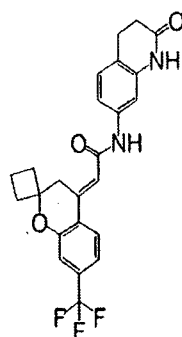


Ejemplo 60

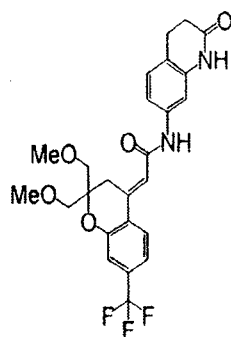
20

[Ch. 68]

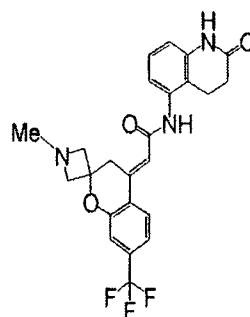
5



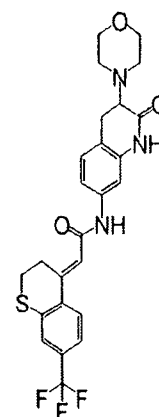
Ejemplo 61



Ejemplo 62

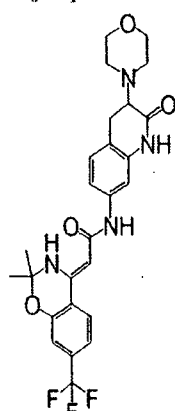


Ejemplo 63

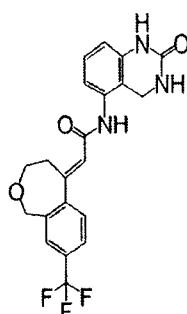


Ejemplo 64

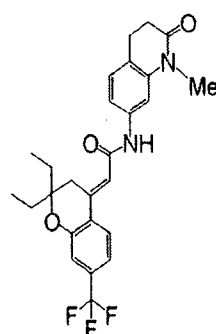
10



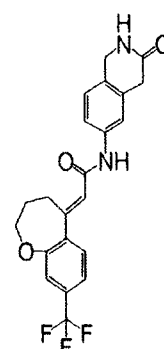
Ejemplo 65



Ejemplo 66

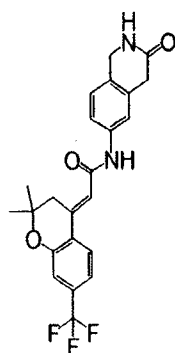


Ejemplo 67

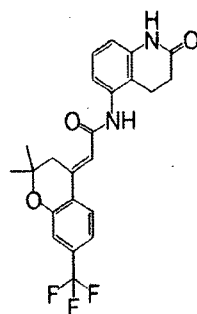


Ejemplo 68

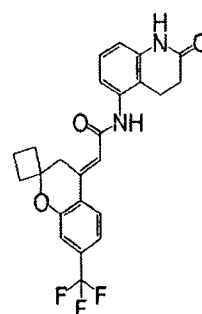
15



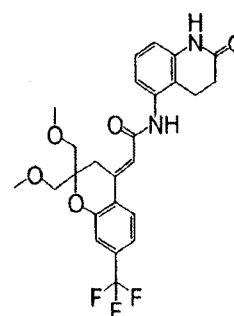
Ejemplo 69



Ejemplo 70

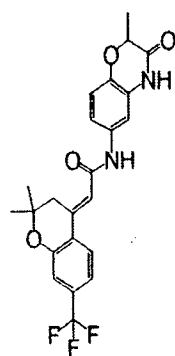


Ejemplo 71

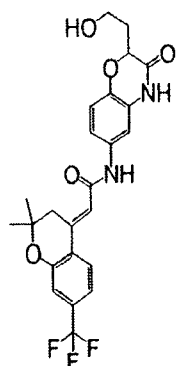


Ejemplo 72

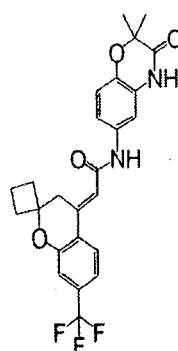
20



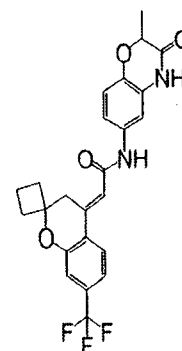
Ejemplo 73



Ejemplo 74



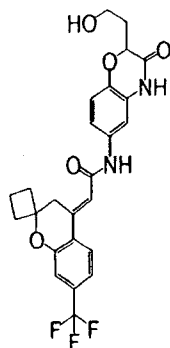
Ejemplo 75



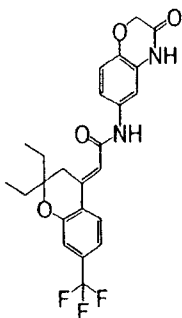
Ejemplo 76

[Ch.69]

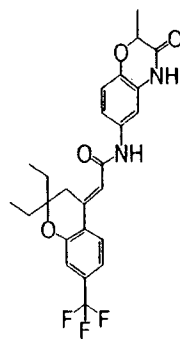
5



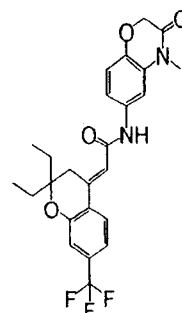
Ejemplo 77



Ejemplo 78

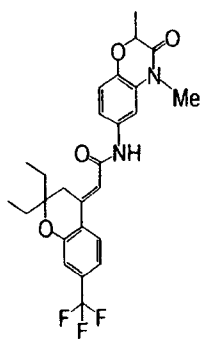


Ejemplo 79

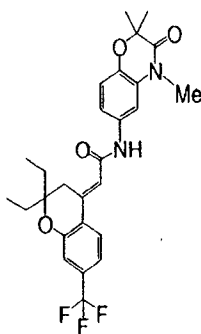


Ejemplo 80

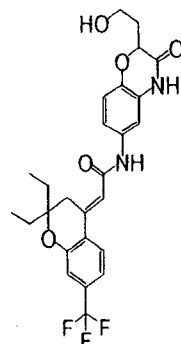
10



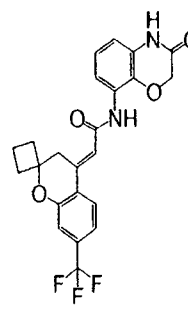
Ejemplo 81



Ejemplo 82

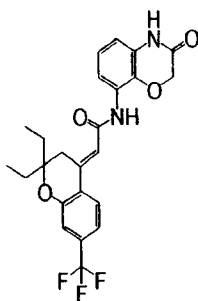


Ejemplo 83

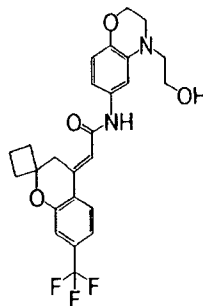


Ejemplo 84

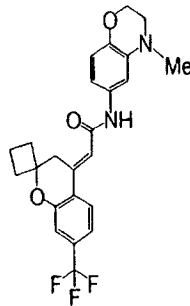
15



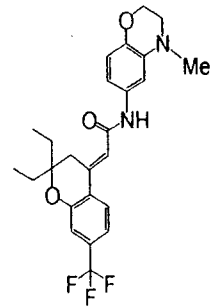
Ejemplo 85



Ejemplo 86

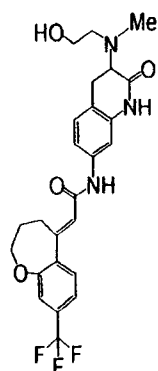


Ejemplo 87

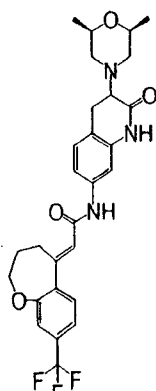


Ejemplo 88

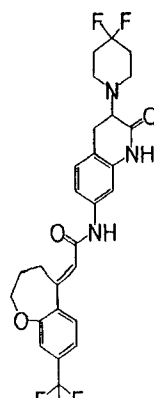
20



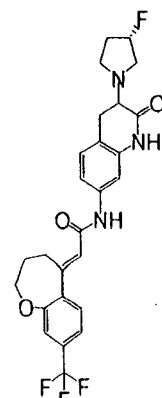
Ejemplo 89



Ejemplo 90



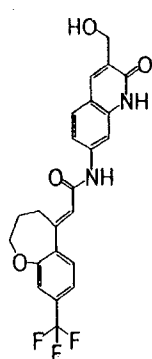
Ejemplo 91



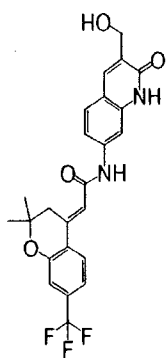
Ejemplo 92

[Ch. 70]

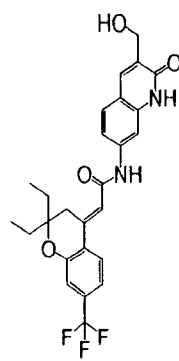
5



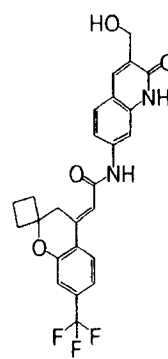
Ejemplo 93



Ejemplo 94

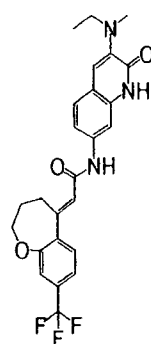


Ejemplo 95

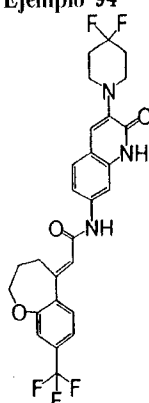


Ejemplo 96

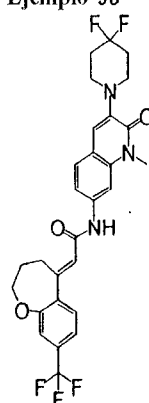
10



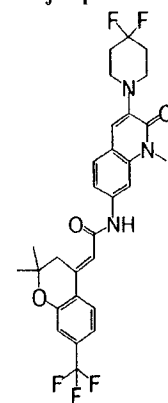
Ejemplo 97



Ejemplo 98

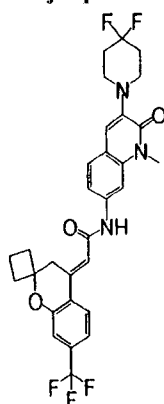


Ejemplo 99

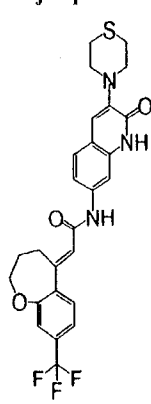


Ejemplo 100

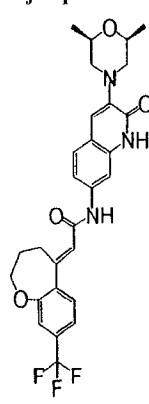
15



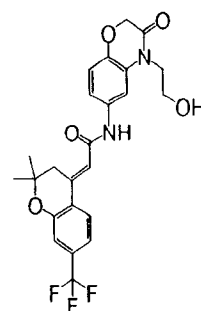
Ejemplo 101



Ejemplo 102

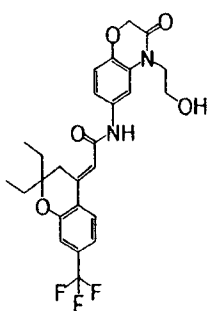


Ejemplo 103

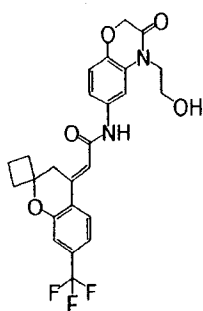


Ejemplo 104

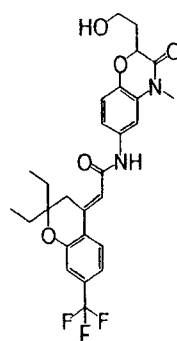
20



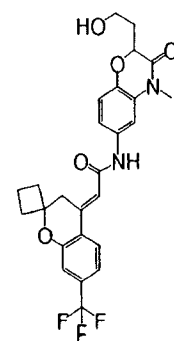
Ejemplo 105



Ejemplo 106



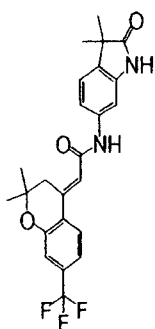
Ejemplo 107



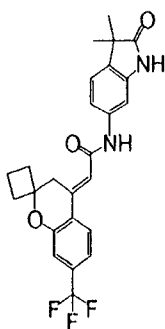
Ejemplo 108

[Ch. 71]

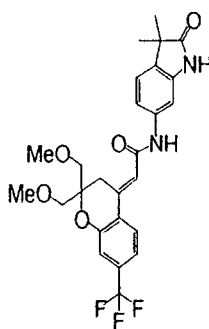
5



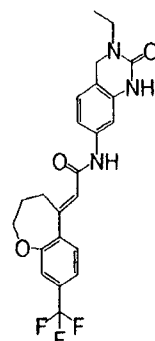
Ejemplo 109



Ejemplo 110

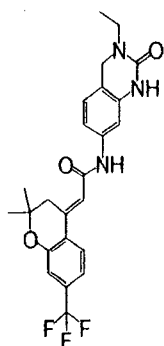


Ejemplo 111

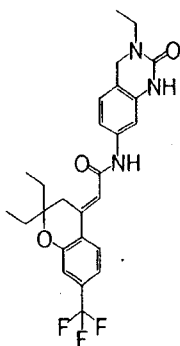


Ejemplo 112

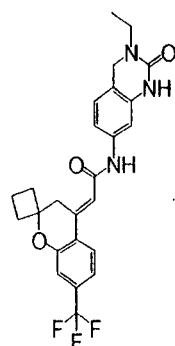
10



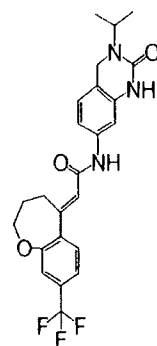
Ejemplo 113



Ejemplo 114

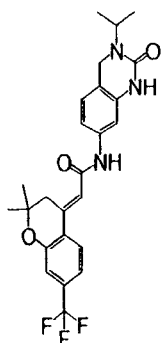


Ejemplo 115

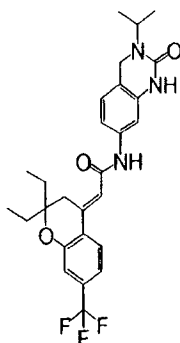


Ejemplo 116

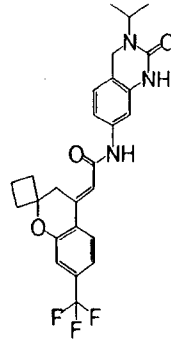
15



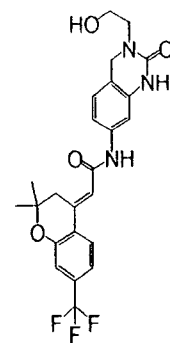
Ejemplo 117



Ejemplo 118

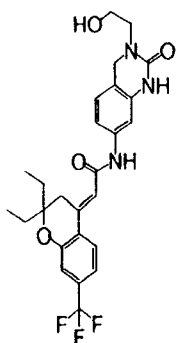


Ejemplo 119

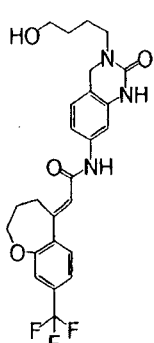


Ejemplo 120

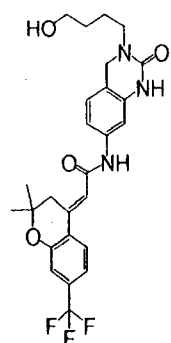
20



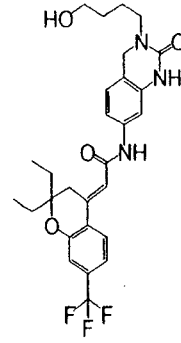
Ejemplo 121



Ejemplo 122



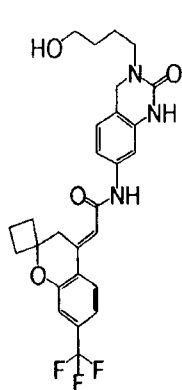
Ejemplo 123



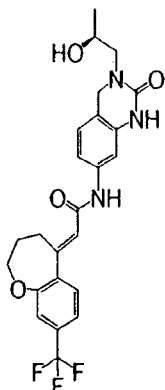
Ejemplo 124

[Ch. 72]

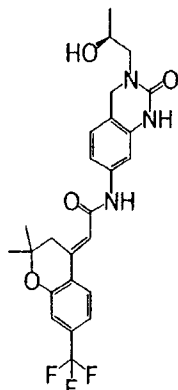
5



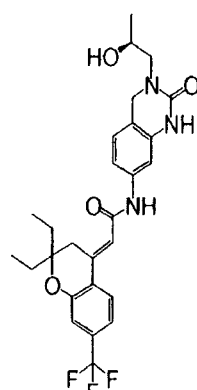
Ejemplo 125



Ejemplo 126

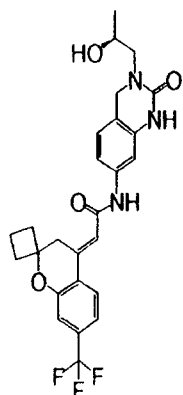


Ejemplo 127

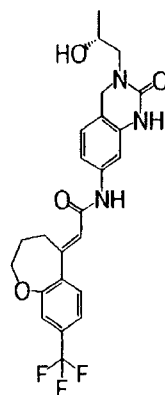


Ejemplo 128

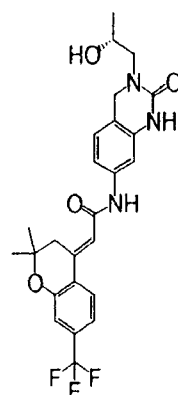
10



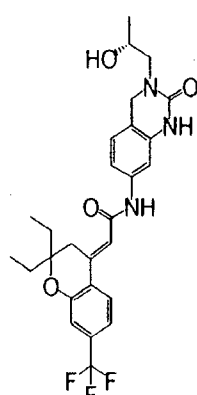
Ejemplo 129



Ejemplo 130

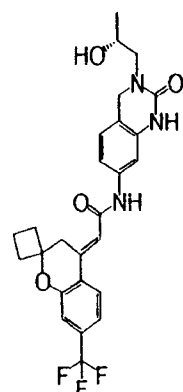


Ejemplo 131

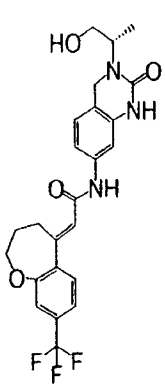


Ejemplo 132

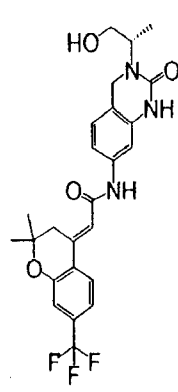
15



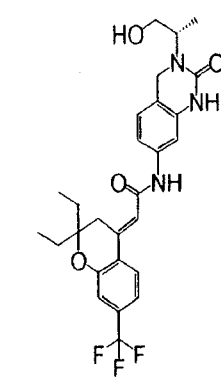
Ejemplo 133



Ejemplo 134

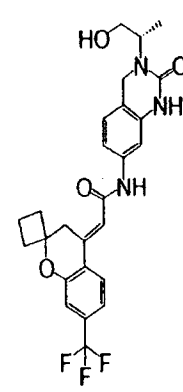


Ejemplo 135

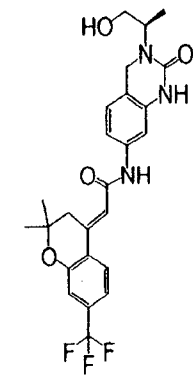


Ejemplo 136

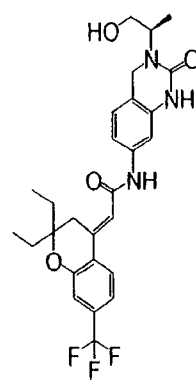
20



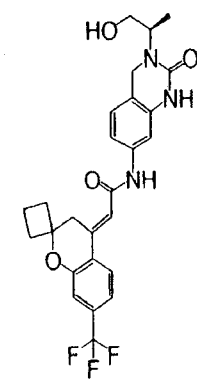
Ejemplo 137



Ejemplo 138



Ejemplo 139

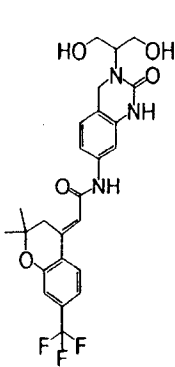


Ejemplo 140

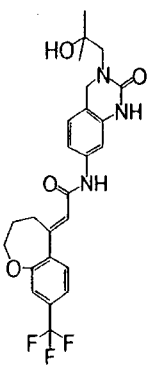
470

[Ch. 73]

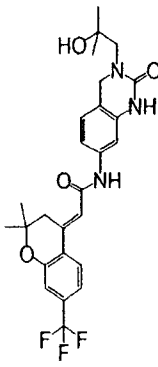
5



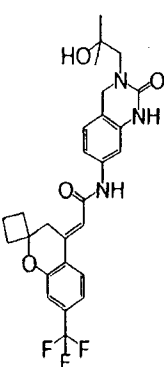
Ejemplo 141



Ejemplo 142

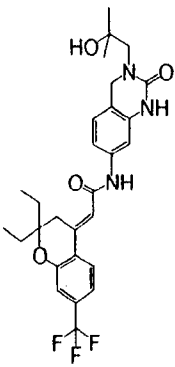


Ejemplo 143

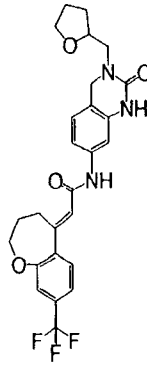


Ejemplo 144

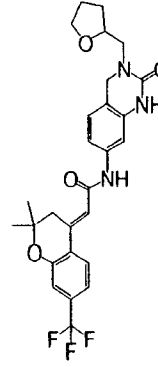
10



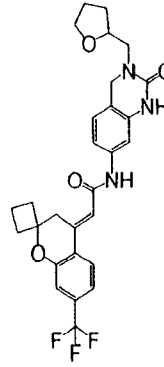
Ejemplo 145



Ejemplo 146

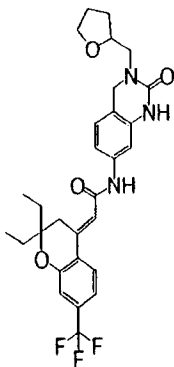


Ejemplo 147

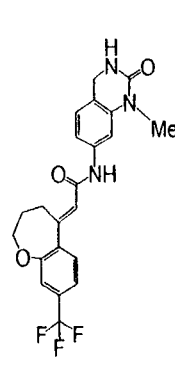


Ejemplo 148

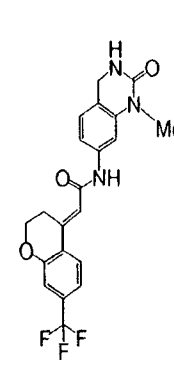
15



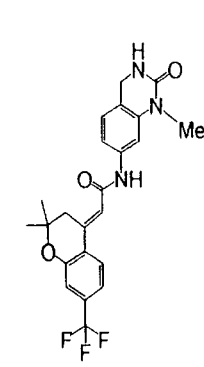
Ejemplo 149



Ejemplo 150

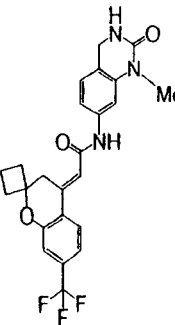


Ejemplo 151

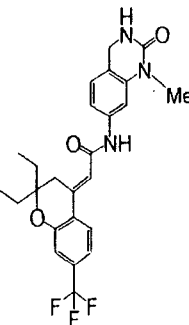


Ejemplo 152

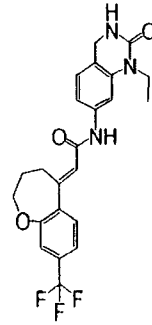
20



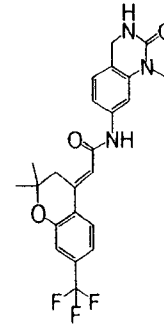
Ejemplo 153



Ejemplo 154



Ejemplo 155

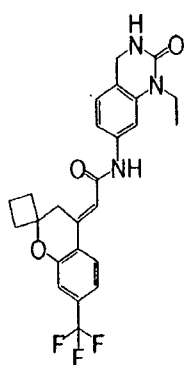


Ejemplo 156

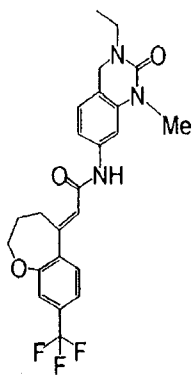
471

[Ch. 74]

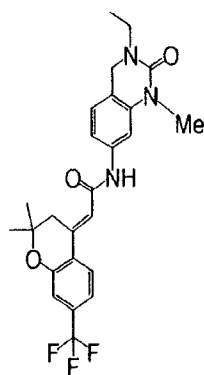
5



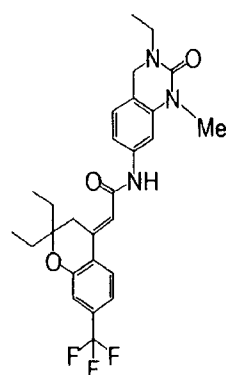
Ejemplo 157



Ejemplo 158

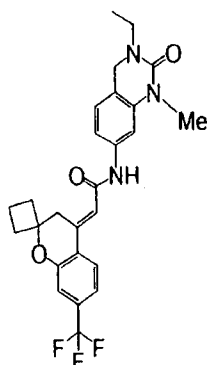


Ejemplo 159

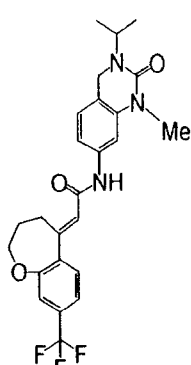


Ejemplo 160

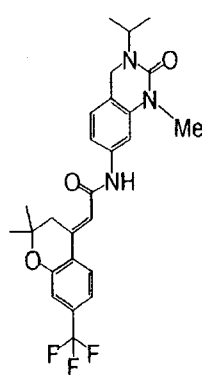
10



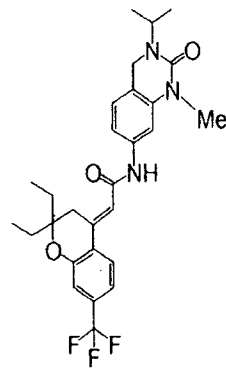
Ejemplo 161



Ejemplo 162

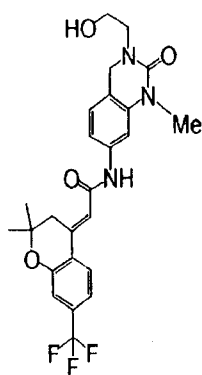


Ejemplo 163

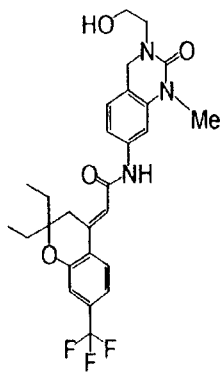


Ejemplo 164

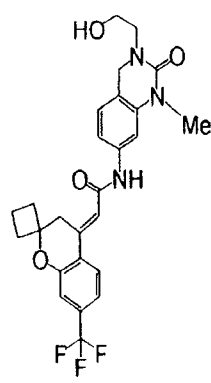
15



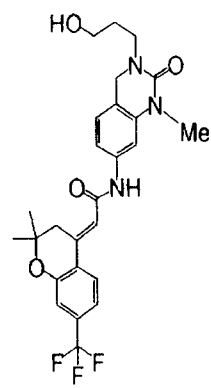
Ejemplo 165



Ejemplo 166

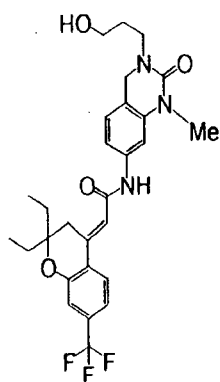


Ejemplo 167

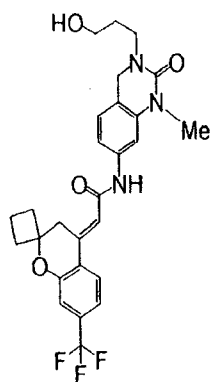


Ejemplo 168

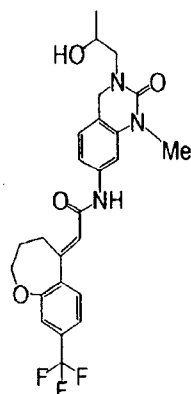
20



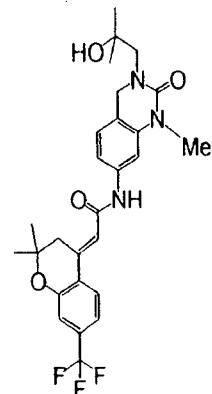
Ejemplo 169



Ejemplo 170



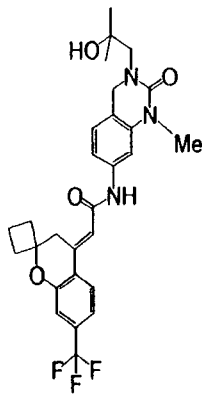
Ejemplo 171



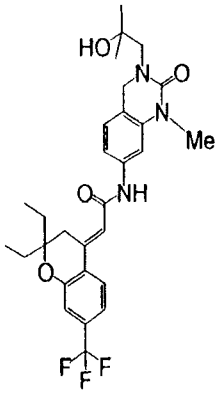
Ejemplo 172

[Ch. 75]

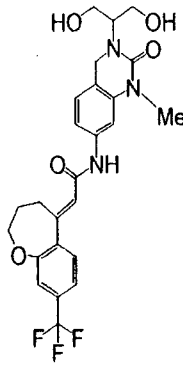
5



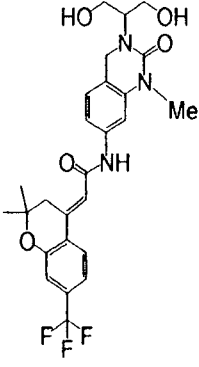
Ejemplo 173



Ejemplo 174

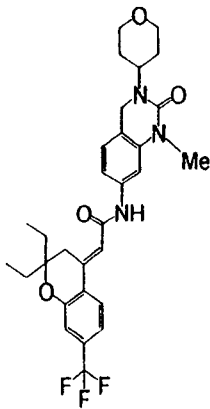


Ejemplo 175

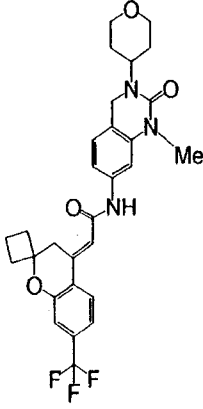


Ejemplo 176

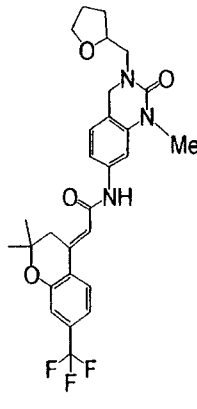
10



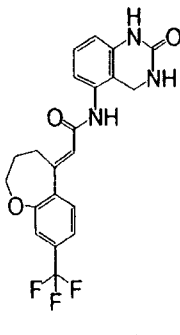
Ejemplo 177



Ejemplo 178

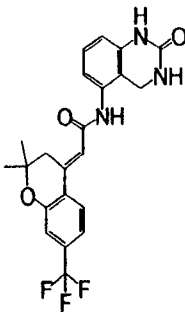


Ejemplo 179

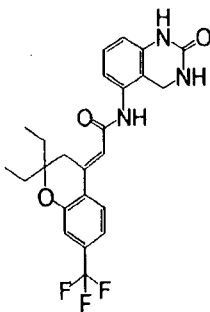


Ejemplo 180

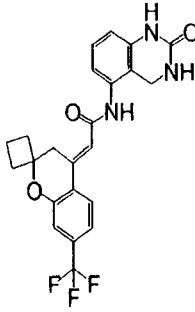
15



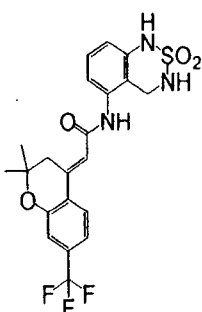
Ejemplo 181



Ejemplo 182

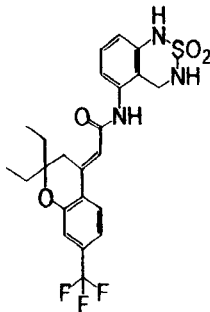


Ejemplo 183

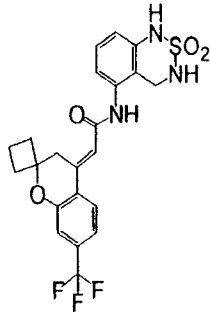


Ejemplo 184

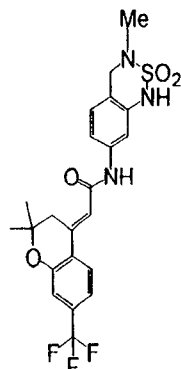
20



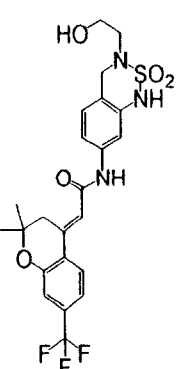
Ejemplo 185



Ejemplo 186



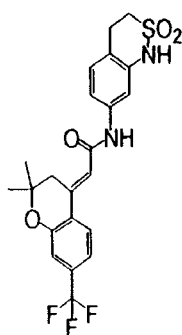
Ejemplo 187



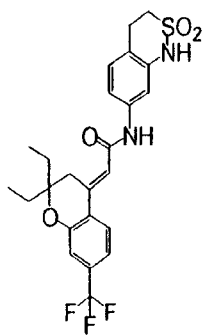
Ejemplo 188

[Ch. 76]

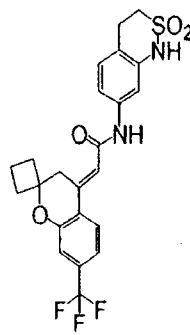
5



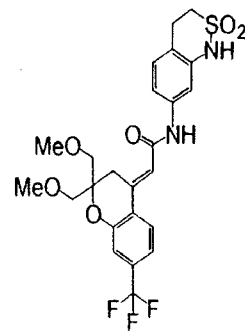
Ejemplo 189



Ejemplo 190

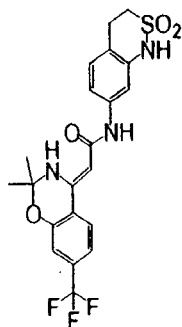


Ejemplo 191

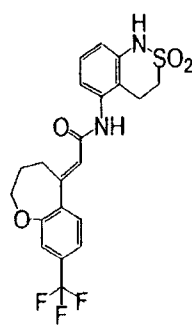


Ejemplo 192

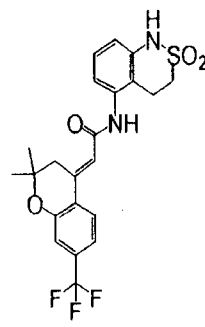
10



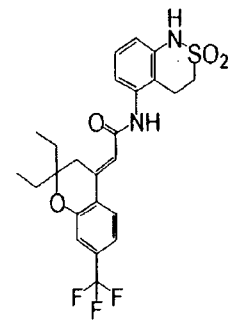
Ejemplo 193



Ejemplo 194

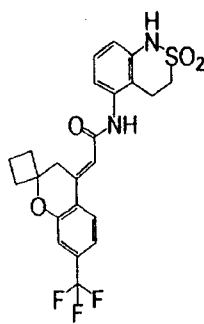


Ejemplo 195

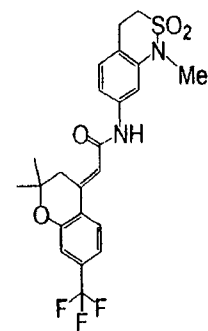


Ejemplo 196

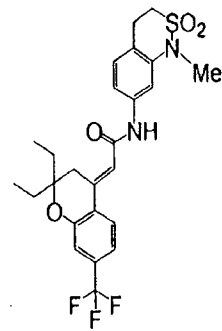
15



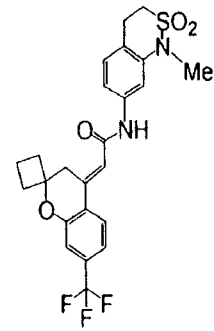
Ejemplo 197



Ejemplo 198

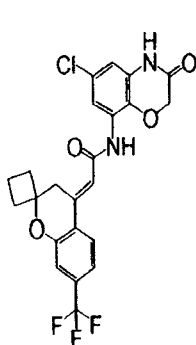


Ejemplo 199

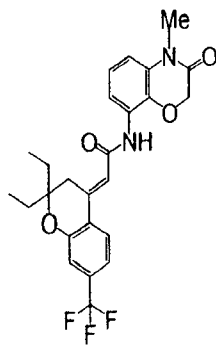


Ejemplo 200

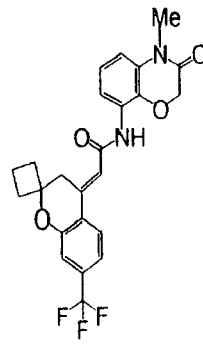
20



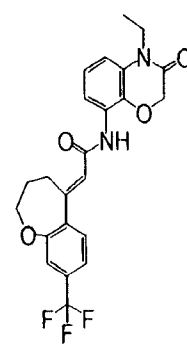
Ejemplo 201



Ejemplo 202



Ejemplo 203

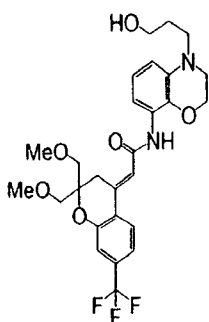


Ejemplo 204

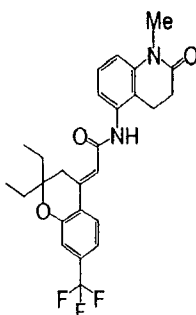
478

[Ch. 78]

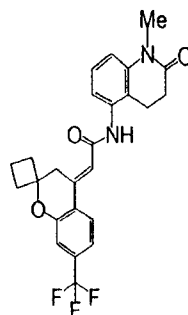
5



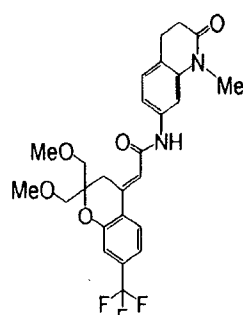
Ejemplo 221



Ejemplo 222

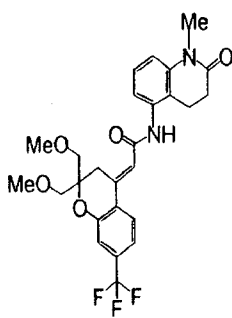


Ejemplo 223

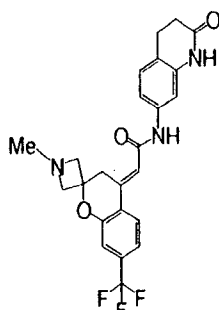


Ejemplo 224

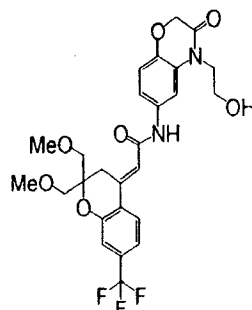
10



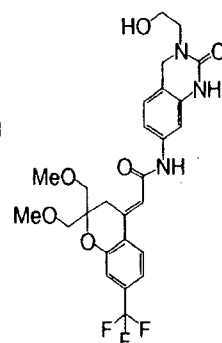
Ejemplo 225



Ejemplo 226

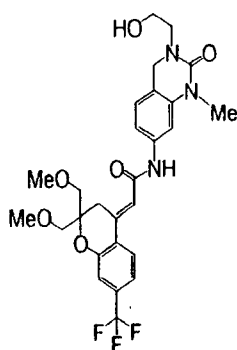


Ejemplo 227

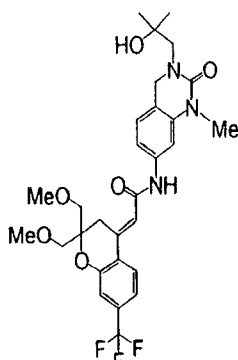


Ejemplo 228

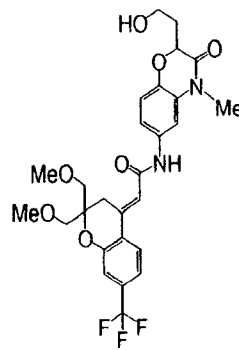
15



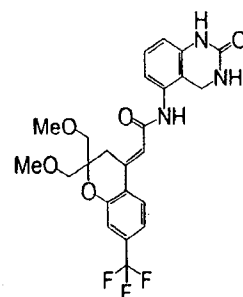
Ejemplo 229



Ejemplo 230

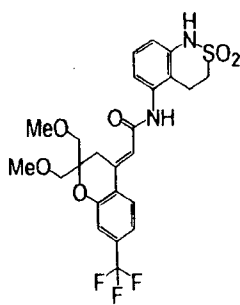


Ejemplo 231

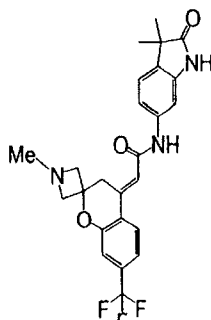


Ejemplo 232

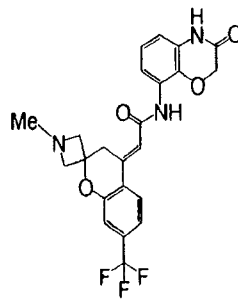
20



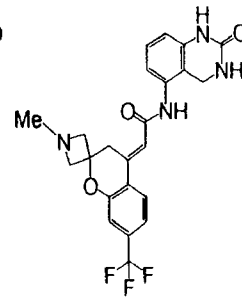
Ejemplo 233



Ejemplo 234



Ejemplo 235

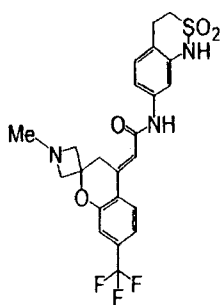


Ejemplo 236

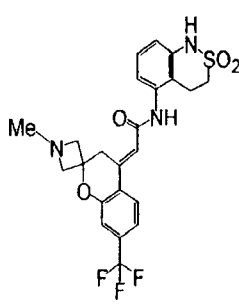
476

[Ch. 79]

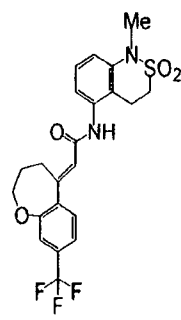
5



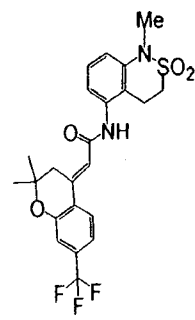
Ejemplo 237



Ejemplo 238

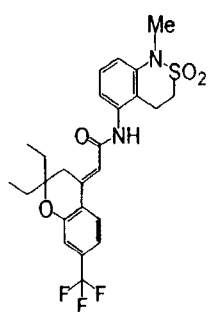


Ejemplo 239

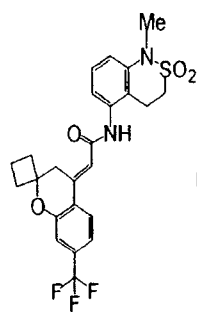


Ejemplo 240

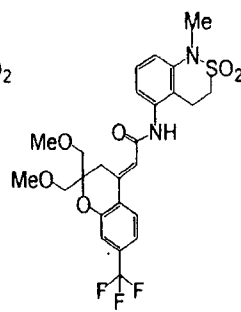
10



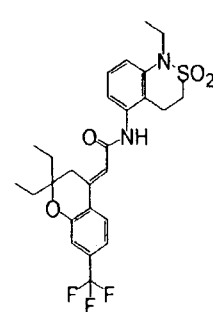
Ejemplo 241



Ejemplo 242

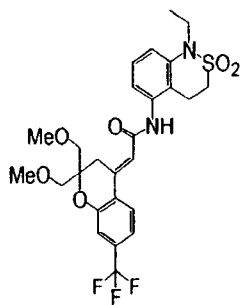


Ejemplo 243

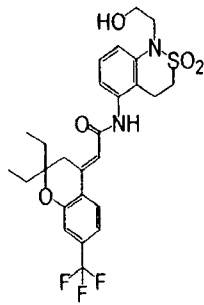


Ejemplo 244

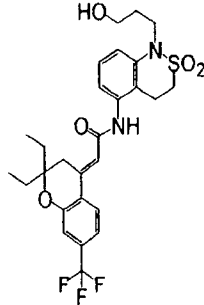
15



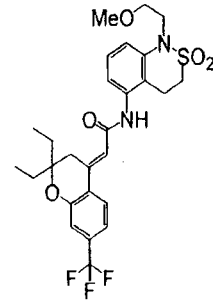
Ejemplo 245



Ejemplo 246

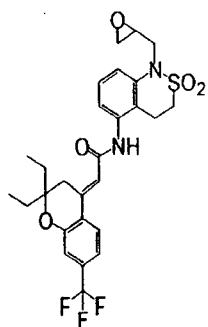


Ejemplo 247

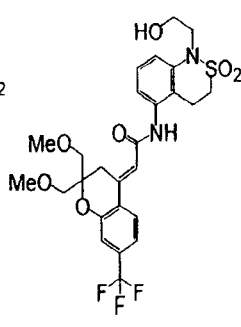


Ejemplo 248

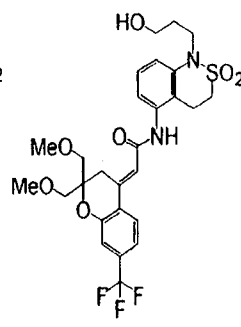
20



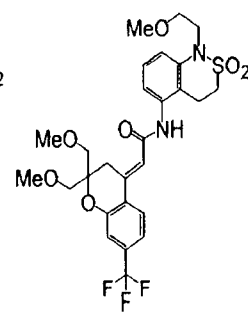
Ejemplo 249



Ejemplo 250



Ejemplo 251

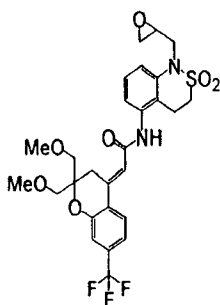


Ejemplo 252

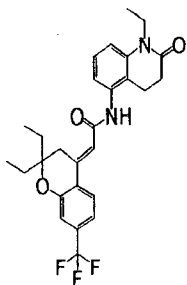
477

[Ch. 80]

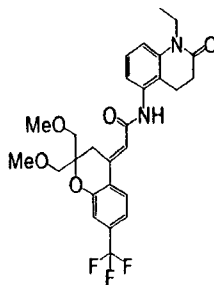
5



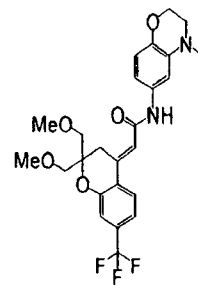
Ejemplo 253



Ejemplo 254

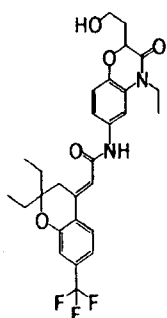


Ejemplo 255

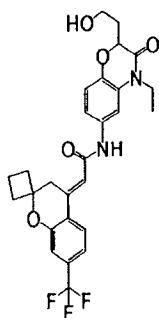


Ejemplo 256

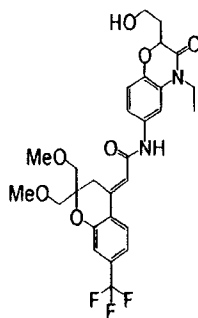
10



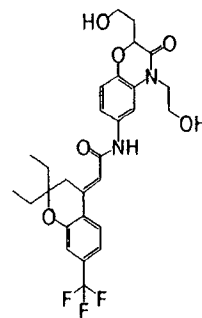
Ejemplo 257



Ejemplo 258

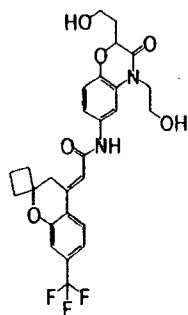


Ejemplo 259

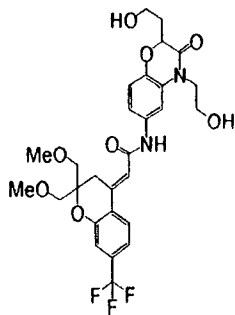


Ejemplo 260

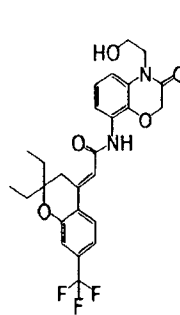
15



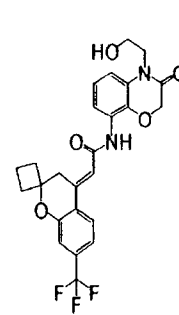
Ejemplo 261



Ejemplo 262

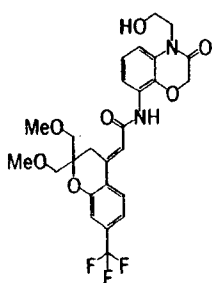


Ejemplo 263

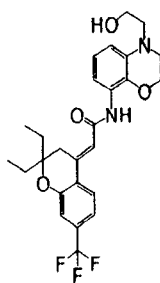


Ejemplo 264

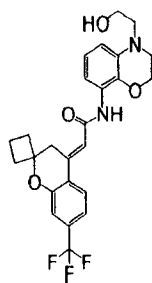
20



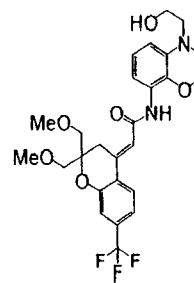
Ejemplo 265



Ejemplo 266



Ejemplo 267

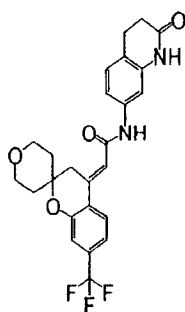


Ejemplo 268

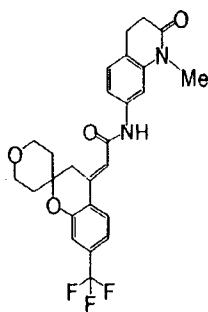
[Ch. 81]

478

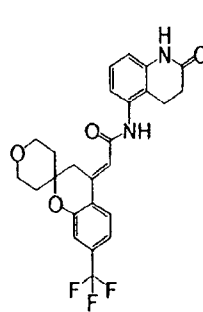
5



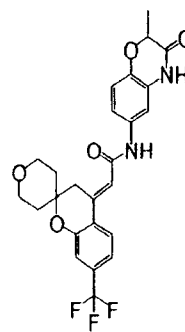
Ejemplo 269



Ejemplo 270

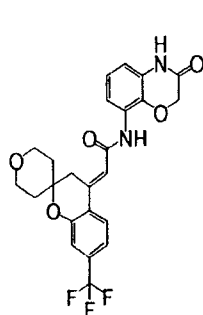


Ejemplo 271

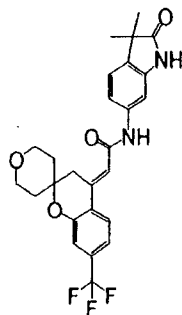


Ejemplo 272

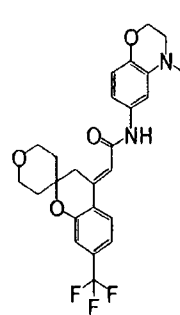
10



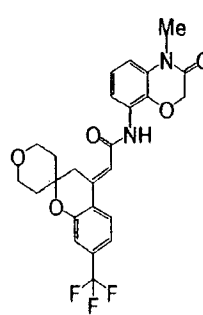
Ejemplo 273



Ejemplo 274

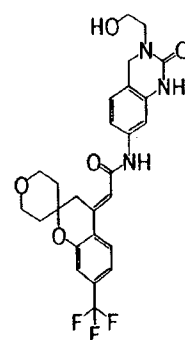


Ejemplo 275

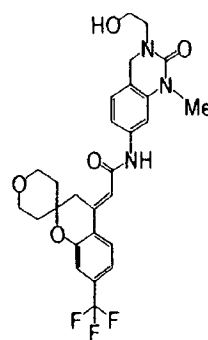


Ejemplo 276

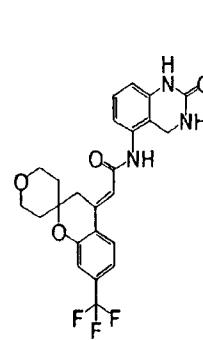
15



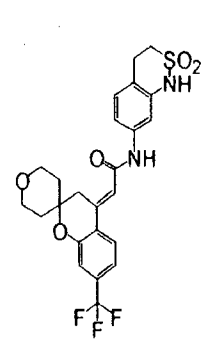
Ejemplo 277



Ejemplo 278

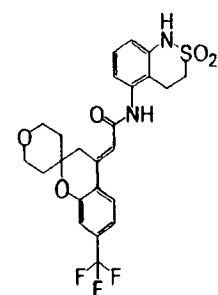


Ejemplo 279

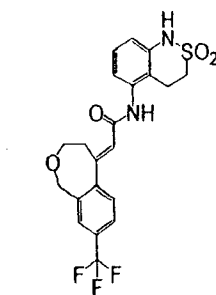


Ejemplo 280

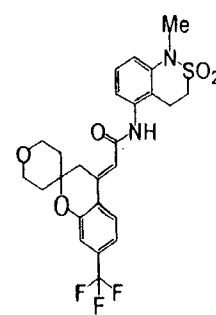
20



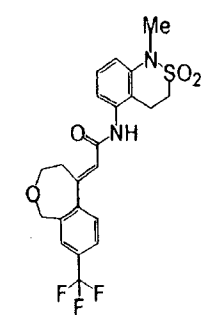
Ejemplo 281



Ejemplo 282



Ejemplo 283

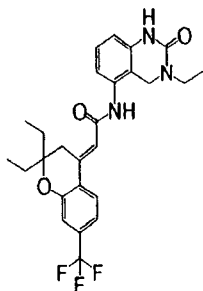


Ejemplo 284

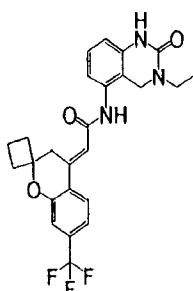
179

[Ch. 82]

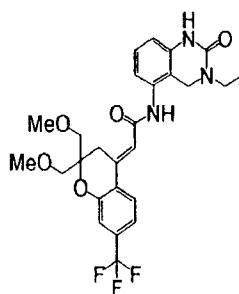
5



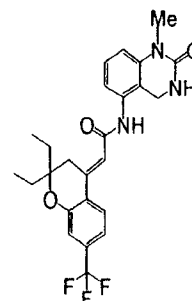
Ejemplo 285



Ejemplo 286

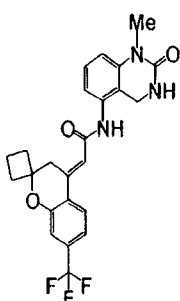


Ejemplo 287

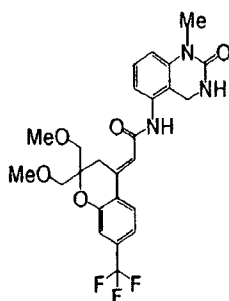


Ejemplo 288

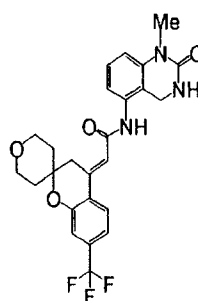
10



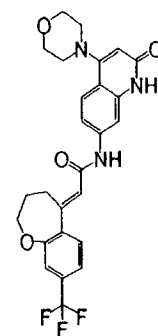
Ejemplo 289



Ejemplo 290

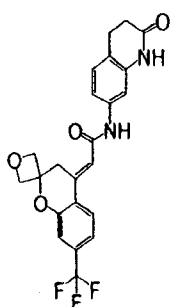


Ejemplo 291

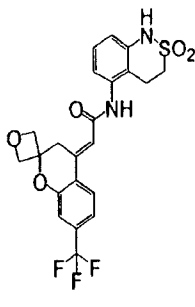


Ejemplo 292

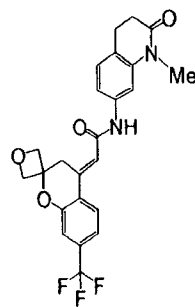
15



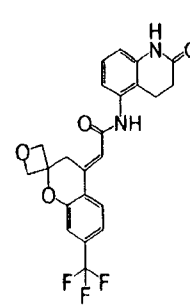
Ejemplo 293



Ejemplo 294

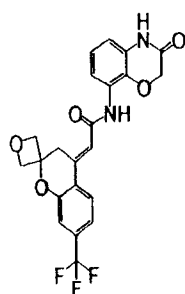


Ejemplo 295

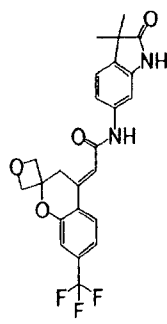


Ejemplo 296

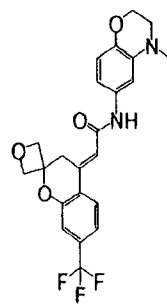
20



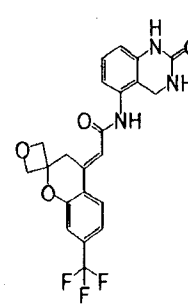
Ejemplo 297



Ejemplo 298



Ejemplo 299

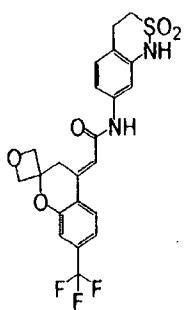


Ejemplo 300

480

[Ch. 83]

5

**Ejemplo 301**

10

15

20

481

[Tabla 11)

5

10

15

20

Ejemplo	Masa CL	Tiempo de retención (min)	Ejemplo	Masa CL	Tiempo de retención (min)	Ejemplo	Masa CL	Tiempo de retención (min)
	(M+1) ⁺			(M+1) ⁺			(M+1) ⁺	
1	447	5.09	41	476	4.4	81	489	6.13
2	433	4.89	42	488	2.93	82	503	6.32
3	463	4.38	43	548	3.55	83	505	5.13
4	435	4.93	44	460	2.8	84	445	5.33
5	451	4.16	45	504	2.95	85	461	5.72
6	467	4.79	46	486	2.87	86	475	5.28
7	418	4.28	47	504	3.47	87	445	5.83
8	432	4.62	48	502	2.87	88	461	6.18
9	448	4.06	49	516	2.93	89	490	2.95
10	446	4.6	50	530	3.05	90	530	4.05
11	460	5.03	51	526	3.15	91	536	4.92
12	419	4.62	52	501	2.89	92	504	3.38
13	418	4.35	53	516	3.03	93	445	4.30
14	430 *	4.59	54	519	4.04	94	459	4.57
15	462	4.26	55	530	3.09	95	487	5.08
16	476	4.72	56	516	3.03	96	471	4.72
17	452 *	4.74	57	530	2.97	97	472	4.85
18	417	4.48	58	500	4.75	98	534	5.33
19	461	4.52	59	453	4.81	99	548	5.80
20	419	4.85	60	459	5.55	100	562	6.05
21	418	4.34	61	443	5.17	101	574	6.22
22	432	4.95	62	491	4.55	102	516	5.20
23	403	4.48	63	458	2.40	103	528	5.15
24	431	4.93	64	504	3.80	104	477	4.92
25	445	5.35	65	517	3.87	105	505	5.40
26	432	4.84	66	418	3.78	106	489	5.10
27	418	4.28	67	473	5.95	107	519	5.48
28	447	4.32	68	417	4.42	108	503	5.10
29	445	5.15	69	431	4.72	109	445	5.28
30	503	3.78	70	431	4.82	110	457	5.45
31	501	2.97	71	443	4.92	111	505	4.82
32	516	2.87	72	491	4.33	112	446	4.77
33	517	4.06	73	447	5.23	113	460	5.03
34	502	3.68	74	477	4.70	114	488	5.58
35	502	3.74	75	473	5.60	115	472	5.22
36	417	4.75	76	459	5.40	116	460	4.97
37	491	4.22	77	489	4.83	117	474	5.25
38	508	5.35	78	461	5.50	118	502	5.78
39	522	5.83	79	475	5.72	119	486	5.42
40	462	4.18	80	475	5.90	120	476	4.57

* (M-1)

482

[Tabla 12]

5

10

15

20

Ejemplo	Masa CL	Tiempo de retención	Ejemplo	Masa CL	Tiempo de retención	Ejemplo	Masa CL	Tiempo de retención
	(M+1) ⁺	(min)		(M+1) ⁺	(min)		(M+1) ⁺	(min)
121	504	5.08	161	486	5.68	201	479	5.90
122	490	4.43	162	474	5.42	202	475	6.10
123	504	4.70	163	488	5.70	203	459	5.73
124	532	5.20	164	516	6.25	204	447	5.43
125	516	4.83	165	490	4.85	205	461	5.73
126	476	4.42	166	518	5.42	206	489	6.32
127	490	4.68	167	502	5.03	207	473	5.95
128	518	5.20	168	504	4.98	208	519	5.67
129	502	4.85	169	532	5.55	209	503	5.27
130	476	4.40	170	516	5.17	210	502 **	3.77
131	490	4.67	171	490	4.72	211	502 **	3.75
132	518	5.20	172	518	5.22	212	516	4.05
133	502	4.83	173	530	5.40	213	516	4.05
134	476	4.35	174	546	5.78	214	461	6.48
135	490	4.70	175	506	4.18	215	445	6.20
136	518	5.13	176	520	4.45	216	493	5.48
137	502	4.85	177	558	5.97	217	475	6.67
138	490	4.70	178	542	5.58	218	507	5.72
139	518	5.13	179	530	5.50	219	505	5.90
140	502	4.85	180	418	4.25	220	489	5.60
141	506	4.23	181	432	4.47	221	537	4.97
142	490	4.55	182	460	4.98	222	473	5.62
143	504	4.83	183	444	4.63	223	457	5.33
144	516	5.00	184	468	4.90	224	505	4.95
145	532	5.37	185	496	5.38	225	505	4.62
146	502	4.87	186	480	5.05	226	458	2.58
147	516	5.13	187	482	5.33	227	537	4.45
148	528	5.32	188	512	4.88	228	536	4.13
149	544	5.68	189	467	5.13	229	550	4.47
150	432	4.67	190	495	5.63	230	578	4.70
151	418	4.50	191	479	5.30	231	551	4.67
152	446	4.97	192	527	4.78	232	492	4.10
153	458	5.15	193	468	5.05	233	527	4.67
154	474	5.53	194	453	4.65	234	472	2.73
155	446	4.88	195	467	4.93	235	460	2.48
156	460	5.17	196	495	5.47	236	459	2.32
157	472	5.35	197	479	5.10	237	494	2.63
158	460	5.18	198	481	5.50	238	494	2.33
159	474	5.48	199	509	6.00	239	467	5.10
160	502	6.07	200	493	5.67	240	481	5.37

***forma libre

483

[Tabla 13]

5

10

15

20

Ejemplo	Masa CL	Tiempo de Retención (min)	Ejemplo	Masa CL	Tiempo de Retención (min)
	(M+1) ⁺			(M+1) ⁺	
241	509	5.80	281	509	4.65
242	493	5.55	282	453	4.32
243	541	4.97	283	523	4.87
244	523	5.93	284	467	4.55
245	555	5.12	285	488	5.47
246	539	5.45	286	472	2.73
247	553	5.35	287	520	4.52
248	553	5.35	288	474	5.40
249	551	5.80	289	458	5.03
250	571	4.55	290	506	4.35
251	585	4.47	291	488	4.43
252	585	4.47	292	500	4.55
253	583	4.90	293	445	4.28
254	487	5.82	294	481	4.43
255	519	4.83	295	459	4.70
256	507	5.43	296	445	4.20
257	533	5.78	297	447	4.43
258	517	5.38	298	459	4.57
259	565	4.72	299	446	3.88
260	549	5.13	300	481	4.53
261	533	5.78	301	472	5.22
262	581	4.18			
263	505	5.53			
264	489	5.13			
265	537	4.50			
266	491	5.83			
267	475	5.55			
268	523	4.88			
269	473	4.60			
270	487	4.93			
271	473	4.33			
272	489	4.83			
273	475	4.68			
274	487	4.90			
275	489	5.55			
276	489	5.13			
277	518	4.22			
278	532	4.45			
279	474	4.12			
280	509	4.68			

A84

[Tabla 14]

5

10

15

20

Ejemplo	Datos RMN (δ : ppm) < τ : 270MHz >
1	(DMSO- d_6) 10.63(1H,s), 10.16(1H,s), 7.56(1H,d,J=8Hz), 7.47(1H,d,J=2Hz), 7.42(1H,dd,J=1,8Hz), 7.27(1H,d,J=1Hz), 7.11(1H,dd,J=2,9Hz), 6.88(1H,d,J=9Hz), 6.43(1H,s), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.17(2H,t,J=6Hz), 2.18-2.04(2H,m), 1.38(6H,s)
2	(DMSO- d_6) 10.68(1H,s), 10.17(1H,s), 7.56(1H,d,J=8Hz), 7.48(1H,d,J=2Hz), 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.27(1H,s), 7.11(1H,dd,J=2,9Hz), 6.91(1H,d,J=9Hz), 6.43(1H,s), 4.61(1H,q,J=7Hz), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.17(2H,t,J=6Hz), 2.18-2.04(2H,m), 1.41(3H,d,J=7Hz)
3	(DMSO- d_6) 10.70(1H,s), 10.17(1H,s), 7.55(1H,d,J=8Hz), 7.47(1H,d,J=2Hz), 7.44-7.39(1H,m), 7.27(1H,d,J=1Hz), 7.12(1H,dd,J=1,9Hz), 6.91(1H,d,J=9Hz), 6.42(1H,s), 4.69-4.58(2H,m), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.64-3.52(2H,m), 3.17(2H,t,J=6Hz), 2.17-2.05(2H,m), 1.98-1.88(1H,m), 1.86-1.72(1H,m)
4	(DMSO- d_6) 10.59(1H,s), 10.27(1H,s), 7.58-7.37(3H,m), 7.28-7.18(3H,m), 6.44(1H,s), 4.21(2H,t,J=6Hz), 3.43(2H,s), 3.15(2H,t,J=7Hz), 2.18-2.05(2H,m)
6*	(DMSO- d_6) 11.27(1H,s), 10.69(1H,s), 7.83-7.70(2H,m), 7.62-7.38(3H,m), 7.29(1H,s), 6.50(1H,s), 4.68(2H,s), 4.23(2H,t,J=6Hz), 3.18(2H,t,J=6Hz), 2.25-2.05(2H,m)
7	(DMSO- d_6) 10.27(1H,s), 9.95(1H,s), 7.54(1H,d,J=8Hz), 7.44-7.38(1H,m), 7.28-7.23(2H,m), 7.02(1H,dd,J=2,8Hz), 6.60(1H,d,J=8Hz), 6.41(1H,s), 5.84(1H,s), 4.21(2H,t,J=6Hz), 3.68(2H,s), 3.17(2H,t,J=7Hz), 2.18-2.04(2H,m)
8*	(DMSO- d_6) 10.46(1H,s), 10.03(1H,s), 7.55(1H,d,J=8Hz), 7.41(1H,d,J=8Hz), 7.33(1H,d,J=2Hz), 7.26(1H,s), 7.16(1H,dd,J=2,8Hz), 6.66(1H,d,J=8Hz), 6.42(1H,s), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.60(2H,s), 3.17(2H,t,J=7Hz), 2.18-2.02(2H,m)
9*	(DMSO- d_6) 10.29(1H,s), 9.92(1H,s), 7.54(1H,d,J=8Hz), 7.41(1H,d,J=8Hz), 7.26(1H,s), 7.22(1H,s), 7.00(1H,d,J=9Hz), 6.69(1H,d,J=9Hz), 6.41(1H,s), 5.86(1H,s), 4.90(1H,t,J=5Hz), 4.21(2H,t,J=6Hz), 3.80-3.45(3H,m), 3.17(2H,t,J=6Hz), 2.74(3H,s), 2.20-2.00(2H,m)
10*	(DMSO- d_6) 10.18(1H,s), 9.93(1H,s), 7.53(1H,d,J=8Hz), 7.40(1H,d,J=8Hz), 7.25-7.20(2H,m), 7.01(1H,dd,J=2,8Hz), 6.60(1H,d,J=8Hz), 6.40(1H,s), 5.84(1H,s), 4.20(2H,t,J=6Hz), 3.16(2H,t,J=7Hz), 2.18-2.00(2H,m), 1.19(6H,s)
11*	(DMSO- d_6) 10.43(1H,s), 10.03(1H,s), 7.55(1H,d,J=8Hz), 7.41(1H,d,J=8Hz), 7.32(1H,d,J=2Hz), 7.26(1H,s), 7.18(1H,dd,J=2,9Hz), 6.64(1H,d,J=9Hz), 6.43(1H,s), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.18(2H,t,J=6Hz), 2.73(3H,s), 2.20-2.05(2H,m), 1.22(6H,s)
12	(DMSO- d_6) 10.28(1H,s), 10.18(1H,s), 7.56(1H,d,J=8Hz), 7.44(1H,d,J=2Hz), 7.41(1H,d,J=1Hz), 7.27(1H,d,J=1Hz), 7.22(1H,dd,J=2,8Hz), 7.13(1H,d,J=8Hz), 6.45(1H,s), 5.23(2H,s), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.17(2H,t,J=7Hz), 2.18-2.07(2H,m)
13*	(DMSO- d_6) 10.14(1H,s), 9.07(1H,s), 7.56(1H,d,J=8Hz), 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.30-7.19(2H,m), 7.14(1H,d,J=8Hz), 7.00(1H,d,J=8Hz), 6.79(1H,s), 6.46(1H,s), 4.26(2H,s), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.17(2H,t,J=7Hz), 2.20-2.02(2H,m)
14*	(DMSO- d_6) 10.15(1H,s), 9.25(1H,s), 7.56(1H,d,J=8Hz), 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.27(1H,s), 7.23(1H,s), 7.16(1H,d,J=8Hz), 7.01(1H,d,J=8Hz), 6.45(1H,s), 4.34(2H,s), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.16(2H,t,J=6Hz), 2.85(3H,s), 2.19-2.04(2H,m)
15*	(DMSO- d_6) 10.15(1H,s), 9.20(1H,s), 7.56(1H,d,J=8Hz), 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.27(1H,s), 7.23(1H,s), 7.14(1H,d,J=8Hz), 7.00(1H,d,J=8Hz), 6.45(1H,s), 4.74(1H,t,J=5Hz), 4.45(2H,s), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.56(2H,d,J=5,6Hz), 3.47-3.28(2H,m), 3.22-3.10(2H,m), 2.18-2.02(2H,m)
16*	(DMSO- d_6) 10.15(1H,s), 9.23(1H,s), 7.56(1H,d,J=8Hz), 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.27(1H,s), 7.23(1H,d,J=2Hz), 7.15(1H,dd,J=2,8Hz), 7.01(1H,d,J=8Hz), 6.45(1H,s), 4.43(2H,s), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.56-3.40(4H,m), 3.26(3H,s), 3.16(2H,t,J=6Hz), 2.19-2.03(2H,m)
17*	(DMSO- d_6) 10.25-10.14(2H,m), 7.56(1H,d,J=8Hz), 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.34-7.20(3H,m), 7.16(1H,dd,J=2,8Hz), 7.06(1H,d,J=8Hz), 6.44(1H,s), 4.36(2H,d,J=8Hz), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.17(2H,t,J=7Hz), 2.19-2.04(2H,m)
18	(DMSO- d_6) 10.12(1H,s), 9.68(1H,s), 7.59(1H,d,J=8Hz), 7.43(1H,d,J=8Hz), 7.27(1H,s), 7.20-7.08(2H,m), 6.72(1H,d,J=6Hz), 6.57(1H,s), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.14(2H,t,J=6Hz), 2.80(2H,t,J=6Hz), 2.42(2H,t,J=6Hz), 2.17-2.02(2H,m)
19	(DMSO- d_6) 9.75(1H,s), 7.57(1H,d,J=8Hz), 7.41(1H,d,J=8Hz), 7.28-7.15(3H,m), 7.10(1H,d,J=7Hz), 6.54(1H,s), 4.84(1H,t,J=6Hz), 4.20(2H,t,J=6Hz), 3.93(2H,t,J=6Hz), 3.60-3.49(2H,m), 3.12(2H,t,J=6Hz), 2.81-2.68(2H,m), 2.56-2.41(2H,m), 2.13-2.01(2H,m)

185

[Tabla 15]

5

10

15

20

Ejemplo	Datos RMN(δ : ppm) < : 270MHz>
20	(DMSO-d ₆) 10.76(1H,s), 9.63 (1H,s) , 7.73 (1H,d,J=8Hz) , 7.65(1H,d,J=8Hz), 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.26 (1H,s) , 6.91 (1H,d,J=8Hz) , 6.75 (1H,s) , 6.67 (1H,d,J=8Hz) , 4.63(2H,s), 4.21 (2H,t,J=6Hz) , 3.13(2H,t,J=6Hz), 2.18-2.05(2H,m)
21	(DMSO-d ₆) 10.33(1H,s), 9.47 (1H,s) , 7.57 (1H,d,J=8Hz) , 7.44(1H,d,J=9Hz), 7.27(1H,s), 7.02 (1H,dd,J=3,6Hz) , 6.66-6.57 (2H,m) , 6.50 (1H,s) , 5.42 (1H,s) , 4.22 (2H,t,J=6Hz) , 3.76(2H,d,J=2Hz), 3.15(2H,t,J=6Hz), 2.15-2.04(2H,m)
22	(DMSO-d ₆) 10.48(1H,s), 9.41 (1H,s) , 7.86 (1H,d,J=8Hz) , 7.72(1H,d,J=8Hz), 7.41(1H,d,J=8Hz), 7.26 (1H,s) , 7.03 (1H,t,J=8Hz) , 6.88 (1H,s) , 6.65 (1H,d,J=8Hz) , 4.22 (2H,t,J=6Hz) , 3.56(2H,s), 3.18-3.09(2H,m), 2.56(3H,s), 2.18-2.07(2H,m)
23	(DMSO-d ₆) 10.19(1H,s), 10.15 (1H,s) , 7.84 (1H,d,J=8Hz) , 7.35(1H,dd,J=8,2Hz), 7.28(1H,d,J=2Hz), 7.23 (1H,d,J=1Hz) , 7.20 (1H,dd,J=8,2Hz) , 7.10 (1H,d,J=8Hz) , 6.79 (1H,s) , 4.28 (2H,t,J=6Hz) , 3.47-3.26(2H,m), 2.82(2H,t,J=7Hz), 2.43(2H,t,J=7Hz)
24	(DMSO-d ₆) 10.22(1H,s), 10.13 (1H,s) , 7.82 (1H,d,J=8Hz) , 7.35-7.28(2H,m), 7.20(1H,dd,J=8,2Hz), 7.16 (1H,d,J=2Hz) , 7.10 (1H,d,J=8Hz) , 6.85 (1H,s) , 3.45-3.18(2H,m), 2.82(2H,t,J=8Hz), 2.43(2H,t,J=8Hz), 1.33(6H,s)
25	(DMSO-d ₆) 10.28(1H,s), 7.82 (1H,d,J=9Hz) 7.53 (1H,s) , 7.35-7.08 (4H,m) , 6.84 (1H,s) , 3.23(3H,s) , 2.86-2.73(2H,m), 2.58-2.40(4H,m), 1.32(6H,s)
26	(ODCl ₃) 9.60(1H,s), 7.65(1H,d,J=8Hz), 7.51(1H,s), 7.27-7.21(2H,m), 7.19(1H,s), 7.09(1H,d,J=8Hz), 6.93(1H,s), 6.86(1H,dd,J=8,2Hz), 5.18 (1H,s) , 2.93 (2H,t,J=7Hz) , 2.67-2.59 (2H,m) , 1.62 (6H,s)
27	(DMSO-d ₆) 10.10(1H,s), 9.47(1H,s), 9.33(1H,t,J=6Hz), 7.69(1H,d,J=8Hz), 7.61 (1H,d,J=8Hz) , 7.43(1H,s) , 7.18(1H,s) , 7.14(1H,d,J=8Hz), 7.02(1H,d,J=8Hz), 4.90 (1H,s) , 4.29 (2H,t,J=5Hz) , 3.49-3.35(2H,m) , 2.79 (2H,t,J=7Hz) , 2.42 (2H,t,J=7Hz)
28	(DMSO-d ₆) 10.16(1H,s), 10.14(1H,s), 7.56(1H,d,J=8Hz), 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.32(1H,s), 7.27(1H,s), 7.18(1H,d,J=8Hz), 7.11(1H,d,J=8Hz), 6.46(1H,s), 4.70(1H,t,J=5Hz), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.75-3.65(1H,m), 3.58-3.45(1H,m), 3.17(2H,t,J=7Hz), 2.98-2.70(2H,m), 2.60-2.45(1H,m), 2.18-2.03(2H,m)
29	(DMSO-d ₆) 10.16(1H,s), 10.05(1H,s), 7.56(1H,d,J=8Hz), 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.32(1H,d,J=2Hz), 7.27(1H,s), 7.18(1H,dd,J=2,8Hz), 7.08(1H,d,J=8Hz), 6.46(1H,s), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.17(2H,t,J=7Hz), 2.69(2H,s), 2.18-2.05(2H,m), 1.05(6H,s)
30	(DMSO-d ₆) 10.18(1H,s), 10.16 (1H,s) , 7.56 (1H,d,J=8Hz) , 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.31(1H,s), 7.26(1H,m), 7.18-7.07 (2H,m) , 6.45 (1H,s) , 4.22 (2H,t,J=6Hz) , 3.54-3.46(4H,m), 3.25-3.12(3H,m), 3.08-2.84(2H,m), 2.70-2.56(4H,m), 2.17-2.05(2H,m)
31	(DMSO-d ₆) 10.14(1H,s), 10.10 (1H,s) , 7.54 (1H,d,J=8Hz) , 7.41(1H,d,J=8Hz), 7.28(1H,s) , 7.25(1H,s), 7.17-7.04 (2H,m) , 6.43 (1H,s) , 4.21 (2H,t,J=6Hz) , 3.50-3.10(3H,m), 3.05-2.80(2H,m), 2.66-2.53(4H,m), 2.17-2.03(2H,m), 1.50-1.28(6H,m)
32	(DMSO-d ₆) 10.16(1H,s), 10.15 (1H,s) , 7.56 (1H,d,J=8Hz) , 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.30(1H,s), 7.27(1H,s), 7.18-7.07(2H,m), 6.45 (1H,s) , 4.22 (2H,t,J=6Hz) , 3.24-3.12(2H,m), 3.07-2.80(2H,m), 2.68-2.57(2H,m), 2.34-2.04(6H,m), 2.11(6H,s)
33	(DMSO-d ₆) 10.21(1H,s), 10.20 (1H,s) , 7.81 (1H,d,J=8Hz) , 7.36-7.27(2H,m), 7.22-7.08(3H,m), 6.84(1H,s) , 3.51 (4H,t,J=4Hz) , 3.38-3.28(2H,m), 3.24-3.18(1H,m), 3.09-2.83(2H,m), 2.70-2.56(4H,m), 1.33(6H,s)
34	(DMSO-d ₆) 10.17(2H,s), 7.56 (1H,d,J=8Hz) , 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.34-7.23(2H,m), 7.18-7.07 (2H,m) , 6.45 (1H,s) , 4.21 (2H,t,J=6Hz) , 3.54-3.46(4H,m), 3.25-3.12(3H,m), 3.08-2.84(2H,m), 2.70-2.56(4H,m), 2.17-2.05(2H,m)
35	(DMSO-d ₆) 10.17(2H,s), 7.56 (1H,d,J=8Hz) , 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.34-7.23(2H,m), 7.18-7.07 (2H,m) , 6.45 (1H,s) , 4.21 (2H,t,J=6Hz) , 3.54-3.46(4H,m), 3.25-3.12(3H,m), 3.08-2.84(2H,m), 2.70-2.56(4H,m), 2.17-2.05(2H,m)
36	(DMSO-d ₆) 9.52 (1H,s) , 7.60 (1H,d,J=8Hz) , 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.27 (1H,s) , 7.07-6.92 (2H,m) , 6.66 (1H,d,J=8Hz) , 6.56 (1H,s) , 6.02(1H,s), 4.22 (2H,t,J=5Hz) , 3.63(2H,s), 3.46(2H,s), 3.22-3.07(2H,m), 2.18-2.01(2H,m)
37	(DMSO-d ₆) 9.61 (1H,s) , 9.05 (1H,s) , 7.57 (1H,d,J=8Hz) , 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.27 (1H,s) , 7.05(1H,d,J=9Hz), 6.88(1H,d,J=9Hz), 6.52 (1H,s) , 4.57 (1H,t,J=5Hz) , 4.22(2H,t,J=6Hz), 4.06 (2H,t,J=6Hz) , 3.64-3.54(2H,m), 3.14(2H,t,J=7Hz), 2.84-2.74(2H,m), 2.47-2.37(2H,m), 2.15-2.02(2H,m), 1.95-1.85(2H,m)

486

[Tabla 16]

Ejemplo	Datos de RMN (δ : ppm) ^a : 270 MHz
38 ^c	(DMSO-d ₆) 10.15(1H,s), 9.38(1H,s), 7.54(1H,d,J=8Hz), 7.45(7.21 (8H,m), 7.11(1H,dd,J=2,8Hz), 8.98(1H,d,J=8Hz), 6.44(1H,s), 4.53(2H,s), 4.25(2H,s), 4.20(2H,t,J=6Hz), 3.15(2H,t,J=6Hz), 2.17-2.03(2H,m)
39 ^c	(DMSO-d ₆) 10.25(1H,s), 7.57(1H,d,J=8Hz), 7.48(7.16 (9H,m), 7.08(1H,d,J=8Hz), 6.44(1H,s), 4.53(2H,s), 4.27(2H,s), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.24(3H,s), 3.17(2H,t,J=6Hz), 2.20-2.03(2H,m)
40 ^c	(DMSO-d ₆) 10.20(1H,s), 9.90(1H,s), 7.54(1H,d,J=8Hz), 7.41(1H,d,J=8Hz), 7.25(1H,s), 7.21(1H,d,J=2Hz), 6.99(1H,dd,J=2,8Hz), 6.65(1H,d,J=8Hz), 6.41(1H,s), 5.69(1H,s), 4.97-4.92(1H,m), 4.21(2H,t,J=6Hz), 3.49(1H,dd,J=6,11Hz), 3.35(1H,dd,J=5,11Hz), 3.17(2H,t,J=7Hz), 2.18-2.02(2H,m), 1.18(3H,s)
41 ^c	(DMSO-d ₆) 10.39(1H,s), 9.95(1H,s), 7.54(1H,d,J=8Hz), 7.40(1H,d,J=8Hz), 7.24(1H,s), 7.22(1H,d,J=2Hz), 7.13(1H,dd,J=2,8Hz), 6.68(1H,d,J=8Hz), 6.41(1H,s), 4.82-4.75(1H,m), 4.21(2H,t,J=6Hz), 3.71(1H,dd,J=6,11Hz), 3.49(1H,dd,J=5,11Hz), 3.16(2H,t,J=6Hz), 2.77(3H,s), 2.18-2.00(2H,m), 1.17(3H,s)
53	(DMSO-d ₆) 11.77(1H,s), 10.38(1H,s), 7.83(1H,s), 7.57(1H,d,J=8Hz), 7.50(1H,d,J=9Hz), 7.43(1H,d,J=8Hz), 7.34(1H,d,J=8Hz), 7.28(1H,s), 7.07(1H,s), 6.49(1H,s), 4.23(2H,t,J=6Hz), 3.82-3.68(4H,m), 3.54-3.00(6H,m), 2.20-2.03(2H,m)
59	(DMSO-d ₆) 10.20(1H,s), 10.15(1H,s), 7.56(1H,d,J=8Hz), 7.42(1H,d,J=8Hz), 7.30-7.17(3H,m), 7.12(1H,d,J=8Hz), 6.44(1H,s), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.45-3.11(6H,m), 2.18-2.05(2H,m)
61	(DMSO-d ₆) 10.23(1H,s), 10.13(1H,s), 7.79(1H,d,J=8Hz), 7.38-7.29(2H,m), 7.25-7.16(2H,m), 7.10(1H,d,J=8Hz), 6.88(1H,s), 3.49(2H,s), 2.82(2H,t,J=7Hz), 2.48(2H,t,J=7Hz), 2.29-2.13(2H,m), 2.11-1.99(2H,m), 1.93-1.77(1H,m), 1.74-1.59(1H,m)
62	(DMSO-d ₆) 10.19(1H,s), 10.11(1H,s), 7.79(1H,d,J=8Hz), 7.37-7.28(1H,m), 7.32(1H,s), 7.24-7.01(3H,m), 6.82(1H,s), 3.55-3.18(6H,m), 3.28(6H,s), 2.79(2H,t,J=9Hz), 2.43(2H,t,J=9Hz)
63	(DMSO-d ₆) 10.13(1H,s), 9.71(1H,s), 7.83(1H,d,J=8Hz), 7.37(1H,d,J=8Hz), 7.27(1H,s), 7.23(1H,d,J=8Hz), 7.13(1H,t,J=8Hz), 7.00(1H,s), 6.73(1H,d,J=8Hz), 3.58(2H,s), 3.39-3.27(2H,m), 3.05(2H,d,J=8Hz), 2.83(2H,t,J=8Hz), 2.48(2H,t,J=8Hz), 2.29(3H,s)
65	(DMSO-d ₆) 9.64(1H,s), 9.03(1H,s), 7.76-7.59(3H,m), 7.147-6.81(2H,m), 6.85(1H,s), 6.63(1H,d,J=8Hz), 6.44(1H,s), 4.81(2H,s), 4.23(2H,s), 3.94(2H,t,J=5Hz), 3.48-3.22(2H,m)
81 ^c	(DMSO-d ₆) 10.28(1H,s), 7.80(1H,d,J=8Hz), 7.59(1H,d,J=2Hz), 7.30(1H,d,J=2Hz), 7.22(1H,dd,J=9,2Hz), 7.18(1H,s), 6.98(1H,d,J=9Hz), 6.82(1H,s), 4.63(1H,q,J=7Hz), 3.35(2H,s), 3.27(3H,s), 1.71-1.53(4H,m), 1.48(3H,d,J=7Hz), 0.89(6H,t,J=7Hz)
83 ^c	(DMSO-d ₆) 9.95(1H,s), 7.78(1H,d,J=8Hz), 7.29(1H,d,J=9Hz), 7.16(1H,b), 7.07(1H,d,J=2Hz), 6.88(1H,dd,J=9,2Hz), 6.80(1H,b), 6.60(1H,d,J=9Hz), 4.28-4.15(2H,m), 3.39-3.30(2H,m), 3.27-3.19(2H,m), 2.82(3H,s), 1.69-1.53(4H,m), 0.88(6H,t,J=7Hz)
107 ^c	(DMSO-d ₆) 10.29(1H,s), 7.80(1H,d,J=8Hz), 7.58(1H,d,J=2Hz), 7.31(1H,d,J=8Hz), 7.23(1H,dd,J=9,2Hz), 7.18(1H,b), 6.98(1H,d,J=9Hz), 6.82(1H,s), 4.72-4.62(2H,m), 3.64-3.52(2H,m), 3.41-3.29(2H,m), 3.27(3H,s), 2.03-1.73(2H,m), 1.70-1.54(4H,m), 0.88(6H,t,J=7Hz)
109	(DMSO-d ₆) 10.36(1H,s), 10.27(1H,s), 7.83(1H,d,J=8Hz), 7.46(1H,d,J=2Hz), 7.32(1H,dd,J=8,2Hz), 7.20(1H,d,J=8Hz), 7.16(1H,d,J=1Hz), 7.12(1H,dd,J=8,1Hz), 6.85(1H,s), 3.33-3.30(2H,m), 1.33(6H,s), 1.23(6H,s)
154	(DMSO-d ₆ : 100°C) 9.91(1H,s), 7.79(1H,d,J=8Hz), 7.30-7.18(3H,m), 7.11(1H,s), 7.04(1H,d,J=8Hz), 6.81(1H,s), 6.67(1H,b), 4.27-4.21(2H,m), 3.35-3.28(2H,m), 3.16(3H,s), 1.72-1.57(4H,m), 0.89(6H,t,J=8Hz)
182	(DMSO-d ₆) 9.61(1H,s), 9.03(1H,s), 7.81(1H,d,J=9Hz), 7.29(1H,d,J=8Hz), 7.17(1H,s), 7.14-6.98(2H,m), 6.93-6.85(2H,m), 6.63(1H,d,J=8Hz), 4.23(2H,s), 3.47-3.25(2H,m), 1.69-1.52(4H,m), 0.87(6H,t,J=7Hz)
183	(DMSO-d ₆) 9.71(1H,s), 9.14(1H,s), 7.89(1H,d,J=9Hz), 7.40(1H,d,J=8Hz), 7.29(1H,s), 7.22-7.10(2H,m), 7.03-6.92(2H,m), 6.70(1H,d,J=7Hz), 4.32(2H,s), 3.62-3.30(2H,m), 2.37-2.02(4H,m), 1.87-1.64(2H,m)
185	(DMSO-d ₆) 10.28(1H,b), 9.75(1H,s), 7.82(1H,d,J=8Hz), 7.34(1H,d,J=8Hz), 7.28-7.00(1H,m), 7.22(1H,s), 7.18(1H,d,J=8Hz), 7.03(1H,d,J=8Hz), 6.92(1H,s), 6.60(1H,d,J=8Hz), 4.34(2H,d,J=7Hz), 3.45(2H,s), 2.29-1.99(4H,m), 1.82-1.75(1H,m), 1.73-1.57(1H,m)
194	(DMSO-d ₆) 10.20(1H,b), 9.63(1H,s), 7.58(1H,d,J=8Hz), 7.43(1H,d,J=8Hz), 7.27(1H,s), 7.20-7.07(2H,m), 6.62(1H,d,J=9Hz), 6.54(1H,s), 4.22(2H,t,J=6Hz), 3.25-3.08(4H,m), 2.84-2.38(2H,m), 2.15-2.03(2H,m)
195	(DMSO-d ₆) 10.18(1H,b), 9.65(1H,s), 7.82(1H,d,J=9Hz), 7.30(1H,d,J=9Hz), 7.21-7.03(3H,m), 6.93(1H,s), 6.62(1H,d,J=9Hz), 3.48-3.28(4H,m), 3.20(2H,t,J=7Hz), 1.70-1.53(4H,m), 0.88(6H,t,J=7Hz)
268 ^c	(DMSO-d ₆) 10.21(1H,s), 10.12(1H,s), 7.81(1H,d,J=8Hz), 7.34(1H,d,J=8Hz), 7.31(1H,d,J=2Hz), 7.27(1H,s), 7.20(1H,dd,J=2,8Hz), 7.10(1H,d,J=8Hz), 6.87(1H,s), 3.78-3.59(4H,m), 3.42(2H,s), 2.82(2H,t,J=7Hz), 2.48(2H,t,J=7Hz), 1.78-1.59(4H,m)
283 ^c	(DMSO-d ₆) 10.25(1H,s), 10.13(1H,s), 7.78(1H,d,J=8Hz), 7.39(1H,d,J=8Hz), 7.34(1H,s), 7.31(1H,s), 7.21(1H,d,J=8Hz), 7.10(1H,d,J=8Hz), 6.87(1H,s), 4.62(2H,d,J=7Hz), 4.48(2H,d,J=7Hz), 3.74(2H,s), 2.90-2.70(2H,m), 2.57-2.35(2H,m)

5

10

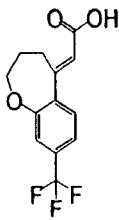
15

20

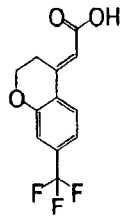
[Ch. 84]

487

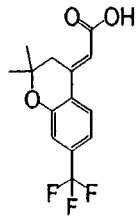
5



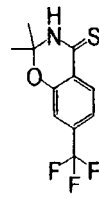
Ejemplo 1-4



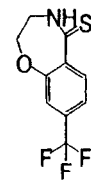
Ejemplo 23-4



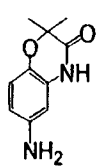
Ejemplo 24-5



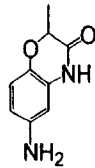
Ejemplo 26-2



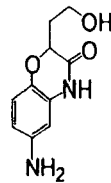
Ejemplo 27-4



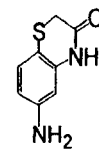
Ejemplo 1-6



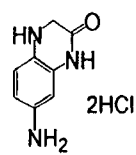
Ejemplo 2-2



Ejemplo 3-2

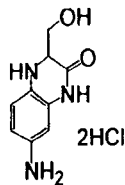


Ejemplo 4-2

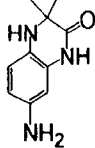


Ejemplo 7-2

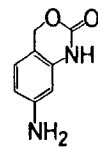
10



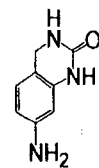
Ejemplo 9-2



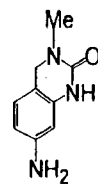
Ejemplo 10-2



Ejemplo 12-2

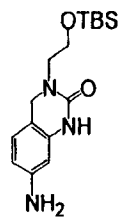


Ejemplo 13-3

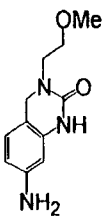


Ejemplo 14-4

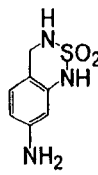
15



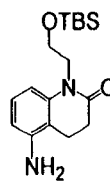
Ejemplo 15-4



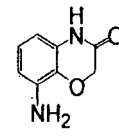
Ejemplo 16-3



Ejemplo 17-2

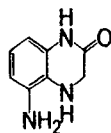


Ejemplo 19-1

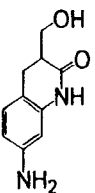


Ejemplo 20-2

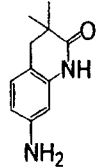
20



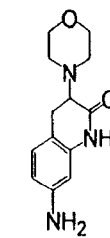
Ejemplo 21-3



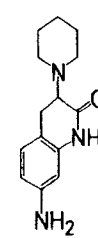
Ejemplo 28-3



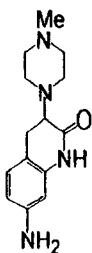
Ejemplo 29-3



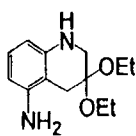
Ejemplo 30-3



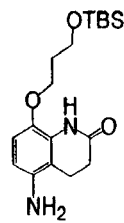
Ejemplo 31-A



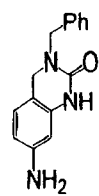
Ejemplo 32-A



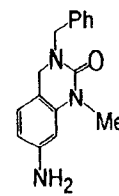
Ejemplo 36-4



Ejemplo 37-3



Ejemplo 38-3

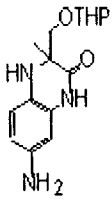
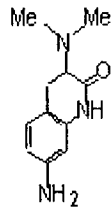
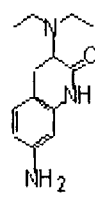
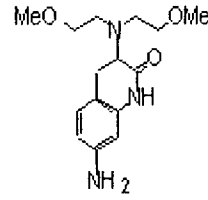
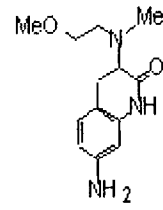
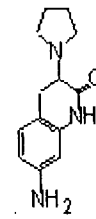
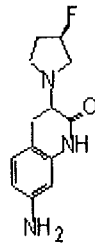
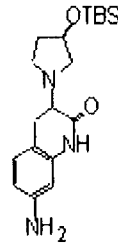
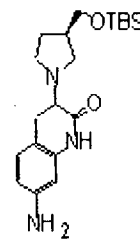
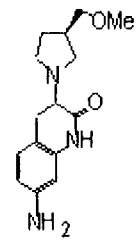


Ejemplo 39-2

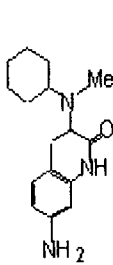
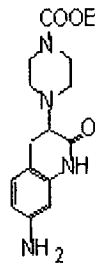
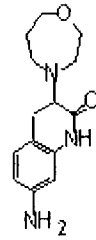
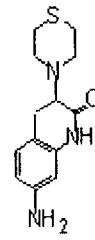
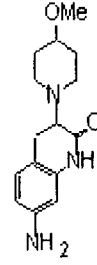
A88

[Ch. 85]

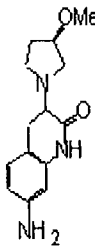
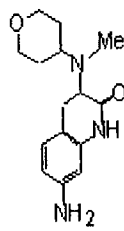
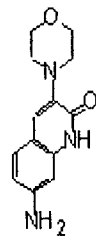
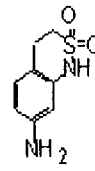
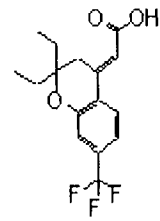
5

**Ejemplo 40-2****Ejemplo 42-A****Ejemplo 43-A****Ejemplo 44-A****Ejemplo 45-A****Ejemplo 46-A****Ejemplo 47-A****Ejemplo 48-A****Ejemplo 49-A****Ejemplo 50-A**

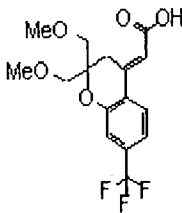
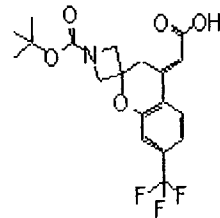
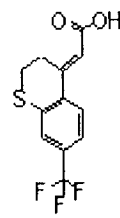
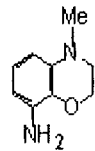
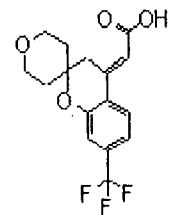
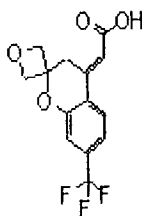
10

**Ejemplo 51-A****Ejemplo 52-A****Ejemplo 53-A****Ejemplo 54-A****Ejemplo 55-A**

15

**Ejemplo 56-A****Ejemplo 57-A****Ejemplo 58-1****Ejemplo 59-1****Ejemplo 60-4**

20

**Ejemplo 62-4****Ejemplo 63-3****Ejemplo 64-3****Ejemplo 214-1****Ejemplo 269-4****Ejemplo 293-3**

489

[Tabla 17]

5

10

15

20

Ejemplo	Datos RMN (δ : ppm) < : 270MHz >
14*	(CDCl ₃) 7.42 (1H,d,J=8Hz), 7.28-7.18 (2H,m), 6.19 (1H,s), 4.23 (2H,t,J=6Hz), 3.22 (2H,t,J=6Hz), 2.30-2.16 (2H,m)
234*	(DMSO-d ₆) 8.01 (1H,d,J=8Hz), 7.27-7.20 (2H,m), 6.52 (1H,s), 4.27 (2H,t,J=6Hz), 3.28 (2H,d,J=6Hz)
245*	(CDCl ₃) 7.68 (1H,d,J=9Hz), 7.19-7.07 (2H,m), 6.47 (1H,s), 3.28 (2H,s), 1.39 (6H,s)
262	(CDCl ₃) 8.43 (1H,d,J=8Hz), 8.28 (1H,bs), 7.30 (1H,dd,J=1,8Hz), 7.18 (1H,d,J=1Hz), 1.68 (6H,s)
274*	(CDCl ₃) 8.59 (1H,bs), 8.13 (1H,d,J=8Hz), 7.47-7.39 (1H,m), 7.30-7.27 (1H,m), 4.49 (2H,d,J=6Hz), 3.58 (2H,d,J=6Hz)
1-6	(DMSO-d ₆) 10.34 (1H,s), 6.59 (1H,d,J=8Hz), 6.14 (1H,d,J=3Hz), 6.11 (1H,dd,J=3,8Hz), 4.79 (2H,bs), 1.32 (6H,s)
22	(DMSO-d ₆) 10.39 (1H,s), 6.62 (1H,d,J=8Hz), 6.15 (1H,d,J=3Hz), 6.11 (1H,dd,J=3,8Hz), 4.81 (2H,bs), 4.42 (1H,q,J=7Hz), 1.35 (3H,d,J=7Hz)
32	(DMSO-d ₆) 10.41 (1H,s), 6.61 (1H,d,J=8Hz), 6.15 (1H,d,J=3Hz), 6.11 (1H,dd,J=3,8Hz), 4.82 (2H,bs), 4.60 (1H,t,J=5Hz), 4.42 (1H,dd,J=4,9Hz), 3.57-3.50 (2H,m), 1.95-1.68 (2H,m)
41*	(CDCl ₃) 6.78 (1H,d,J=9Hz), 6.46 (1H,d,J=2Hz), 6.31 (1H,dd,J=9,2Hz), 4.50 (2H,s), 4.03-3.94 (2H,m), 3.91-3.83 (2H,m), 3.51 (2H,bs), 0.86 (9H,s), 0.01 (6H,s)
52*	(DMSO-d ₆) 10.28 (1H,s), 6.90 (1H,d,J=8Hz), 6.25-6.17 (2H,m), 5.20 (2H,s), 3.33 (2H,s)
7-2	(DMSO-d ₆) 10.51 (1H,s), 10.02 (2H,bs), 6.81-6.67 (3H,m), 4.89 (3H,bs), 3.75 (2H,s)
92*	(DMSO-d ₆) 10.49 (1H,s), 9.88 (2H,s), 6.75-6.68 (3H,m), 3.85-3.50 (3H,m)
102*	(CDCl ₃) 6.55 (1H,d,J=8Hz), 6.30 (1H,dd,J=2,8Hz), 6.11 (1H,d,J=2Hz), 1.37 (6H,s)
122	(DMSO-d ₆) 9.86 (1H,s), 6.79 (1H,d,J=8Hz), 6.18 (1H,dd,J=2,8Hz), 6.11 (1H,d,J=2Hz), 5.21 (2H,bs), 5.06 (2H,s)
133*	(DMSO-d ₆) 8.74 (1H,s), 6.67 (1H,d,J=8Hz), 6.62 (1H,s), 6.07 (1H,dd,J=2,8Hz), 6.00 (1H,d,J=2Hz), 4.95 (2H,s), 4.12 (2H,s)
144*	(DMSO-d ₆) 8.93 (1H,s), 6.69 (1H,d,J=8Hz), 6.08 (1H,dd,J=2,8Hz), 5.99 (1H,d,J=2Hz), 4.98 (2H,s), 4.19 (2H,s), 2.81 (3H,s)
154*	(DMSO-d ₆) 8.89 (1H,s), 6.65 (1H,d,J=8Hz), 6.07 (1H,dd,J=2,8Hz), 5.99 (1H,d,J=2Hz), 4.97 (2H,s), 4.32 (2H,s), 3.72 (2H,t,J=6Hz), 4.40-4.26 (2H,m), 0.84 (9H,s), 0.01 (6H,s)
163*	(DMSO-d ₆) 8.91 (1H,s), 6.68 (1H,d,J=8Hz), 6.08 (1H,dd,J=2,8Hz), 6.00 (1H,d,J=2Hz), 4.98 (2H,s), 4.28 (2H,s), 3.51-3.38 (4H,m), 3.25 (3H,s)
172*	(DMSO-d ₆) 9.71 (1H,bs), 7.09 (1H,t,J=7Hz), 6.72 (1H,d,J=8Hz), 6.14 (1H,dd,J=2,8Hz), 5.93 (1H,d,J=2Hz), 5.06 (2H,s), 4.21 (2H,d,J=7Hz)
19-1	(CDCl ₃) 7.08 (1H,t,J=8Hz), 6.80 (1H,d,J=8Hz), 6.50 (1H,d,J=8Hz), 4.07 (2H,t,J=6Hz), 3.90 (2H,t,J=6Hz), 3.69 (2H,s), 2.78-2.65 (4H,m), 0.91 (9H,s), 0.07 (6H,s)
202*	(DMSO-d ₆) 10.46 (1H,s), 6.63 (1H,t,J=8Hz), 6.31 (1H,d,J=8Hz), 6.12 (1H,d,J=8Hz), 4.85 (2H,s), 4.49 (2H,s)
212*	(DMSO-d ₆) 10.52 (1H,s), 6.86 (1H,d,J=8Hz), 6.81-6.65 (2H,m), 3.97 (2H,s)
283*	(CDCl ₃) 7.46 (1H,s), 6.95 (1H,d,J=8Hz), 6.35 (1H,dd,J=2,8Hz), 6.08 (1H,d,J=2Hz), 3.95-3.77 (2H,m), 3.66 (2H,s), 3.37-3.28 (1H,m), 2.80-2.68 (3H,m)
293*	(CDCl ₃) 7.32 (1H,s), 6.91 (1H,d,J=8Hz), 6.32 (1H,dd,J=2,8Hz), 6.05 (1H,d,J=2Hz), 3.63 (2H,s), 2.68 (2H,s), 1.90 (6H,s)
303	(DMSO-d ₆) 9.89 (1H,s), 6.78 (1H,d,J=8Hz), 6.11 (1H,d,J=8Hz), 6.07 (1H,s), 4.95 (2H,bs), 3.51 (4H,t,J=4Hz), 3.18-3.10 (1H,m), 2.93-2.80 (1H,m), 2.78-2.67 (1H,m), 2.67-2.55 (4H,m)
31-A	(DMSO-d ₆) 9.81 (1H,s), 6.77 (1H,d,J=8Hz), 6.10 (1H,dd,J=8,2Hz), 6.06 (1H,d,J=2Hz), 4.93 (2H,bs), 3.16 (1H,dd,J=10,6Hz), 2.83 (1H,dd,15,10Hz), 2.72 (1H,dd,J=15,6Hz), 2.67-2.53 (4H,m), 1.50-1.32 (6H,m)
32-A	(DMSO-d ₆) 9.85 (1H,s), 6.77 (1H,d,J=8Hz), 6.11 (1H,d,J=8Hz), 6.07 (1H,s), 4.94 (2H,bs), 3.17-3.08 (1H,m), 2.90-2.68 (2H,m), 2.67-2.54 (4H,m), 2.33-2.17 (4H,m), 2.11 (3H,s)
364*	(CDCl ₃) 6.84 (1H,t,J=8Hz), 6.11 (1H,d,J=8Hz), 6.07 (1H,d,J=8Hz), 3.79 (1H,s), 3.69-3.55 (4H,m), 3.48 (2H,s), 3.27 (2H,s), 2.70 (2H,s), 1.20 (6H,t,J=7Hz)
37-3	(CDCl ₃) 7.77 (1H,s), 6.65 (1H,d,J=9Hz), 6.36 (1H,d,J=9Hz), 4.03 (2H,t,J=6Hz), 3.77 (2H,t,J=6Hz), 3.41 (2H,bs), 2.84-2.74 (2H,m), 2.68-2.59 (2H,m), 2.00-1.89 (2H,m), 0.88 (9H,s), 0.04 (6H,s)
383*	(DMSO-d ₆) 9.05 (1H,s), 7.38-7.20 (5H,m), 6.63 (1H,d,J=8Hz), 6.10-5.98 (2H,m), 4.99 (2H,s), 4.49 (2H,s), 4.11 (2H,s)

[Tabla 18]

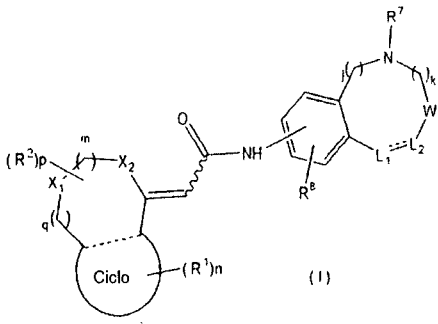
Ejemplo	datos de RMN (δ : ppm) $\leftarrow$ 270MHz
392*	(DMSO-d ₆) 7.37-7.18 (5H, m), 6.70 (1H, d, J=8Hz), 6.19-6.10 (2H, m), 5.08 (2H, s), 4.62 (2H, s), 4.10 (2H, s), 3.15 (3H, s)
40Z	(DMSO-d ₆) 10.02 (1H, s), 8.60-8.40 (1H, m), 8.10-8.00 (2H, m), 5.07 (1H, s), 4.55-4.35 (3H, m), 3.70-3.20 (4H, m), 1.75-1.20 (6H, m), 1.20-1.15 (3H, m)
42A	(DMSO-d ₆) 9.82 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=8Hz), 6.15-6.03 (2H, m), 4.94 (2H, s), 3.05 (1H, dd, J=6, 10Hz), 2.81 (1H, dd, J=10, 15Hz), 2.90 (1H, dd, J=6, 15Hz), 2.29 (6H, s)
43A	(DMSO-d ₆) 9.79 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=8Hz), 6.13-6.04 (2H, m), 4.94 (2H, s), 3.43-3.31 (1H, m), 2.86-2.48 (6H, m), 0.89-0.82 (2H, m)
44A	(DMSO-d ₆) 9.78 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=8Hz), 6.10 (1H, dd, J=3.8Hz), 4.95 (2H, bs), 4.02 (2H, q, J=7Hz), 3.37-3.15 (4H, m), 3.21 (6H, s), 2.98-2.57 (6H, m)
45A	(DMSO-d ₆) 9.80 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=8Hz), 6.10 (1H, d, J=8Hz), 6.06 (1H, s), 4.95 (2H, bs), 3.42-3.27 (3H, m), 3.21 (3H, s), 2.88-2.60 (4H, m), 2.36 (3H, s)
46A	(DMSO-d ₆) 9.85 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=8Hz), 6.10 (1H, d, J=8Hz), 6.06 (1H, s), 4.93 (2H, bs), 2.55 (1H, t, J=6Hz), 2.79 (2H, d, J=6Hz), 2.62-2.52 (4H, m), 1.65-1.55 (4H, m)
47A	(DMSO-d ₆) 9.90 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=8Hz), 6.11 (1H, d, J=3.8Hz), 6.07 (1H, s), 5.14-5.01 (1H, m), 4.95 (2H, s), 3.10-2.16 (2H, m), 2.09-2.83 (2H, m)
48A	(DMSO-d ₆) 9.88 (1H, s), 6.81-6.73 (1H, m), 6.14-6.03 (2H, m), 4.93 (2H, bs), 4.34-4.23 (1H, m), 3.14-2.82 (2H, m), 2.81-2.53 (4H, m), 2.48-2.37 (1H, m), 2.00-1.85 (1H, m), 1.56-1.44 (1H, m), 0.83 (6H, s), 0.01 (3H, s), 0.00 (3H, s)
49A	(DMSO-d ₆) 9.82 (1H, s), 6.80-6.72 (1H, m), 6.13-6.05 (1H, m), 4.94 (2H, bs), 3.72-3.62 (1H, m), 3.48-3.10 (2H, m), 3.02-2.63 (5H, m), 1.92-1.42 (5H, m), 0.82 (6H, s), 0.00 (6H, s)
50A	(DMSO-d ₆) 9.40 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=8Hz), 6.18-6.10 (2H, m), 4.60 (2H, bs), 3.61 (1H, dd, J=11, 7Hz), 3.52-3.40 (1H, m), 3.30-2.98 (5H, m), 2.87-2.63 (4H, m), 1.94-1.89 (1H, m), 1.83-1.52 (2H, m), 1.51-1.39 (1H, m)
51A	(DMSO-d ₆) 9.75 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=8Hz), 6.10 (1H, d, J=8Hz), 6.06 (1H, s), 4.92 (2H, bs), 3.40 (2H, s), 2.90-2.78 (1H, m), 2.70-2.42 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.82-1.67 (4H, m), 1.26-1.06 (6H, m)
52A	(DMSO-d ₆) 9.88 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=8Hz), 6.15-6.03 (2H, m), 4.95 (2H, bs), 4.02 (2H, q, J=7Hz), 3.40-3.20 (5H, m), 2.82-2.55 (6H, m), 1.22-1.10 (3H, m)
53A	(DMSO-d ₆) 9.79 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=8Hz), 6.10 (1H, dd, J=2.8Hz), 6.07 (1H, d, J=2Hz), 4.95 (2H, s), 3.73-3.40 (2H, m), 3.01-2.65 (2H, m), 1.84-1.64 (2H, m)
54A	(DMSO-d ₆) 9.85 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=8Hz), 6.11 (1H, dd, J=2.8Hz), 6.06 (1H, d, J=2Hz), 4.95 (2H, s), 3.37-3.26 (1H, m), 3.06-2.79 (5H, m), 2.69 (1H, dd, J=6, 15Hz), 2.63-2.44 (4H, m)
55A	(DMSO-d ₆) 9.83 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=8Hz), 6.10 (1H, d, J=8Hz), 6.06 (1H, s), 4.94 (2H, s), 3.27-3.05 (5H, m), 2.90-2.65 (4H, m), 2.62-2.49 (2H, m), 1.87-1.69 (2H, m), 1.48-1.24 (2H, m)
56A	(DMSO-d ₆) 9.87 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=8Hz), 6.11 (1H, dd, J=2.8Hz), 6.07 (1H, d, J=2Hz), 4.94 (2H, s), 3.87-3.75 (1H, m), 3.13 (3H, s), 2.98 (1H, t, J=8Hz), 2.88-2.55 (6H, m), 1.98-1.82 (1H, m), 1.65-1.50 (1H, m)
57A	(CDCl ₃) 8.08 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=8Hz), 6.31 (1H, dd, J=2.8Hz), 6.11 (1H, d, J=2Hz), 4.04-3.95 (2H, m), 3.76 (1H, dd, J=6, 12Hz), 3.66 (2H, bs), 3.45-3.33 (2H, m), 3.12-2.87 (2H, m), 2.80 (1H, dd, J=6, 15Hz), 2.45 (3H, s), 1.89-1.78 (2H, m), 1.68-1.50 (2H, m)
58-1	(DMSO-d ₆) 11.39 (1H, s), 7.19 (1H, d, J=9Hz), 6.93 (1H, s), 6.41 (1H, dd, J=2.8Hz), 6.35 (1H, d, J=8Hz), 5.47 (2H, bs), 3.76-3.68 (4H, m), 3.08-2.98 (4H, m)
59-1	(DMSO-d ₆) 9.74 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=8Hz), 6.19 (1H, d, J=8Hz), 5.97 (1H, s), 5.04 (2H, s), 3.26-3.16 (2H, m), 3.14-3.05 (2H, m)
60-4	(CDCl ₃) 7.65 (1H, d, J=8Hz), 7.19-7.07 (2H, m), 6.46 (1H, s), 3.28 (2H, s), 1.77-1.55 (4H, m), 0.93 (6H, t, J=8Hz)
62-4	(DMSO-d ₆) 7.94 (1H, d, J=8Hz), 7.30-7.13 (2H, m), 6.55 (1H, s), 3.50-3.20 (12H, m)
63-3	(CDCl ₃) 7.70 (1H, d, J=8Hz), 7.35-7.10 (2H, m), 6.52 (1H, s), 4.02 (2H, d, J=10Hz), 3.93 (2H, d, J=10Hz), 3.53 (2H, s), 1.45 (6H, s)
64-3	(DMSO-d ₆) 7.82 (1H, d, J=9Hz), 7.55 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=9Hz), 3.48-3.25 (2H, m), 3.13-3.08 (2H, m)
2141	(CDCl ₃) 8.65 (1H, t, J=8Hz), 6.19 (1H, d, J=8Hz), 6.16 (1H, d, J=8Hz), 4.33 (2H, t, J=3Hz), 3.65 (2H, bs), 3.25 (2H, t, J=3Hz), 2.86 (3H, s)
269-4	(DMSO-d ₆) 7.97 (1H, d, J=8Hz), 7.28-7.20 (2H, m), 6.69 (1H, s), 3.78-3.53 (4H, m), 3.43-3.20 (2H, m), 1.80-1.56 (4H, m)
283-3	(CDCl ₃) 7.65 (1H, d, J=8Hz), 7.28-7.13 (2H, m), 6.62 (1H, s), 4.80 (2H, d, J=7Hz), 4.62 (2H, d, J=7Hz), 3.73 (2H, s)

En el compuesto representado por la fórmula (I) mostrada abajo, los compuestos (Compuesto No. 1-2538 en la 5 Tabla: Compuesto No. 1-2538) combinado con cada uno de los grupos mostrados por un grupo (grupo a; a1-a141) y grupo b (grupo b: b1-b18) pueden ser sintetizados, así como los ejemplos anteriores.

Los compuestos representados por la fórmula (I) 10 pueden ser sintetizados combinando arbitrariamente los grupos seleccionados abajo de R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , etc., y se prefieren los compuestos de la combinación mostrada en la tabla abajo. El ejemplo específico del grupo a (a1-a141) y grupo b: (b1-b18) en la tabla, se muestran en la fórmula química abajo, 15 a1-a141, b1-b18.

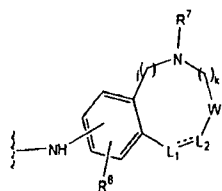
[Ch. 86]

20

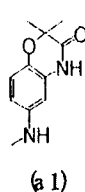


[Ch. 87]

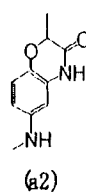
5



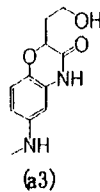
10



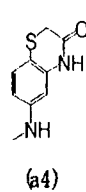
(a1)



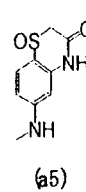
(a2)



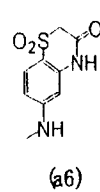
(a3)



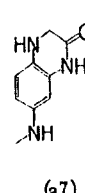
(a4)



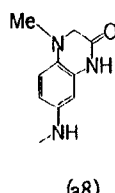
(a5)



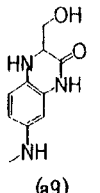
(a6)



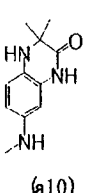
(a7)



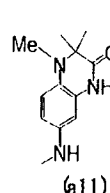
(a8)



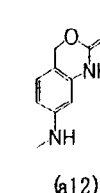
(a9)



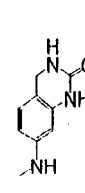
(a10)



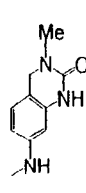
(a11)



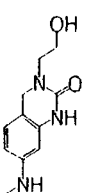
(a12)



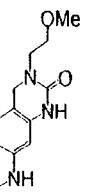
(a13)



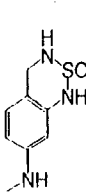
(a14)



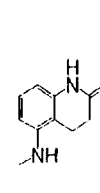
(a15)



(a16)

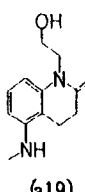


(a17)

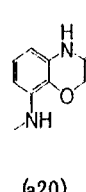


(a18)

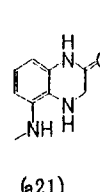
15



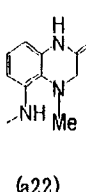
(a19)



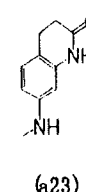
(a20)



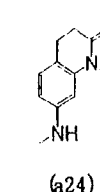
(a21)



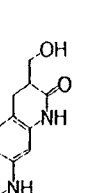
(a22)



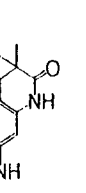
(a23)



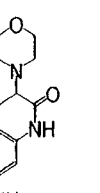
(a24)



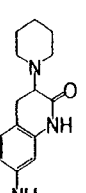
(a25)



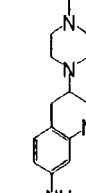
(a26)



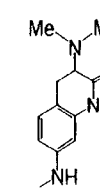
(a27)



(a28)

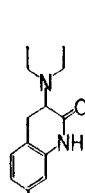


(a29)

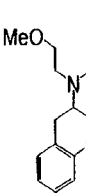


(a30)

20



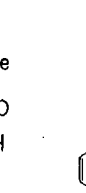
(a31)



(a32)



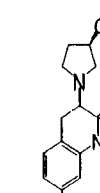
(a33)



(a34)



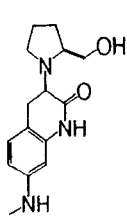
(a35)



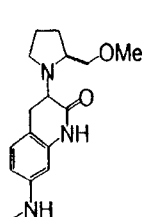
(a36)

[Ch. 88]

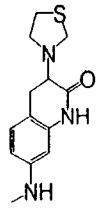
5



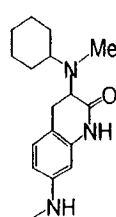
(a37)



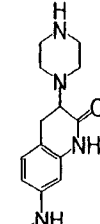
(a38)



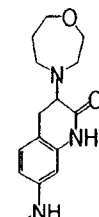
(a39)



(a40)

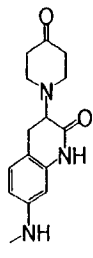


(a41)

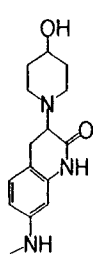


(a42)

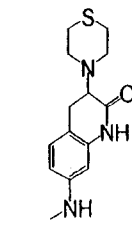
10



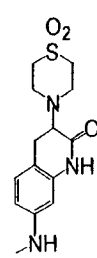
(a43)



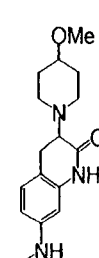
(a44)



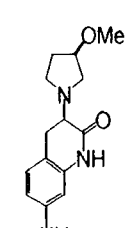
(a45)



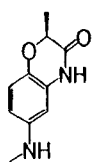
(a46)



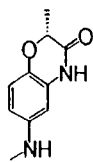
(a47)



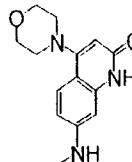
(a48)



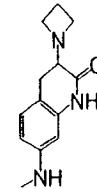
(a49)



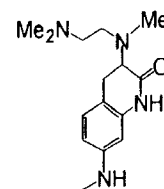
(a50)



(a51)

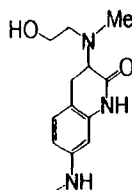


(a52)

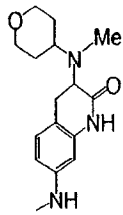


(a53)

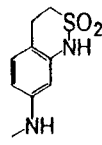
15



(a54)



(a55)

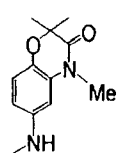


(a56)

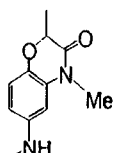
20

[Ch. 89]

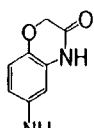
5



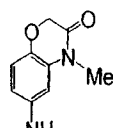
(a57)



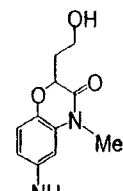
(a58)



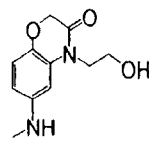
(a59)



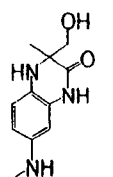
(a60)



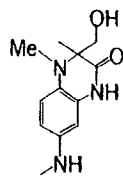
(a61)



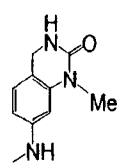
(a62)



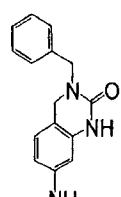
(a63)



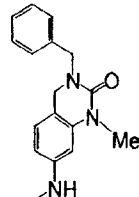
(a64)



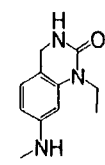
(a65)



(a66)

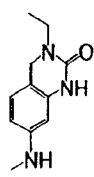


(a67)

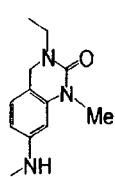


(a68)

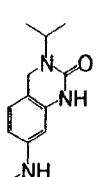
10



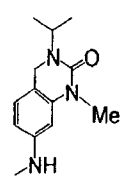
(a69)



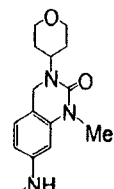
(a70)



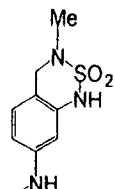
(a71)



(a72)

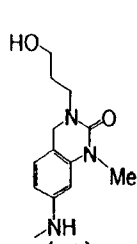


(a73)

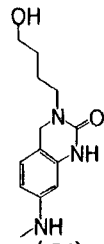


(a74)

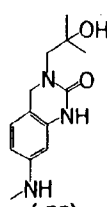
15



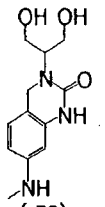
(a75)



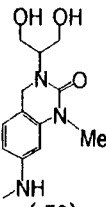
(a76)



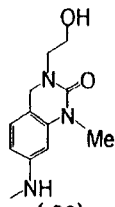
(a77)



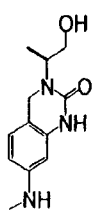
(a78)



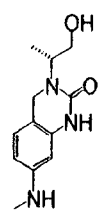
(a79)



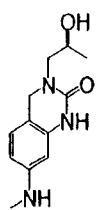
(a80)



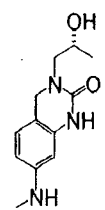
(a81)



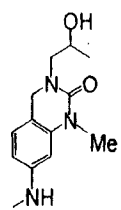
(a82)



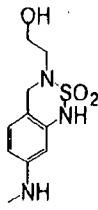
(a83)



(a84)

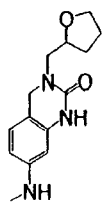


(a85)

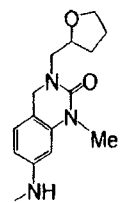


(a86)

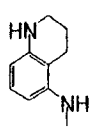
20



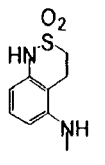
(a87)



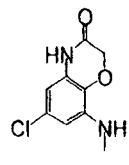
(a88)



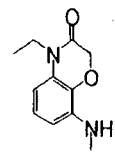
(a89)



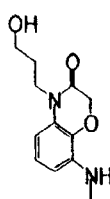
(a90)



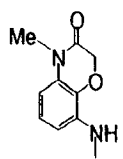
(a91)



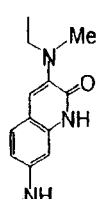
(a92)



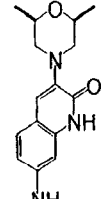
(a93)



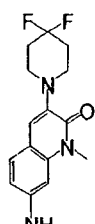
(a94)



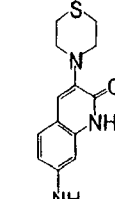
(a95)



(a96)



(a97)

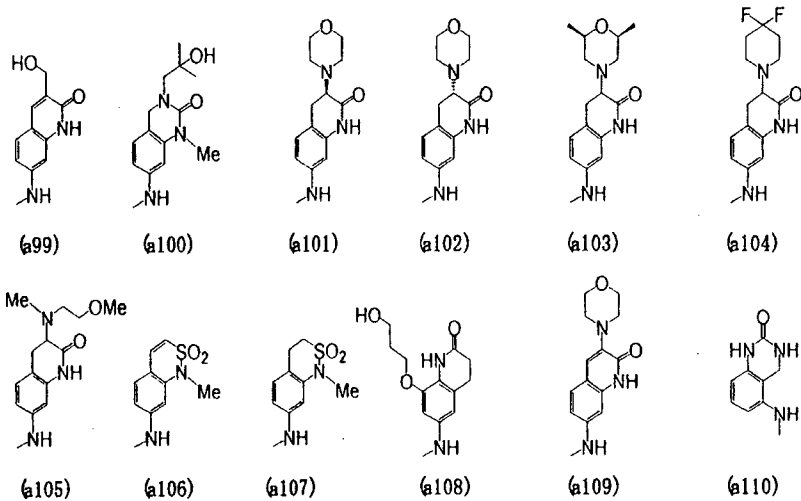


(a98)

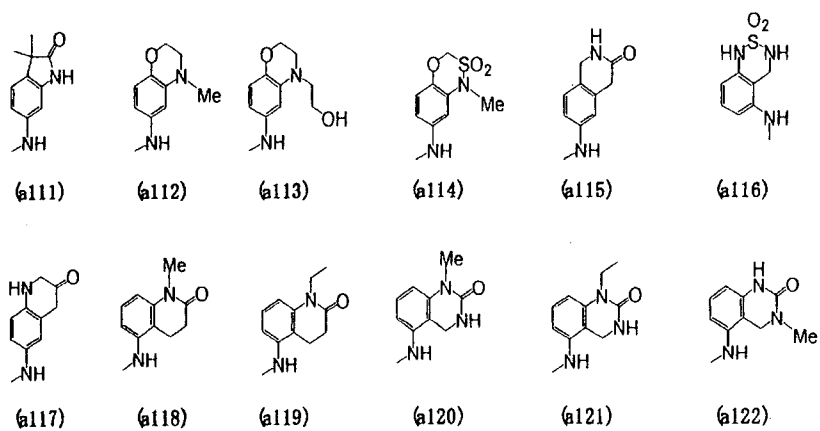
495

[Ch. 90]

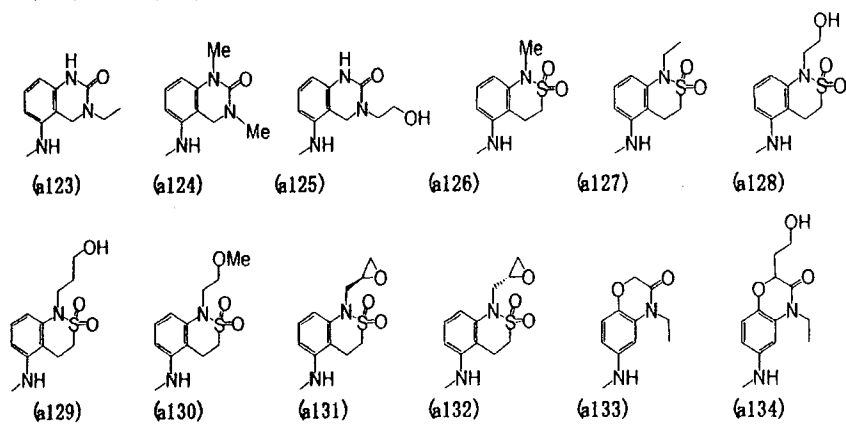
5



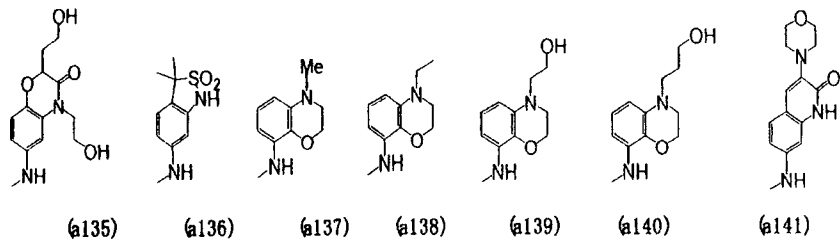
10



15

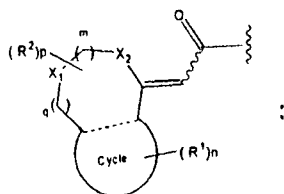


20

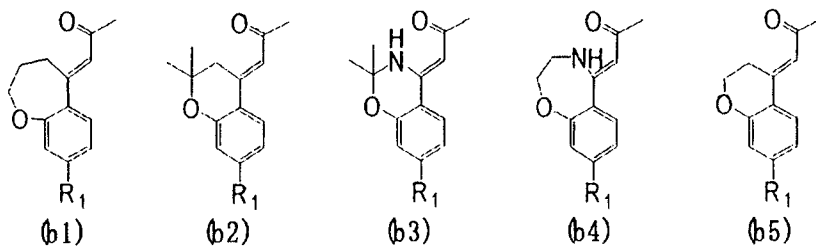


[Ch. 91]

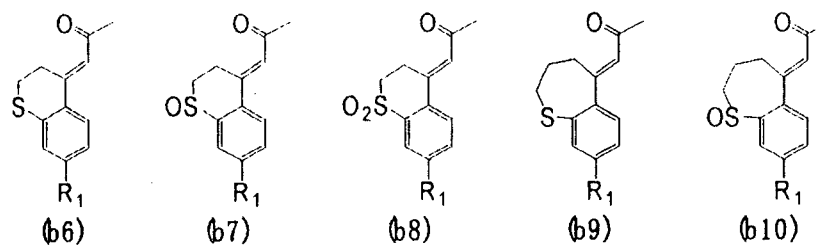
496



5



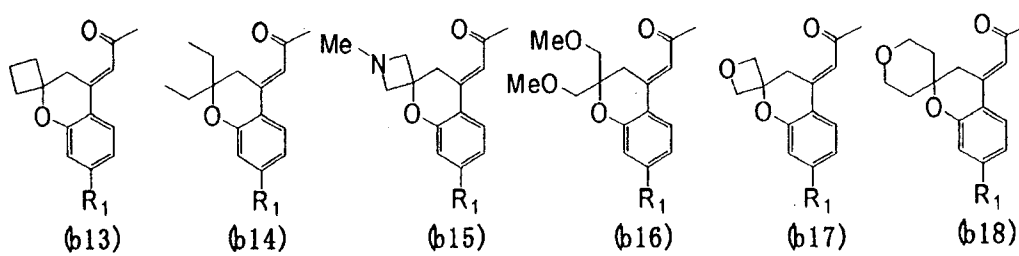
10



15



20



497

[Tabla 19]

5

10

15

20

Compuesto No.	grupo a	grupo b
1	a1	b1
2	a2	b1
3	a3	b1
4	a4	b1
5	a5	b1
6	a6	b1
7	a7	b1
8	a8	b1
9	a9	b1
10	a10	b1
11	a11	b1
12	a12	b1
13	a13	b1
14	a14	b1
15	a15	b1
16	a16	b1
17	a17	b1
18	a18	b1
19	a19	b1
20	a20	b1
21	a21	b1
22	a22	b1
23	a23	b1
24	a24	b1
25	a25	b1
26	a26	b1
27	a27	b1
28	a28	b1
29	a29	b1
30	a30	b1
31	a31	b1
32	a32	b1
33	a33	b1
34	a34	b1
35	a35	b1
36	a36	b1
37	a37	b1
38	a38	b1
39	a39	b1
40	a40	b1
41	a41	b1
42	a42	b1
43	a43	b1
44	a44	b1
45	a45	b1
46	a46	b1
47	a47	b1
48	a48	b1
49	a49	b1
50	a50	b1

Compuesto No.	grupo a	grupo b
51	a51	b1
52	a52	b1
53	a53	b1
54	a54	b1
55	a55	b1
56	a56	b1
57	a1	b2
58	a2	b2
59	a3	b2
60	a4	b2
61	a5	b2
62	a6	b2
63	a7	b2
64	a8	b2
65	a9	b2
66	a10	b2
67	a11	b2
68	a12	b2
69	a13	b2
70	a14	b2
71	a15	b2
72	a16	b2
73	a17	b2
74	a18	b2
75	a19	b2
76	a20	b2
77	a21	b2
78	a22	b2
79	a23	b2
80	a24	b2
81	a25	b2
82	a26	b2
83	a27	b2
84	a28	b2
85	a29	b2
86	a30	b2
87	a31	b2
88	a32	b2
89	a33	b2
90	a34	b2
91	a35	b2
92	a36	b2
93	a37	b2
94	a38	b2
95	a39	b2
96	a40	b2
97	a41	b2
98	a42	b2
99	a43	b2
100	a44	b2

498

[Tabla 20]

5

10

15

20

Compuesto No.	grupo a	grupo b
101	a45	b2
102	a46	b2
103	a47	b2
104	a48	b2
105	a49	b2
106	a50	b2
107	a51	b2
108	a52	b2
109	a53	b2
110	a54	b2
111	a55	b2
112	a56	b2
113	a1	b3
114	a2	b3
115	a3	b3
116	a4	b3
117	a5	b3
118	a6	b3
119	a7	b3
120	a8	b3
121	a9	b3
122	a10	b3
123	a11	b3
124	a12	b3
125	a13	b3
126	a14	b3
127	a15	b3
128	a16	b3
129	a17	b3
130	a18	b3
131	a19	b3
132	a20	b3
133	a21	b3
134	a22	b3
135	a23	b3
136	a24	b3
137	a25	b3
138	a26	b3
139	a27	b3
140	a28	b3
141	a29	b3
142	a30	b3
143	a31	b3
144	a32	b3
145	a33	b3
146	a34	b3
147	a35	b3
148	a36	b3
149	a37	b3
150	a38	b3

Compuesto No.	grupo a	grupo b
151	a39	b3
152	a40	b3
153	a41	b3
154	a42	b3
155	a43	b3
156	a44	b3
157	a45	b3
158	a46	b3
159	a47	b3
160	a48	b3
161	a49	b3
162	a50	b3
163	a51	b3
164	a52	b3
165	a53	b3
166	a54	b3
167	a55	b3
168	a56	b3
169	a1	b4
170	a2	b4
171	a3	b4
172	a4	b4
173	a5	b4
174	a6	b4
175	a7	b4
176	a8	b4
177	a9	b4
178	a10	b4
179	a11	b4
180	a12	b4
181	a13	b4
182	a14	b4
183	a15	b4
184	a16	b4
185	a17	b4
186	a18	b4
187	a19	b4
188	a20	b4
189	a21	b4
190	a22	b4
191	a23	b4
192	a24	b4
193	a25	b4
194	a26	b4
195	a27	b4
196	a28	b4
197	a29	b4
198	a30	b4
199	a31	b4
200	a32	b4

499

Tabla 21]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
201	a33	b4
202	a34	b4
203	a35	b4
204	a36	b4
205	a37	b4
206	a38	b4
207	a39	b4
208	a40	b4
209	a41	b4
210	a42	b4
211	a43	b4
212	a44	b4
213	a45	b4
214	a46	b4
215	a47	b4
216	a48	b4
217	a49	b4
218	a50	b4
219	a51	b4
220	a52	b4
221	a53	b4
222	a54	b4
223	a55	b4
224	a56	b4
225	a1	b5
226	a2	b5
227	a3	b5
228	a4	b5
229	a5	b5
230	a6	b5
231	a7	b5
232	a8	b5
233	a9	b5
234	a10	b5
235	a11	b5
236	a12	b5
237	a13	b5
238	a14	b5
239	a15	b5
240	a16	b5
241	a17	b5
242	a18	b5
243	a19	b5
244	a20	b5
245	a21	b5
246	a22	b5
247	a23	b5
248	a24	b5
249	a25	b5
250	a26	b5

Compuesto No.	grupo a	grupo b
251	a27	b5
252	a28	b5
253	a29	b5
254	a30	b5
255	a31	b5
256	a32	b5
257	a33	b5
258	a34	b5
259	a35	b5
260	a36	b5
261	a37	b5
262	a38	b5
263	a39	b5
264	a40	b5
265	a41	b5
266	a42	b5
267	a43	b5
268	a44	b5
269	a45	b5
270	a46	b5
271	a47	b5
272	a48	b5
273	a49	b5
274	a50	b5
275	a51	b5
276	a52	b5
277	a53	b5
278	a54	b5
279	a55	b5
280	a56	b5
281	a1	b6
282	a2	b6
283	a3	b6
284	a4	b6
285	a5	b6
286	a6	b6
287	a7	b6
288	a8	b6
289	a9	b6
290	a10	b6
291	a11	b6
292	a12	b6
293	a13	b6
294	a14	b6
295	a15	b6
296	a16	b6
297	a17	b6
298	a18	b6
299	a19	b6
300	a20	b6

500

[Tabla 22]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
301	a21	b6
302	a22	b6
303	a23	b6
304	a24	b6
305	a25	b6
306	a26	b6
307	a27	b6
308	a28	b6
309	a29	b6
310	a30	b6
311	a31	b6
312	a32	b6
313	a33	b6
314	a34	b6
315	a35	b6
316	a36	b6
317	a37	b6
318	a38	b6
319	a39	b6
320	a40	b6
321	a41	b6
322	a42	b6
323	a43	b6
324	a44	b6
325	a45	b6
326	a46	b6
327	a47	b6
328	a48	b6
329	a49	b6
330	a50	b6
331	a51	b6
332	a52	b6
333	a53	b6
334	a54	b6
335	a55	b6
336	a56	b6
337	a1	b7
338	a2	b7
339	a3	b7
340	a4	b7
341	a5	b7
342	a6	b7
343	a7	b7
344	a8	b7
345	a9	b7
346	a10	b7
347	a11	b7
348	a12	b7
349	a13	b7
350	a14	b7

Compuesto No.	grupo a	grupo b
351	a15	b7
352	a16	b7
353	a17	b7
354	a18	b7
355	a19	b7
356	a20	b7
357	a21	b7
358	a22	b7
359	a23	b7
360	a24	b7
361	a25	b7
362	a26	b7
363	a27	b7
364	a28	b7
365	a29	b7
366	a30	b7
367	a31	b7
368	a32	b7
369	a33	b7
370	a34	b7
371	a35	b7
372	a36	b7
373	a37	b7
374	a38	b7
375	a39	b7
376	a40	b7
377	a41	b7
378	a42	b7
379	a43	b7
380	a44	b7
381	a45	b7
382	a46	b7
383	a47	b7
384	a48	b7
385	a49	b7
386	a50	b7
387	a51	b7
388	a52	b7
389	a53	b7
390	a54	b7
391	a55	b7
392	a56	b7
393	a1	b8
394	a2	b8
395	a3	b8
396	a4	b8
397	a5	b8
398	a6	b8
399	a7	b8
400	a8	b8

5

10

15

20

501

[Tabla 23]

5

10

15

20

Compuesto No.	grupo a	grupo b
401	a9	b8
402	a10	b8
403	a11	b8
404	a12	b8
405	a13	b8
406	a14	b8
407	a15	b8
408	a16	b8
409	a17	b8
410	a18	b8
411	a19	b8
412	a20	b8
413	a21	b8
414	a22	b8
415	a23	b8
416	a24	b8
417	a25	b8
418	a26	b8
419	a27	b8
420	a28	b8
421	a29	b8
422	a30	b8
423	a31	b8
424	a32	b8
425	a33	b8
426	a34	b8
427	a35	b8
428	a36	b8
429	a37	b8
430	a38	b8
431	a39	b8
432	a40	b8
433	a41	b8
434	a42	b8
435	a43	b8
436	a44	b8
437	a45	b8
438	a46	b8
439	a47	b8
440	a48	b8
441	a49	b8
442	a50	b8
443	a51	b8
444	a52	b8
445	a53	b8
446	a54	b8
447	a55	b8
448	a56	b8
449	a1	b9
450	a2	b9

Compuesto No.	grupo a	grupo b
451	a3	b9
452	a4	b9
453	a5	b9
454	a6	b9
455	a7	b9
456	a8	b9
457	a9	b9
458	a10	b9
459	a11	b9
460	a12	b9
461	a13	b9
462	a14	b9
463	a15	b9
464	a16	b9
465	a17	b9
466	a18	b9
467	a19	b9
468	a20	b9
469	a21	b9
470	a22	b9
471	a23	b9
472	a24	b9
473	a25	b9
474	a26	b9
475	a27	b9
476	a28	b9
477	a29	b9
478	a30	b9
479	a31	b9
480	a32	b9
481	a33	b9
482	a34	b9
483	a35	b9
484	a36	b9
485	a37	b9
486	a38	b9
487	a39	b9
488	a40	b9
489	a41	b9
490	a42	b9
491	a43	b9
492	a44	b9
493	a45	b9
494	a46	b9
495	a47	b9
496	a48	b9
497	a49	b9
498	a50	b9
499	a51	b9
500	a52	b9

502

[Tabla 24]

5

10

15

20

Compuesto No.	grupo a	grupo b
501	a53	b9
502	a54	b9
503	a55	b9
504	a56	b9
505	a1	b10
506	a2	b10
507	a3	b10
508	a4	b10
509	a5	b10
510	a6	b10
511	a7	b10
512	a8	b10
513	a9	b10
514	a10	b10
515	a11	b10
516	a12	b10
517	a13	b10
518	a14	b10
519	a15	b10
520	a16	b10
521	a17	b10
522	a18	b10
523	a19	b10
524	a20	b10
525	a21	b10
526	a22	b10
527	a23	b10
528	a24	b10
529	a25	b10
530	a26	b10
531	a27	b10
532	a28	b10
533	a29	b10
534	a30	b10
535	a31	b10
536	a32	b10
537	a33	b10
538	a34	b10
539	a35	b10
540	a36	b10
541	a37	b10
542	a38	b10
543	a39	b10
544	a40	b10
545	a41	b10
546	a42	b10
547	a43	b10
548	a44	b10
549	a45	b10
550	a46	b10

Compuesto No.	grupo a	grupo b
551	a47	b10
552	a48	b10
553	a49	b10
554	a50	b10
555	a51	b10
556	a52	b10
557	a53	b10
558	a54	b10
559	a55	b10
560	a56	b10
561	a1	b11
562	a2	b11
563	a3	b11
564	a4	b11
565	a5	b11
566	a6	b11
567	a7	b11
568	a8	b11
569	a9	b11
570	a10	b11
571	a11	b11
572	a12	b11
573	a13	b11
574	a14	b11
575	a15	b11
576	a16	b11
577	a17	b11
578	a18	b11
579	a19	b11
580	a20	b11
581	a21	b11
582	a22	b11
583	a23	b11
584	a24	b11
585	a25	b11
586	a26	b11
587	a27	b11
588	a28	b11
589	a29	b11
590	a30	b11
591	a31	b11
592	a32	b11
593	a33	b11
594	a34	b11
595	a35	b11
596	a36	b11
597	a37	b11
598	a38	b11
599	a39	b11
600	a40	b11

503

[Tabla 25]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
601	a41	b11
602	a42	b11
603	a43	b11
604	a44	b11
605	a45	b11
606	a46	b11
607	a47	b11
608	a48	b11
609	a49	b11
610	a50	b11
611	a51	b11
612	a52	b11
613	a53	b11
614	a54	b11
615	a55	b11
616	a56	b11

504

[Tabla 26]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
617	a1	b12
618	a2	b12
619	a3	b12
620	a4	b12
621	a5	b12
622	a6	b12
623	a7	b12
624	a8	b12
625	a9	b12
626	a10	b12
627	a11	b12
628	a12	b12
629	a13	b12
630	a14	b12
631	a15	b12
632	a16	b12
633	a17	b12
634	a18	b12
635	a19	b12
636	a20	b12
637	a21	b12
638	a22	b12
639	a23	b12
640	a24	b12
641	a25	b12
642	a26	b12
643	a27	b12
644	a28	b12
645	a29	b12
646	a30	b12
647	a31	b12
648	a32	b12
649	a33	b12
650	a34	b12
651	a35	b12
652	a36	b12
653	a37	b12
654	a38	b12
655	a39	b12
656	a40	b12
657	a41	b12
658	a42	b12
659	a43	b12
660	a44	b12
661	a45	b12
662	a46	b12
663	a47	b12
664	a48	b12
665	a49	b12
666	a50	b12

Compuesto No.	grupo a	grupo b
667	a51	b12
668	a52	b12
669	a53	b12
670	a54	b12
671	a55	b12
672	a56	b12
673	a57	b1
674	a58	b1
675	a59	b1
676	a60	b1
677	a61	b1
678	a62	b1
679	a63	b1
680	a64	b1
681	a65	b1
682	a66	b1
683	a67	b1
684	a68	b1
685	a69	b1
686	a70	b1
687	a71	b1
688	a72	b1
689	a73	b1
690	a74	b1
691	a75	b1
692	a76	b1
693	a77	b1
694	a78	b1
695	a79	b1
696	a80	b1
697	a81	b1
698	a82	b1
699	a83	b1
700	a84	b1
701	a85	b1
702	a86	b1
703	a87	b1
704	a88	b1
705	a89	b1
706	a90	b1
707	a91	b1
708	a92	b1
709	a93	b1
710	a94	b1
711	a95	b1
712	a96	b1
713	a97	b1
714	a98	b1
715	a99	b1
716	a100	b1

5

10

15

20

205

[Tabla 27]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
717	a101	b1
718	a102	b1
719	a103	b1
720	a104	b1
721	a105	b1
722	a106	b1
723	a107	b1
724	a108	b1
725	a109	b1
726	a110	b1
727	a111	b1
728	a112	b1
729	a113	b1
730	a114	b1
731	a115	b1
732	a116	b1
733	a117	b1
734	a118	b1
735	a119	b1
736	a120	b1
737	a121	b1
738	a122	b1
739	a123	b1
740	a124	b1
741	a125	b1
742	a126	b1
743	a127	b1
744	a128	b1
745	a129	b1
746	a130	b1
747	a131	b1
748	a132	b1
749	a133	b1
750	a134	b1
751	a135	b1
752	a136	b1
753	a137	b1
754	a138	b1
755	a139	b1
756	a140	b1
757	a141	b1
758	a57	b2
759	a58	b2
760	a59	b2
761	a60	b2
762	a61	b2
763	a62	b2
764	a63	b2
765	a64	b2
766	a65	b2

Compuesto No.	grupo a	grupo b
767	a66	b2
768	a67	b2
769	a68	b2
770	a69	b2
771	a70	b2
772	a71	b2
773	a72	b2
774	a73	b2
775	a74	b2
776	a75	b2
777	a76	b2
778	a77	b2
779	a78	b2
780	a79	b2
781	a80	b2
782	a81	b2
783	a82	b2
784	a83	b2
785	a84	b2
786	a85	b2
787	a86	b2
788	a87	b2
789	a88	b2
790	a89	b2
791	a90	b2
792	a91	b2
793	a92	b2
794	a93	b2
795	a94	b2
796	a95	b2
797	a96	b2
798	a97	b2
799	a98	b2
800	a99	b2
801	a100	b2
802	a101	b2
803	a102	b2
804	a103	b2
805	a104	b2
806	a105	b2
807	a106	b2
808	a107	b2
809	a108	b2
810	a109	b2
811	a110	b2
812	a111	b2
813	a112	b2
814	a113	b2
815	a114	b2
816	a115	b2

5

10

15

20

[Tabla 28]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
817	a116	b2
818	a117	b2
819	a118	b2
820	a119	b2
821	a120	b2
822	a121	b2
823	a122	b2
824	a123	b2
825	a124	b2
826	a125	b2
827	a126	b2
828	a127	b2
829	a128	b2
830	a129	b2
831	a130	b2
832	a131	b2
833	a132	b2
834	a133	b2
835	a134	b2
836	a135	b2
837	a136	b2
838	a137	b2
839	a138	b2
840	a139	b2
841	a140	b2
842	a141	b2
843	a57	b3
844	a58	b3
845	a59	b3
846	a60	b3
847	a61	b3
848	a62	b3
849	a63	b3
850	a64	b3
851	a65	b3
852	a66	b3
853	a67	b3
854	a68	b3
855	a69	b3
856	a70	b3
857	a71	b3
858	a72	b3
859	a73	b3
860	a74	b3
861	a75	b3
862	a76	b3
863	a77	b3
864	a78	b3
865	a79	b3
866	a80	b3

Compuesto No.	grupo a	grupo b
867	a81	b3
868	a82	b3
869	a83	b3
870	a84	b3
871	a85	b3
872	a86	b3
873	a87	b3
874	a88	b3
875	a89	b3
876	a90	b3
877	a91	b3
878	a92	b3
879	a93	b3
880	a94	b3
881	a95	b3
882	a96	b3
883	a97	b3
884	a98	b3
885	a99	b3
886	a100	b3
887	a101	b3
888	a102	b3
889	a103	b3
890	a104	b3
891	a105	b3
892	a106	b3
893	a107	b3
894	a108	b3
895	a109	b3
896	a110	b3
897	a111	b3
898	a112	b3
899	a113	b3
900	a114	b3
901	a115	b3
902	a116	b3
903	a117	b3
904	a118	b3
905	a119	b3
906	a120	b3
907	a121	b3
908	a122	b3
909	a123	b3
910	a124	b3
911	a125	b3
912	a126	b3
913	a127	b3
914	a128	b3
915	a129	b3
916	a130	b3

5

10

15

20

507

[Tabla 29]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
917	a131	b3
918	a132	b3
919	a133	b3
920	a134	b3
921	a135	b3
922	a136	b3
923	a137	b3
924	a138	b3
925	a139	b3
926	a140	b3
927	a141	b3
928	a57	b4
929	a58	b4
930	a59	b4
931	a60	b4
932	a61	b4
933	a62	b4
934	a63	b4
935	a64	b4
936	a65	b4
937	a66	b4
938	a67	b4
939	a68	b4
940	a69	b4
941	a70	b4
942	a71	b4
943	a72	b4
944	a73	b4
945	a74	b4
946	a75	b4
947	a76	b4
948	a77	b4
949	a78	b4
950	a79	b4
951	a80	b4
952	a81	b4
953	a82	b4
954	a83	b4
955	a84	b4
956	a85	b4
957	a86	b4
958	a87	b4
959	a88	b4
960	a89	b4
961	a90	b4
962	a91	b4
963	a92	b4
964	a93	b4
965	a94	b4
966	a95	b4

Compuesto No.	grupo a	grupo b
967	a96	b4
968	a97	b4
969	a98	b4
970	a99	b4
971	a100	b4
972	a101	b4
973	a102	b4
974	a103	b4
975	a104	b4
976	a105	b4
977	a106	b4
978	a107	b4
979	a108	b4
980	a109	b4
981	a110	b4
982	a111	b4
983	a112	b4
984	a113	b4
985	a114	b4
986	a115	b4
987	a116	b4
988	a117	b4
989	a118	b4
990	a119	b4
991	a120	b4
992	a121	b4
993	a122	b4
994	a123	b4
995	a124	b4
996	a125	b4
997	a126	b4
998	a127	b4
999	a128	b4
1000	a129	b4
1001	a130	b4
1002	a131	b4
1003	a132	b4
1004	a133	b4
1005	a134	b4
1006	a135	b4
1007	a136	b4
1008	a137	b4
1009	a138	b4
1010	a139	b4
1011	a140	b4
1012	a141	b4
1013	a57	b5
1014	a58	b5
1015	a59	b5
1016	a60	b5

5

10

15

20

[Tabla 30]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
1017	a61	b5
1018	a62	b5
1019	a63	b5
1020	a64	b5
1021	a65	b5
1022	a66	b5
1023	a67	b5
1024	a68	b5
1025	a69	b5
1026	a70	b5
1027	a71	b5
1028	a72	b5
1029	a73	b5
1030	a74	b5
1031	a75	b5
1032	a76	b5
1033	a77	b5
1034	a78	b5
1035	a79	b5
1036	a80	b5
1037	a81	b5
1038	a82	b5
1039	a83	b5
1040	a84	b5
1041	a85	b5
1042	a86	b5
1043	a87	b5
1044	a88	b5
1045	a89	b5
1046	a90	b5
1047	a91	b5
1048	a92	b5
1049	a93	b5
1050	a94	b5
1051	a95	b5
1052	a96	b5
1053	a97	b5
1054	a98	b5
1055	a99	b5
1056	a100	b5
1057	a101	b5
1058	a102	b5
1059	a103	b5
1060	a104	b5
1061	a105	b5
1062	a106	b5
1063	a107	b5
1064	a108	b5
1065	a109	b5
1066	a110	b5

Compuesto No.	grupo a	grupo b
1067	a111	b5
1068	a112	b5
1069	a113	b5
1070	a114	b5
1071	a115	b5
1072	a116	b5
1073	a117	b5
1074	a118	b5
1075	a119	b5
1076	a120	b5
1077	a121	b5
1078	a122	b5
1079	a123	b5
1080	a124	b5
1081	a125	b5
1082	a126	b5
1083	a127	b5
1084	a128	b5
1085	a129	b5
1086	a130	b5
1087	a131	b5
1088	a132	b5
1089	a133	b5
1090	a134	b5
1091	a135	b5
1092	a136	b5
1093	a137	b5
1094	a138	b5
1095	a139	b5
1096	a140	b5
1097	a141	b5
1098	a57	b6
1099	a58	b6
1100	a59	b6
1101	a60	b6
1102	a61	b6
1103	a62	b6
1104	a63	b6
1105	a64	b6
1106	a65	b6
1107	a66	b6
1108	a67	b6
1109	a68	b6
1110	a69	b6
1111	a70	b6
1112	a71	b6
1113	a72	b6
1114	a73	b6
1115	a74	b6
1116	a75	b6

5

10

15

20

509

[Tabla 31]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
1117	a76	b6
1118	a77	b6
1119	a78	b6
1120	a79	b6
1121	a80	b6
1122	a81	b6
1123	a82	b6
1124	a83	b6
1125	a84	b6
1126	a85	b6
1127	a86	b6
1128	a87	b6
1129	a88	b6
1130	a89	b6
1131	a90	b6
1132	a91	b6
1133	a92	b6
1134	a93	b6
1135	a94	b6
1136	a95	b6
1137	a96	b6
1138	a97	b6
1139	a98	b6
1140	a99	b6
1141	a100	b6
1142	a101	b6
1143	a102	b6
1144	a103	b6
1145	a104	b6
1146	a105	b6
1147	a106	b6
1148	a107	b6
1149	a108	b6
1150	a109	b6
1151	a110	b6
1152	a111	b6
1153	a112	b6
1154	a113	b6
1155	a114	b6
1156	a115	b6
1157	a116	b6
1158	a117	b6
1159	a118	b6
1160	a119	b6
1161	a120	b6
1162	a121	b6
1163	a122	b6
1164	a123	b6
1165	a124	b6
1166	a125	b6

Compuesto No.	grupo a	grupo b
1167	a126	b6
1168	a127	b6
1169	a128	b6
1170	a129	b6
1171	a130	b6
1172	a131	b6
1173	a132	b6
1174	a133	b6
1175	a134	b6
1176	a135	b6
1177	a136	b6
1178	a137	b6
1179	a138	b6
1180	a139	b6
1181	a140	b6
1182	a141	b6
1183	a57	b7
1184	a58	b7
1185	a59	b7
1186	a60	b7
1187	a61	b7
1188	a62	b7
1189	a63	b7
1190	a64	b7
1191	a65	b7
1192	a66	b7
1193	a67	b7
1194	a68	b7
1195	a69	b7
1196	a70	b7
1197	a71	b7
1198	a72	b7
1199	a73	b7
1200	a74	b7
1201	a75	b7
1202	a76	b7
1203	a77	b7
1204	a78	b7
1205	a79	b7
1206	a80	b7
1207	a81	b7
1208	a82	b7
1209	a83	b7
1210	a84	b7
1211	a85	b7
1212	a86	b7
1213	a87	b7
1214	a88	b7
1215	a89	b7
1216	a90	b7

5

10

15

20

510

[Tabla 32]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
1217	a91	b7
1218	a92	b7
1219	a93	b7
1220	a94	b7
1221	a95	b7
1222	a96	b7
1223	a97	b7
1224	a98	b7
1225	a99	b7
1226	a100	b7
1227	a101	b7
1228	a102	b7
1229	a103	b7
1230	a104	b7
1231	a105	b7
1232	a106	b7
1233	a107	b7
1234	a108	b7
1235	a109	b7
1236	a110	b7
1237	a111	b7
1238	a112	b7
1239	a113	b7
1240	a114	b7
1241	a115	b7
1242	a116	b7
1243	a117	b7
1244	a118	b7
1245	a119	b7
1246	a120	b7
1247	a121	b7
1248	a122	b7
1249	a123	b7
1250	a124	b7
1251	a125	b7
1252	a126	b7
1253	a127	b7
1254	a128	b7
1255	a129	b7
1256	a130	b7
1257	a131	b7
1258	a132	b7
1259	a133	b7
1260	a134	b7
1261	a135	b7
1262	a136	b7
1263	a137	b7
1264	a138	b7
1265	a139	b7
1266	a140	b7

Compuesto No.	grupo a	grupo b
1267	a141	b7
1268	a57	b8
1269	a58	b8
1270	a59	b8
1271	a60	b8
1272	a61	b8
1273	a62	b8
1274	a63	b8
1275	a64	b8
1276	a65	b8
1277	a66	b8
1278	a67	b8
1279	a68	b8
1280	a69	b8
1281	a70	b8
1282	a71	b8
1283	a72	b8
1284	a73	b8
1285	a74	b8
1286	a75	b8
1287	a76	b8
1288	a77	b8
1289	a78	b8
1290	a79	b8
1291	a80	b8
1292	a81	b8
1293	a82	b8
1294	a83	b8
1295	a84	b8
1296	a85	b8
1297	a86	b8
1298	a87	b8
1299	a88	b8
1300	a89	b8
1301	a90	b8
1302	a91	b8
1303	a92	b8
1304	a93	b8
1305	a94	b8
1306	a95	b8
1307	a96	b8
1308	a97	b8
1309	a98	b8
1310	a99	b8
1311	a100	b8
1312	a101	b8
1313	a102	b8
1314	a103	b8
1315	a104	b8
1316	a105	b8

5

10

15

20

511

[Tabla 33]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
1317	a106	b8
1318	a107	b8
1319	a108	b8
1320	a109	b8
1321	a110	b8
1322	a111	b8
1323	a112	b8
1324	a113	b8
1325	a114	b8
1326	a115	b8
1327	a116	b8
1328	a117	b8
1329	a118	b8
1330	a119	b8
1331	a120	b8
1332	a121	b8
1333	a122	b8
1334	a123	b8
1335	a124	b8
1336	a125	b8
1337	a126	b8
1338	a127	b8
1339	a128	b8
1340	a129	b8
1341	a130	b8
1342	a131	b8
1343	a132	b8
1344	a133	b8
1345	a134	b8
1346	a135	b8
1347	a136	b8
1348	a137	b8
1349	a138	b8
1350	a139	b8
1351	a140	b8
1352	a141	b8
1353	a57	b9
1354	a58	b9
1355	a59	b9
1356	a60	b9
1357	a61	b9
1358	a62	b9
1359	a63	b9
1360	a64	b9
1361	a65	b9
1362	a66	b9
1363	a67	b9
1364	a68	b9
1365	a69	b9
1366	a70	b9

Compuesto No.	grupo a	grupe b
1367	a71	b9
1368	a72	b9
1369	a73	b9
1370	a74	b9
1371	a75	b9
1372	a76	b9
1373	a77	b9
1374	a78	b9
1375	a79	b9
1376	a80	b9
1377	a81	b9
1378	a82	b9
1379	a83	b9
1380	a84	b9
1381	a85	b9
1382	a86	b9
1383	a87	b9
1384	a88	b9
1385	a89	b9
1386	a90	b9
1387	a91	b9
1388	a92	b9
1389	a93	b9
1390	a94	b9
1391	a95	b9
1392	a96	b9
1393	a97	b9
1394	a98	b9
1395	a99	b9
1396	a100	b9
1397	a101	b9
1398	a102	b9
1399	a103	b9
1400	a104	b9
1401	a105	b9
1402	a106	b9
1403	a107	b9
1404	a108	b9
1405	a109	b9
1406	a110	b9
1407	a111	b9
1408	a112	b9
1409	a113	b9
1410	a114	b9
1411	a115	b9
1412	a116	b9
1413	a117	b9
1414	a118	b9
1415	a119	b9
1416	a120	b9

5

10

15

20

512

[Tabla 34]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
1417	a121	b9
1418	a122	b9
1419	a123	b9
1420	a124	b9
1421	a125	b9
1422	a126	b9
1423	a127	b9
1424	a128	b9
1425	a129	b9
1426	a130	b9
1427	a131	b9
1428	a132	b9
1429	a133	b9
1430	a134	b9
1431	a135	b9
1432	a136	b9
1433	a137	b9
1434	a138	b9
1435	a139	b9
1436	a140	b9
1437	a141	b9
1438	a57	b10
1439	a58	b10
1440	a59	b10
1441	a60	b10
1442	a61	b10
1443	a62	b10
1444	a63	b10
1445	a64	b10
1446	a65	b10
1447	a66	b10
1448	a67	b10
1449	a68	b10
1450	a69	b10
1451	a70	b10
1452	a71	b10
1453	a72	b10
1454	a73	b10
1455	a74	b10
1456	a75	b10
1457	a76	b10
1458	a77	b10
1459	a78	b10
1460	a79	b10
1461	a80	b10
1462	a81	b10
1463	a82	b10
1464	a83	b10
1465	a84	b10
1466	a85	b10

Compuesto No.	grupo a	grupo b
1467	a86	b10
1468	a87	b10
1469	a88	b10
1470	a89	b10
1471	a90	b10
1472	a91	b10
1473	a92	b10
1474	a93	b10
1475	a94	b10
1476	a95	b10
1477	a96	b10
1478	a97	b10
1479	a98	b10
1480	a99	b10
1481	a100	b10
1482	a101	b10
1483	a102	b10
1484	a103	b10
1485	a104	b10
1486	a105	b10
1487	a106	b10
1488	a107	b10
1489	a108	b10
1490	a109	b10
1491	a110	b10
1492	a111	b10
1493	a112	b10
1494	a113	b10
1495	a114	b10
1496	a115	b10
1497	a116	b10
1498	a117	b10
1499	a118	b10
1500	a119	b10
1501	a120	b10
1502	a121	b10
1503	a122	b10
1504	a123	b10
1505	a124	b10
1506	a125	b10
1507	a126	b10
1508	a127	b10
1509	a128	b10
1510	a129	b10
1511	a130	b10
1512	a131	b10
1513	a132	b10
1514	a133	b10
1515	a134	b10
1516	a135	b10

5

10

15

20

913

[Tabla 35]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
1517	a136	b10
1518	a137	b10
1519	a138	b10
1520	a139	b10
1521	a140	b10
1522	a141	b10
1523	a57	b11
1524	a58	b11
1525	a59	b11
1526	a60	b11
1527	a61	b11
1528	a62	b11
1529	a63	b11
1530	a64	b11
1531	a65	b11
1532	a66	b11
1533	a67	b11
1534	a68	b11
1535	a69	b11
1536	a70	b11
1537	a71	b11
1538	a72	b11
1539	a73	b11
1540	a74	b11
1541	a75	b11
1542	a76	b11
1543	a77	b11
1544	a78	b11
1545	a79	b11
1546	a80	b11
1547	a81	b11
1548	a82	b11
1549	a83	b11
1550	a84	b11
1551	a85	b11
1552	a86	b11
1553	a87	b11
1554	a88	b11
1555	a89	b11
1556	a90	b11
1557	a91	b11
1558	a92	b11
1559	a93	b11
1560	a94	b11
1561	a95	b11
1562	a96	b11
1563	a97	b11
1564	a98	b11
1565	a99	b11
1566	a100	b11

Compuesto No.	grupo a	grupo b
1567	a101	b11
1568	a102	b11
1569	a103	b11
1570	a104	b11
1571	a105	b11
1572	a106	b11
1573	a107	b11
1574	a108	b11
1575	a109	b11
1576	a110	b11
1577	a111	b11
1578	a112	b11
1579	a113	b11
1580	a114	b11
1581	a115	b11
1582	a116	b11
1583	a117	b11
1584	a118	b11
1585	a119	b11
1586	a120	b11
1587	a121	b11
1588	a122	b11
1589	a123	b11
1590	a124	b11
1591	a125	b11
1592	a126	b11
1593	a127	b11
1594	a128	b11
1595	a129	b11
1596	a130	b11
1597	a131	b11
1598	a132	b11
1599	a133	b11
1600	a134	b11
1601	a135	b11
1602	a136	b11
1603	a137	b11
1604	a138	b11
1605	a139	b11
1606	a140	b11
1607	a141	b11
1608	a57	b12
1609	a58	b12
1610	a59	b12
1611	a60	b12
1612	a61	b12
1613	a62	b12
1614	a63	b12
1615	a64	b12
1616	a65	b12

5

10

15

20

[Tabla 36]

5

10

15

20

Compuesto No.	grupo a	grupo b		Compuesto No.	grupo a	grupo b
1617	a66	b12		1667	a116	b12
1618	a67	b12		1668	a117	b12
1619	a68	b12		1669	a118	b12
1620	a69	b12		1670	a119	b12
1621	a70	b12		1671	a120	b12
1622	a71	b12		1672	a121	b12
1623	a72	b12		1673	a122	b12
1624	a73	b12		1674	a123	b12
1625	a74	b12		1675	a124	b12
1626	a75	b12		1676	a125	b12
1627	a76	b12		1677	a126	b12
1628	a77	b12		1678	a127	b12
1629	a78	b12		1679	a128	b12
1630	a79	b12		1680	a129	b12
1631	a80	b12		1681	a130	b12
1632	a81	b12		1682	a131	b12
1633	a82	b12		1683	a132	b12
1634	a83	b12		1684	a133	b12
1635	a84	b12		1685	a134	b12
1636	a85	b12		1686	a135	b12
1637	a86	b12		1687	a136	b12
1638	a87	b12		1688	a137	b12
1639	a88	b12		1689	a138	b12
1640	a89	b12		1690	a139	b12
1641	a90	b12		1691	a140	b12
1642	a91	b12		1692	a141	b12
1643	a92	b12		1693	a57	b13
1644	a93	b12		1694	a58	b13
1645	a94	b12		1695	a59	b13
1646	a95	b12		1696	a60	b13
1647	a96	b12		1697	a61	b13
1648	a97	b12		1698	a62	b13
1649	a98	b12		1699	a63	b13
1650	a99	b12		1700	a64	b13
1651	a100	b12		1701	a65	b13
1652	a101	b12		1702	a66	b13
1653	a102	b12		1703	a67	b13
1654	a103	b12		1704	a68	b13
1655	a104	b12		1705	a69	b13
1656	a105	b12		1706	a70	b13
1657	a106	b12		1707	a71	b13
1658	a107	b12		1708	a72	b13
1659	a108	b12		1709	a73	b13
1660	a109	b12		1710	a74	b13
1661	a110	b12		1711	a75	b13
1662	a111	b12		1712	a76	b13
1663	a112	b12		1713	a77	b13
1664	a113	b12		1714	a78	b13
1665	a114	b12		1715	a79	b13
1666	a115	b12		1716	a80	b13

515

[Tabla 37]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
1717	a81	b13
1718	a82	b13
1719	a83	b13
1720	a84	b13
1721	a85	b13
1722	a86	b13
1723	a87	b13
1724	a88	b13
1725	a89	b13
1726	a90	b13
1727	a91	b13
1728	a92	b13
1729	a93	b13
1730	a94	b13
1731	a95	b13
1732	a96	b13
1733	a97	b13
1734	a98	b13
1735	a99	b13
1736	a100	b13
1737	a101	b13
1738	a102	b13
1739	a103	b13
1740	a104	b13
1741	a105	b13
1742	a106	b13
1743	a107	b13
1744	a108	b13
1745	a109	b13
1746	a110	b13
1747	a111	b13
1748	a112	b13
1749	a113	b13
1750	a114	b13
1751	a115	b13
1752	a116	b13
1753	a117	b13
1754	a118	b13
1755	a119	b13
1756	a120	b13
1757	a121	b13
1758	a122	b13
1759	a123	b13
1760	a124	b13
1761	a125	b13
1762	a126	b13
1763	a127	b13
1764	a128	b13
1765	a129	b13
1766	a130	b13

Compuesto No.	grupo a	grupo b
1767	a131	b13
1768	a132	b13
1769	a133	b13
1770	a134	b13
1771	a135	b13
1772	a136	b13
1773	a137	b13
1774	a138	b13
1775	a139	b13
1776	a140	b13
1777	a141	b13
1778	a57	b14
1779	a58	b14
1780	a59	b14
1781	a60	b14
1782	a61	b14
1783	a62	b14
1784	a63	b14
1785	a64	b14
1786	a65	b14
1787	a66	b14
1788	a67	b14
1789	a68	b14
1790	a69	b14
1791	a70	b14
1792	a71	b14
1793	a72	b14
1794	a73	b14
1795	a74	b14
1796	a75	b14
1797	a76	b14
1798	a77	b14
1799	a78	b14
1800	a79	b14
1801	a80	b14
1802	a81	b14
1803	a82	b14
1804	a83	b14
1805	a84	b14
1806	a85	b14
1807	a86	b14
1808	a87	b14
1809	a88	b14
1810	a89	b14
1811	a90	b14
1812	a91	b14
1813	a92	b14
1814	a93	b14
1815	a94	b14
1816	a95	b14

5

10

15

20

516

[Tabla 38]

Compuesto No.	grupo a	grupo b	Compuesto No.	grupo a	grupo b
1817	a96	b14	1867	a61	b15
1818	a97	b14	1868	a62	b15
1819	a98	b14	1869	a63	b15
1820	a99	b14	1870	a64	b15
1821	a100	b14	1871	a65	b15
1822	a101	b14	1872	a66	b15
1823	a102	b14	1873	a67	b15
1824	a103	b14	1874	a68	b15
1825	a104	b14	1875	a69	b15
1826	a105	b14	1876	a70	b15
1827	a106	b14	1877	a71	b15
1828	a107	b14	1878	a72	b15
1829	a108	b14	1879	a73	b15
1830	a109	b14	1880	a74	b15
1831	a110	b14	1881	a75	b15
1832	a111	b14	1882	a76	b15
1833	a112	b14	1883	a77	b15
1834	a113	b14	1884	a78	b15
1835	a114	b14	1885	a79	b15
1836	a115	b14	1886	a80	b15
1837	a116	b14	1887	a81	b15
1838	a117	b14	1888	a82	b15
1839	a118	b14	1889	a83	b15
1840	a119	b14	1890	a84	b15
1841	a120	b14	1891	a85	b15
1842	a121	b14	1892	a86	b15
1843	a122	b14	1893	a87	b15
1844	a123	b14	1894	a88	b15
1845	a124	b14	1895	a89	b15
1846	a125	b14	1896	a90	b15
1847	a126	b14	1897	a91	b15
1848	a127	b14	1898	a92	b15
1849	a128	b14	1899	a93	b15
1850	a129	b14	1900	a94	b15
1851	a130	b14	1901	a95	b15
1852	a131	b14	1902	a96	b15
1853	a132	b14	1903	a97	b15
1854	a133	b14	1904	a98	b15
1855	a134	b14	1905	a99	b15
1856	a135	b14	1906	a100	b15
1857	a136	b14	1907	a101	b15
1858	a137	b14	1908	a102	b15
1859	a138	b14	1909	a103	b15
1860	a139	b14	1910	a104	b15
1861	a140	b14	1911	a105	b15
1862	a141	b14	1912	a106	b15
1863	a57	b15	1913	a107	b15
1864	a58	b15	1914	a108	b15
1865	a59	b15	1915	a109	b15
1866	a60	b15	1916	a110	b15

5

10

15

20

517

[Tabla 39]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
1917	a111	b15
1918	a112	b15
1919	a113	b15
1920	a114	b15
1921	a115	b15
1922	a116	b15
1923	a117	b15
1924	a118	b15
1925	a119	b15
1926	a120	b15
1927	a121	b15
1928	a122	b15
1929	a123	b15
1930	a124	b15
1931	a125	b15
1932	a126	b15
1933	a127	b15
1934	a128	b15
1935	a129	b15
1936	a130	b15
1937	a131	b15
1938	a132	b15
1939	a133	b15
1940	a134	b15
1941	a135	b15
1942	a136	b15
1943	a137	b15
1944	a138	b15
1945	a139	b15
1946	a140	b15
1947	a141	b15
1948	a57	b16
1949	a58	b16
1950	a59	b16
1951	a60	b16
1952	a61	b16
1953	a62	b16
1954	a63	b16
1955	a64	b16
1956	a65	b16
1957	a66	b16
1958	a67	b16
1959	a68	b16
1960	a69	b16
1961	a70	b16
1962	a71	b16
1963	a72	b16
1964	a73	b16
1965	a74	b16
1966	a75	b16

Compuesto No.	grupo a	grupo b
1967	a76	b16
1968	a77	b16
1969	a78	b16
1970	a79	b16
1971	a80	b16
1972	a81	b16
1973	a82	b16
1974	a83	b16
1975	a84	b16
1976	a85	b16
1977	a86	b16
1978	a87	b16
1979	a88	b16
1980	a89	b16
1981	a90	b16
1982	a91	b16
1983	a92	b16
1984	a93	b16
1985	a94	b16
1986	a95	b16
1987	a96	b16
1988	a97	b16
1989	a98	b16
1990	a99	b16
1991	a100	b16
1992	a101	b16
1993	a102	b16
1994	a103	b16
1995	a104	b16
1996	a105	b16
1997	a106	b16
1998	a107	b16
1999	a108	b16
2000	a109	b16
2001	a110	b16
2002	a111	b16
2003	a112	b16
2004	a113	b16
2005	a114	b16
2006	a115	b16
2007	a116	b16
2008	a117	b16
2009	a118	b16
2010	a119	b16
2011	a120	b16
2012	a121	b16
2013	a122	b16
2014	a123	b16
2015	a124	b16
2016	a125	b16

5

10

15

20

Tabla 40

Compuesto No.	grupo a	grupo b
2017	a126	b16
2018	a127	b16
2019	a128	b16
2020	a129	b16
2021	a130	b16
2022	a131	b16
2023	a132	b16
2024	a133	b16
2025	a134	b16
2026	a135	b16
2027	a136	b16
2028	a137	b16
2029	a138	b16
2030	a139	b16
2031	a140	b16
2032	a141	b16
2033	a57	b17
2034	a58	b17
2035	a59	b17
2036	a60	b17
2037	a61	b17
2038	a62	b17
2039	a63	b17
2040	a64	b17
2041	a65	b17
2042	a66	b17
2043	a67	b17
2044	a68	b17
2045	a69	b17
2046	a70	b17
2047	a71	b17
2048	a72	b17
2049	a73	b17
2050	a74	b17
2051	a75	b17
2052	a76	b17
2053	a77	b17
2054	a78	b17
2055	a79	b17
2056	a80	b17
2057	a81	b17
2058	a82	b17
2059	a83	b17
2060	a84	b17
2061	a85	b17
2062	a86	b17
2063	a87	b17
2064	a88	b17
2065	a89	b17
2066	a90	b17

Compuesto No.	grupo a	grupo b
2067	a91	b17
2068	a92	b17
2069	a93	b17
2070	a94	b17
2071	a95	b17
2072	a96	b17
2073	a97	b17
2074	a98	b17
2075	a99	b17
2076	a100	b17
2077	a101	b17
2078	a102	b17
2079	a103	b17
2080	a104	b17
2081	a105	b17
2082	a106	b17
2083	a107	b17
2084	a108	b17
2085	a109	b17
2086	a110	b17
2087	a111	b17
2088	a112	b17
2089	a113	b17
2090	a114	b17
2091	a115	b17
2092	a116	b17
2093	a117	b17
2094	a118	b17
2095	a119	b17
2096	a120	b17
2097	a121	b17
2098	a122	b17
2099	a123	b17
2100	a124	b17
2101	a125	b17
2102	a126	b17
2103	a127	b17
2104	a128	b17
2105	a129	b17
2106	a130	b17
2107	a131	b17
2108	a132	b17
2109	a133	b17
2110	a134	b17
2111	a135	b17
2112	a136	b17
2113	a137	b17
2114	a138	b17
2115	a139	b17
2116	a140	b17

[Tabla 41]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
2117	a141	b17
2118	a57	b18
2119	a58	b18
2120	a59	b18
2121	a60	b18
2122	a61	b18
2123	a62	b18
2124	a63	b18
2125	a64	b18
2126	a65	b18
2127	a66	b18
2128	a67	b18
2129	a68	b18
2130	a69	b18
2131	a70	b18
2132	a71	b18
2133	a72	b18
2134	a73	b18
2135	a74	b18
2136	a75	b18
2137	a76	b18
2138	a77	b18
2139	a78	b18
2140	a79	b18
2141	a80	b18
2142	a81	b18
2143	a82	b18
2144	a83	b18
2145	a84	b18
2146	a85	b18
2147	a86	b18
2148	a87	b18
2149	a88	b18
2150	a89	b18
2151	a90	b18
2152	a91	b18
2153	a92	b18
2154	a93	b18
2155	a94	b18
2156	a95	b18
2157	a96	b18
2158	a97	b18
2159	a98	b18
2160	a99	b18
2161	a100	b18
2162	a101	b18
2163	a102	b18
2164	a103	b18
2165	a104	b18
2166	a105	b18

Compuesto No.	grupo a	grupo b
2167	a106	b18
2168	a107	b18
2169	a108	b18
2170	a109	b18
2171	a110	b18
2172	a111	b18
2173	a112	b18
2174	a113	b18
2175	a114	b18
2176	a115	b18
2177	a116	b18
2178	a117	b18
2179	a118	b18
2180	a119	b18
2181	a120	b18
2182	a121	b18
2183	a122	b18
2184	a123	b18
2185	a124	b18
2186	a125	b18
2187	a126	b18
2188	a127	b18
2189	a128	b18
2190	a129	b18
2191	a130	b18
2192	a131	b18
2193	a132	b18
2194	a133	b18
2195	a134	b18
2196	a135	b18
2197	a136	b18
2198	a137	b18
2199	a138	b18
2200	a139	b18
2201	a140	b18
2202	a141	b18
2203	a1	b13
2204	a2	b13
2205	a3	b13
2206	a4	b13
2207	a5	b13
2208	a6	b13
2209	a7	b13
2210	a8	b13
2211	a9	b13
2212	a10	b13
2213	a11	b13
2214	a12	b13
2215	a13	b13
2216	a14	b13

5

10

15

20

520

[Tabla 42]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
2217	a15	b13
2218	a16	b13
2219	a17	b13
2220	a18	b13
2221	a19	b13
2222	a20	b13
2223	a21	b13
2224	a22	b13
2225	a23	b13
2226	a24	b13
2227	a25	b13
2228	a26	b13
2229	a27	b13
2230	a28	b13
2231	a29	b13
2232	a30	b13
2233	a31	b13
2234	a32	b13
2235	a33	b13
2236	a34	b13
2237	a35	b13
2238	a36	b13
2239	a37	b13
2240	a38	b13
2241	a39	b13
2242	a40	b13
2243	a41	b13
2244	a42	b13
2245	a43	b13
2246	a44	b13
2247	a45	b13
2248	a46	b13
2249	a47	b13
2250	a48	b13
2251	a49	b13
2252	a50	b13
2253	a51	b13
2254	a52	b13
2255	a53	b13
2256	a54	b13
2257	a55	b13
2258	a56	b13
2259	a1	b14
2260	a2	b14
2261	a3	b14
2262	a4	b14
2263	a5	b14
2264	a6	b14
2265	a7	b14
2266	a8	b14

Compuesto No.	grupo a	grupo b
2267	a9	b14
2268	a10	b14
2269	a11	b14
2270	a12	b14
2271	a13	b14
2272	a14	b14
2273	a15	b14
2274	a16	b14
2275	a17	b14
2276	a18	b14
2277	a19	b14
2278	a20	b14
2279	a21	b14
2280	a22	b14
2281	a23	b14
2282	a24	b14
2283	a25	b14
2284	a26	b14
2285	a27	b14
2286	a28	b14
2287	a29	b14
2288	a30	b14
2289	a31	b14
2290	a32	b14
2291	a33	b14
2292	a34	b14
2293	a35	b14
2294	a36	b14
2295	a37	b14
2296	a38	b14
2297	a39	b14
2298	a40	b14
2299	a41	b14
2300	a42	b14
2301	a43	b14
2302	a44	b14
2303	a45	b14
2304	a46	b14
2305	a47	b14
2306	a48	b14
2307	a49	b14
2308	a50	b14
2309	a51	b14
2310	a52	b14
2311	a53	b14
2312	a54	b14
2313	a55	b14
2314	a56	b14
2315	a1	b15
2316	a2	b15

5

10

15

20

521

[Tabla 43]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
2317	a3	b15
2318	a4	b15
2319	a5	b15
2320	a6	b15
2321	a7	b15
2322	a8	b15
2323	a9	b15
2324	a10	b15
2325	a11	b15
2326	a12	b15
2327	a13	b15
2328	a14	b15
2329	a15	b15
2330	a16	b15
2331	a17	b15
2332	a18	b15
2333	a19	b15
2334	a20	b15
2335	a21	b15
2336	a22	b15
2337	a23	b15
2338	a24	b15
2339	a25	b15
2340	a26	b15
2341	a27	b15
2342	a28	b15
2343	a29	b15
2344	a30	b15
2345	a31	b15
2346	a32	b15
2347	a33	b15
2348	a34	b15
2349	a35	b15
2350	a36	b15
2351	a37	b15
2352	a38	b15
2353	a39	b15
2354	a40	b15
2355	a41	b15
2356	a42	b15
2357	a43	b15
2358	a44	b15
2359	a45	b15
2360	a46	b15
2361	a47	b15
2362	a48	b15
2363	a49	b15
2364	a50	b15
2365	a51	b15
2366	a52	b15

Compuesto No.	grupo a	grupo b
2367	a53	b15
2368	a54	b15
2369	a55	b15
2370	a56	b15
2371	a1	b16
2372	a2	b16
2373	a3	b16
2374	a4	b16
2375	a5	b16
2376	a6	b16
2377	a7	b16
2378	a8	b16
2379	a9	b16
2380	a10	b16
2381	a11	b16
2382	a12	b16
2383	a13	b16
2384	a14	b16
2385	a15	b16
2386	a16	b16
2387	a17	b16
2388	a18	b16
2389	a19	b16
2390	a20	b16
2391	a21	b16
2392	a22	b16
2393	a23	b16
2394	a24	b16
2395	a25	b16
2396	a26	b16
2397	a27	b16
2398	a28	b16
2399	a29	b16
2400	a30	b16
2401	a31	b16
2402	a32	b16
2403	a33	b16
2404	a34	b16
2405	a35	b16
2406	a36	b16
2407	a37	b16
2408	a38	b16
2409	a39	b16
2410	a40	b16
2411	a41	b16
2412	a42	b16
2413	a43	b16
2414	a44	b16
2415	a45	b16
2416	a46	b16

5

10

15

20

322

[Tabla 44]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
2417	a47	b16
2418	a48	b16
2419	a49	b16
2420	a50	b16
2421	a51	b16
2422	a52	b16
2423	a53	b16
2424	a54	b16
2425	a55	b16
2426	a56	b16
2427	a1	b17
2428	a2	b17
2429	a3	b17
2430	a4	b17
2431	a5	b17
2432	a6	b17
2433	a7	b17
2434	a8	b17
2435	a9	b17
2436	a10	b17
2437	a11	b17
2438	a12	b17
2439	a13	b17
2440	a14	b17
2441	a15	b17
2442	a16	b17
2443	a17	b17
2444	a18	b17
2445	a19	b17
2446	a20	b17
2447	a21	b17
2448	a22	b17
2449	a23	b17
2450	a24	b17
2451	a25	b17
2452	a26	b17
2453	a27	b17
2454	a28	b17
2455	a29	b17
2456	a30	b17
2457	a31	b17
2458	a32	b17
2459	a33	b17
2460	a34	b17
2461	a35	b17
2462	a36	b17
2463	a37	b17
2464	a38	b17
2465	a39	b17
2466	a40	b17

Compuesto No.	grupo a	grupo b
2467	a41	b17
2468	a42	b17
2469	a43	b17
2470	a44	b17
2471	a45	b17
2472	a46	b17
2473	a47	b17
2474	a48	b17
2475	a49	b17
2476	a50	b17
2477	a51	b17
2478	a52	b17
2479	a53	b17
2480	a54	b17
2481	a55	b17
2482	a56	b17
2483	a1	b18
2484	a2	b18
2485	a3	b18
2486	a4	b18
2487	a5	b18
2488	a6	b18
2489	a7	b18
2490	a8	b18
2491	a9	b18
2492	a10	b18
2493	a11	b18
2494	a12	b18
2495	a13	b18
2496	a14	b18
2497	a15	b18
2498	a16	b18
2499	a17	b18
2500	a18	b18
2501	a19	b18
2502	a20	b18
2503	a21	b18
2504	a22	b18
2505	a23	b18
2506	a24	b18
2507	a25	b18
2508	a26	b18
2509	a27	b18
2510	a28	b18
2511	a29	b18
2512	a30	b18
2513	a31	b18
2514	a32	b18
2515	a33	b18
2516	a34	b18

5

10

15

20

[Tabla 45]

Compuesto No.	grupo a	grupo b
2517	a35	b18
2518	a36	b18
2519	a37	b18
2520	a38	b18
2521	a39	b18
2522	a40	b18
2523	a41	b18
2524	a42	b18
2525	a43	b18
2526	a44	b18
2527	a45	b18
2528	a46	b18
2529	a47	b18
2530	a48	b18
2531	a49	b18
2532	a50	b18
2533	a51	b18
2534	a52	b18
2535	a53	b18
2536	a54	b18
2537	a55	b18
2538	a56	b18

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

Habiéndose descrito la presente se considera como
novedad, y por lo tanto, se reclama como propiedad lo
5 contenido en las siguientes:

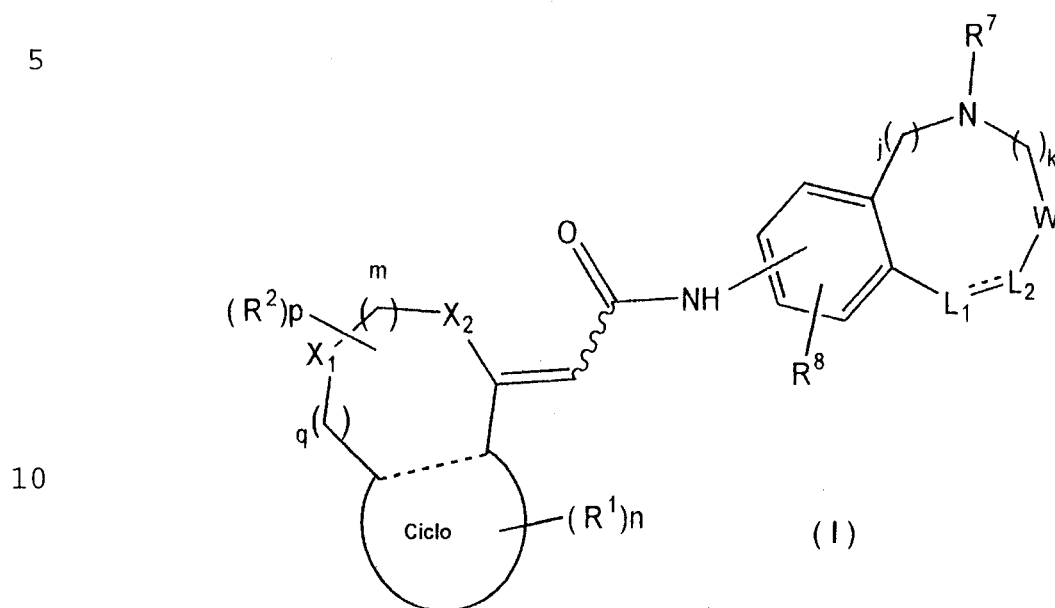
10

15

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, caracterizado porque es representado por la fórmula (I'):



(en donde k , m , n y p cada uno representan independientemente, un número entero de 0 a 2; j y q representa un número entero de 0 ó 1; R^1 representa un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido o no sustituido, un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, un grupo amino el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, un grupo hidroxilo protegido o no protegido, un grupo carboxilo protegido o no protegido, un grupo carbamoilo

15

20

el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, un grupo alcanilo C_1-6 , un grupo alquiltio C_{1-6} , un grupo alquilsulfinilo C_{1-6} , un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo sulfamilo el cual puede ser

5 mono o di-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un grupo ciano, y un grupo nitro; R^2 representa un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido

10 o no sustituido, y un grupo oxo, o dos R^2 germinales o vecinales, pueden estar unidos entre sí para formar un grupo alquilenio C_{2-6} , y formar un grupo de anillo ciclo junto con el átomo de carbono al cual los dos R^2 están unido o el grupo de anillo ciclo puede formar grupos heterocíclicos no aromáticos

15 que contienen un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno; X_1 representa un átomo de oxígeno, $-NR^3-$ (en donde R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido), o -

20 $S(O)r-$ (en donde r es un número entero de 0 a 2); X_2 representa un grupo metileno, un átomo de oxígeno, $-NR^3-$ (en donde R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido

o no sustituido, un grupo acilo sustituido o no sustituido)
o -S(O)_r- (en donde r es un número entero de 0 a 2); W
representa un grupo metileno, un grupo carbonilo o un grupo
sulfonilo;

5 R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo
hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo
heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo
sustituido o no sustituido; R⁸, R^{9A} y R^{9B} cada uno
independientemente, representa un átomo de hidrógeno, un
10 átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no
sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no
sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido o no sustituido,
un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, un
grupo amino el cual puede ser mono- o di-sustituido por un
15 grupo alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, un grupo
hidroxilo protegido o no protegido, un grupo carboxilo
protegido o no protegido, un grupo carbamoilo el cual puede
ser mono o di-sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido
o no sustituido, un grupo alcanilo C_{1-C₆}, un grupo alquiltio
20 C_{1-C₆}, un grupo alquilsulfinilo C_{1-C₆}, un grupo
alquilsulfonilo C_{1-C₆}, un grupo sulfamoilo el cual puede ser
mono o di-sustituido por un grupo alquilo C_{1-C₆} sustituido o
no sustituido, un grupo ciano o un nitro grupo; L₁ y L₂ cada

uno representa independientemente, un enlace único, un -
 CR^{9A}R^{9B}-, un átomo de oxígeno; -NR¹⁰- (R¹⁰ representa un átomo
 de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no
 sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido
 5 o un grupo acilo sustituido o no sustituido) o -S(0)t- (t es
 un número entero de 0 a 2), la línea punteada en el anillo
 que contiene X₁ y X₂, representa una condensación de dos
 anillo; la porción Ciclo representa un anillo arilo o un
 anillo heteroarilo de cinco o seis elementos; y la línea
 10 sólida y la línea punteada entre L₁ y L₂, es un enlace único o
 doble enlace, y la línea ondulada representa un isómero-E o
 un isómero Z), siempre que L₁ sea un átomo de oxígeno y L₂ sea
 un -CR^{9A}AR^{9B}, cuando W representa un metileno grupo, o cada uno
 de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-
 15 iliden)-N-(3-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-
 il)acetamida;

E)-2-(7-trifluorometil-2,3-dihidro-1-
 pentanoilquinolin-4(1H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-
 hidroxi(1H)quinolin-2-on-5-il)acetamida;

20 (E)-N-(3-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-
 5-il)-2-(7-trifluorometil-chroman-4-iliden)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-
 5-(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on-7-

il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-
5(2H)-iliden)-N-(2-quinolon-7-il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-
5 5(2H)-iliden)-N-(2-oxoindolin-6-il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-
5(2H)-iliden)-N-(2H-benzo[1,4]oxazin-3(4H)-on-6-il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-
5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on-6-il)acetamida;

10 (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-
5(2H)-iliden)-N-(2,3-dihidro-isoindol-1-on-6-il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-
5(2H)-iliden)-N-(2-quinolon-8-il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-
15 5(2H)-iliden)-N-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-
il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-
5(2H)-iliden)-N-(2-hidroxietil-2,3-dihidro-isoindol-1-on-6-
il)acetamida;

20 (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-
5(2H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-(2H)-isoquinolin-1-on-7-
il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-

5 (2H)-iliden)-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)acetamida, z

(E)-2-(1-(2,2-difluorobutanoil)-7-trifluorometil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-iliden)-N-(3-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(4-(2-hidroxiethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-6-il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5-(2H)-iliden-N-(4-(2-hidroxiacetil)-3,4-dihidro-2H-benczo[b][1,4]oxazin-6-il)acetamida;

(E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5-(2H)-iliden-N-(4-(2-hidroxiopropanoil)-3,4-dihidro-2H-benczo[b][1,4]oxazin-6-il)acetamida; y

15 (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenczo[b]oxepin-5-(2H)-iliden-N-(4-(2-hidroxiethyl)-3,4-dihidro-2H-benczo[b][1,4]oxazin-6-il)acetamida; se elimina), una sal del mismo, o solvatos de los mismos.

2. Una composición farmacéutica, caracterizada
20 porque comprende como un ingrediente activo, al menos un compuesto representado por la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, una sal del compuesto farmacéuticamente aceptable, y un solvato del compuesto o la sal.

3. Un antagonista del receptor de tipo I potencial del receptor temporal (TRPV1), caracterizado porque comprende, como un ingrediente activo, al menos uno de los compuestos representados por la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, una sal del compuesto farmacéuticamente aceptable, y un solvato del compuesto o la sal.

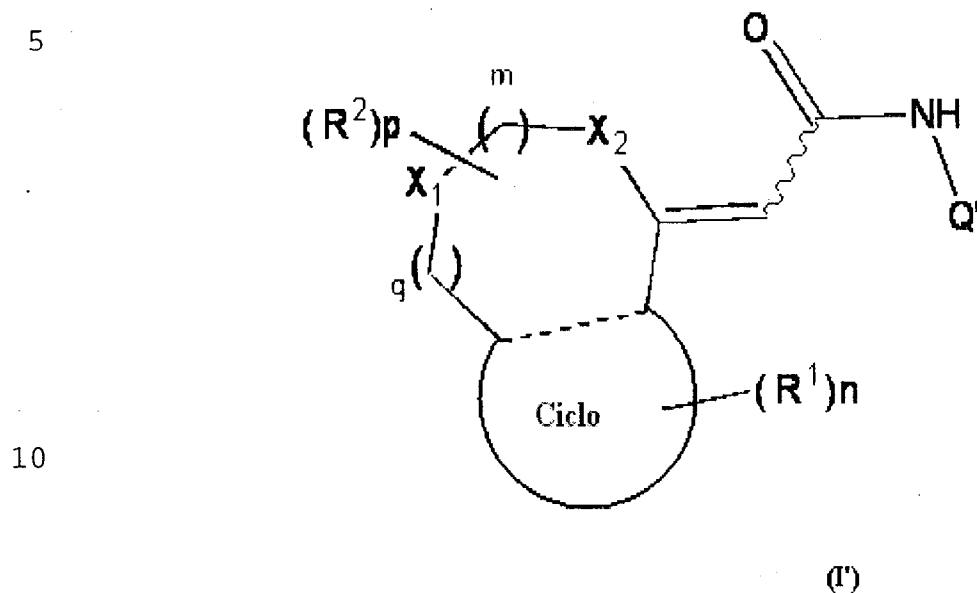
10

15

20

RÉSUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto,
representado por la fórmula (I'):



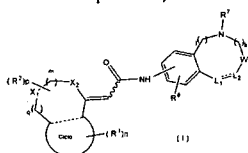
(en donde m, n, y p cada uno representa 0 hasta 2;
q representa 0 ó 1; R¹ representa halógeno, un grupo
15 hidrocarburo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxi, un
grupo alcoxycarbonilo, un grupo sulfamoilo, un grupo CN, o un
grupo NO₂ o similares; R² representa halógeno, amino, un
grupo hidrocarburo, un grupo heterocíclico aromático, o un
grupo oxo; X₁ representa O, -NR³- o -S(O)r-; Q' representa
20 un grupo heteroarilo, un grupo heteroarilalquilo, un grupo
arilo sustituido, o un grupo aralquilo; la porción Ciclo
representa un anillo heteroarilo o un anillo arilo; y la
línea punteada representa un isómero-E o un isómero-Z), una

sal del compuesto, o un solvato del compuesto o la sal. Una
composición farmacéutica y un antagonista del receptor del
tipo I potencial del receptor temporal (TRPV1) cada uno
contiene, como un ingrediente activo, al menos un compuesto,
5 una sal del compuesto, y un solvato del compuesto o la sal.

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 413/12; A61K 31/4709; A61K 31/496; A61K 31/498; A61K 31/517; A61K 31/5355; A61K 31/536; A61K 31/538; A61K 31/5415; C07D 405/12; C07D 417/12
22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s)	MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO. , LTD
(30) Prioridad	(31) No.	32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es)	UCHIDA, Hideharu; OGAWA, Shinichi Y OTROS
	2007-014372	24.01.2007	JP	(74) Apoderado:	ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 24.08.2009			(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha:	31.07.2008
	Fecha de presentación de la solicitud: 24.01.2008			N° publicación:	WO/2008/091021
	No. de solicitud PCT/JP2008/051471				
(54) Titulo: DERIVADO DE HETEROCICLIDEN-N-(ARIL) ACETAMIDA					

Reivindicación(es):

1. Un compuesto, caracterizado porque es representado por la fórmula (I'):



(en donde k, m, n y p cada uno representan independientemente, un número entero de 0 a 2; j y q representa un número entero de 0 ó 1; R1 representa un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi C1-6 sustituido o no sustituido, un grupo alcóxicarbonilo C1-6 sustituido o no sustituido, un grupo amino el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo C1-6 sustituido o no sustituido, un grupo hidroxilo protegido o no protegido, un grupo carboxilo protegido o no protegido, un grupo carbamoilo el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo C1-6 sustituido o no sustituido, un grupo alcanilo C1-6, un grupo alquiltio C1-6, un grupo alquilsulfonilo C1-6, un grupo alquilsulfonilo C1-6, un grupo sulfamoilo el cual puede ser mono o di-sustituido con un grupo alquilo C1-6 sustituido o no sustituido, un grupo ciano, y un grupo nitro; R2 representa un grupo seleccionado de un átomo de halógeno, un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, y un grupo oxo, o dos R2 geminales o vecinales, pueden estar unidos entre sí para formar un grupo alquileo C2-6, y formar un grupo de anillo ciclo junto con el átomo de carbono al cual los dos R2 están unido o el grupo de anillo ciclo puede formar grupos heterocíclicos no aromáticos que contienen un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno; X1 representa un átomo de oxígeno, -NR3- (en donde R3 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido), o -S(O)r- (en donde r es un número entero de 0 a 2); X2 representa un grupo metileno, un átomo de oxígeno, -NR3- (en donde R3 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo acilo sustituido o no sustituido) o -S(O)r- (en donde r es un número entero de 0 a 2); W representa un grupo metileno, un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo;

R7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido; R8, R9A y R9B cada uno independientemente, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi C1-6 sustituido o no sustituido, un grupo alcóxicarbonilo C1-6 sustituido o no sustituido, un grupo amino el cual puede ser mono- o di-sustituido por un grupo alquilo C1-6 sustituido o no sustituido, un grupo hidroxilo protegido o no protegido, un grupo carboxilo protegido o no protegido, un grupo carbamoilo el cal puede ser mono o di-sustituido por un grupo alquilo C1-6 sustituido o no sustituido, un grupo alcanilo C1-6, un grupo alquiltio C1-6, un grupo alquilsulfonilo C1-6, un grupo alquilsulfonilo C1-6, un grupo sulfamoilo el cual puede ser mono o di-sustituido por un grupo alquilo C1-6 sustituido o no sustituido, un grupo ciano o un nitro grupo; L1 y L2 cada uno representan independientemente, un enlace único, un -CR9AR9B-, un átomo de oxígeno; -NR10- (R10 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido o un grupo acilo sustituido o no sustituido) o -S(O)t- (t es un número entero de 0 a 2), la línea punteada en el anillo que contiene X1 y X2, representa una condensación de dos anillo; la porción Ciclo representa un anillo arilo o un anillo heteroarilo de cinco o seis elementos; y la línea sólida y la línea punteada entre L1 y L2, es un enlace único o doble enlace, y la línea ondulada representa un isómero-E o un isómero Z), siempre que L1 sea un átomo de oxígeno y L2 sea un -CR9AR9B-, cuando W representa un metileno grupo, o cada uno de (E)-2-(8-trifluorometil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iliden)-N-(3-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)acetamida; E)-2-(7-trifluorometil-2,3-dihidro-1-pentanoilquinolin-4(1H)-iliden)-N-(3,4-dihidro-3-hidroxi(1H)quinolin-2-on-5-il)acetamida;

535

**Industria y Comercio****SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO****DIVISION DE NUEVAS CREACIONES****TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS****SUPERINTENDENCIA** PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : C07D 413/12; A61K 31/4709; A61K 31/496; A61K 31/498; A61K 31/517; A61K 31/5355 A61K 31/536; A61K 31/538; A61K 31/5415; C07D 405/12; C07D 417/12

(71) Solicitante(s) MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO. , LTD

(72) Inventor(es) UCHIDA, Hideharu; OGAWA, Shinichi; MAKABE, Muneyoshi; MAEDA, Yoshitaka

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha(33) **País**

2007-014372

24.01.2007

JP

(85) Fecha inicio fase nacional: 24.08.2009

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

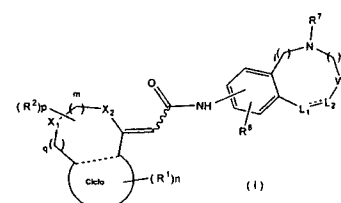
Fecha: 31.07.2008

Fecha de presentación de la solicitud: 24.01.2008

N° publicación: WO/2008/091021

No. de solicitud PCT/JP2008/051471

(54) Título: DERIVADO DE HETEROCICLIDEN-N-(ARIL) ACETAMIDA

 Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐			
(21) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: _____ (51) Clasificación Internacional : C07D 413/12; A61K 31/4709; A61K 31/496; A61K 31/498; A61K 31/517; A61K 31/5355 A61K 31/536; A61K 31/538; A61K 31/5415; C07D 405/12; C07D 417/12 (71) Solicitante(s) MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO. , LTD			
(72) Inventor(es) UCHIDA, Hideharu; OGAWA, Shinichi; MAKABE, Muneyoshi; MAEDA, Yoshitaka			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ			
(30) Prioridad _____ (31) No. Prioridad 2007-014372 (32) Fecha 24.01.2007 (33) País JP			
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24.08.2009 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 24.01.2008 No. de solicitud PCT/JP2008/051471		(87) Publicación internacional: Fecha: 31.07.2008 No. Publicación : WO/2008/091021	
(54) Título: DERIVADO DE HETEROCICLIDEN-N-(ARIL) ACETAMIDA			
(57) Resumen: La presente invención se refiere a un compuesto, representado por la fórmula (I): (en donde m, n, y p cada uno representa 0 hasta 2; q representa 0 ó 1; R ¹ representa halógeno, un grupo hidrocarburo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo sulfamilo, un grupo CN, o un grupo NO ₂ o similares; R ² representa halógeno, amino, un grupo hidrocarburo, un grupo heterocíclico aromático, o un grupo oxo; X ₁ representa O, -NR ³ - o -S(O)r-; Q' representa un grupo heteroarilo, un grupo heteroarilalquilo, un grupo arilo sustituido, o un grupo aralquilo; la porción Ciclo representa un anillo heteroarilo o un anillo arilo; y la línea punteada representa un isómero-E o un isómero-Z), una sal del compuesto, o un solvato del compuesto o la sal. Una composición farmacéutica y un antagonista del receptor del tipo I potencial del receptor temporal (TRPV1) cada uno contiene, como un ingrediente activo, al menos un compuesto, una sal del compuesto, y un solvato del compuesto o la sal.			



No. 09-076006- -00000-0000

Fecha: 2009-07-22 15:38:44 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 536



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 [✓]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M. Nava Cortés

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO

REFERENCIA	Radicación No.	9 76006
	Solicitud internacional	PCT/JP2008/051471
	Fecha inicio fase nacional	24/08/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11062

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

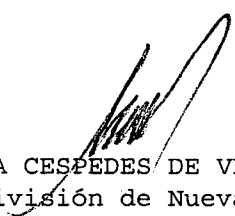
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 76006



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall

02 OCT. 2009