Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 04-66836

54. **TÍTULO** COMPUESTO 4-OXIQUINOLINA Y APLICACION DEL MISMO COMO INHIBIDOR DE ENTEGRASA DE VIH.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** JAPAN TABACCO INC

DOMICILIO

74. **APODERADO** Ana Maria Castellanos A.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 14 de Julio 2004

TOMO 6/8

(FORMA P-10)

potasio, hidróxido de calcio, hidrato de magnesio, hidróxido de amonio y lo similar; una base orgánica tal como metilamina, dietilamina, trietilamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, guanidina, colina, cinconina y lo similar; o un aminoácido tal como lisina, arginina, alanina y lo similar. La presente invención abarca los productos conteniendo agua, hidratos y solvatos de cada compuesto.

Además, los compuestos representados por las fórmulas indicadas precedentemente [I] y [II] poseen varios isómeros. Por ejemplo, la forma E y forma Z están presentes como isómeros geométricos, y cuando existe un átomo de carbono asimétrico, el enantiómero y diastereómero están presentes como estereoisómeros basados en los mismos, y los tautómeros pueden estar presentes. Consiguientemente, la presente invención abarca todos estos isómeros y mezclas de los mismos. El compuesto de la presente invención es preferentemente aislado y purificado de los diversos isómeros, subproductos, metabolitos o prodrogas en dónde aquél que tiene una pureza de 90% o superior es el preferible y aquél que posee una pureza de 95% o superior es más preferible.

La presente invención también se refiere a las prodrogas y metabolitos de cada compuesto.

Por la "prodroga" se indica un derivado del compuesto de

la presente invención que posee un grupo que puede ser descompuesto químicamente o metabólicamente y el cual, después de su administración a un cuerpo, se restaura al compuesto original demostrando su eficacia inherente, incluso un complejo y una sal libre de enlace covalente.

Por ejemplo, la prodroga se utiliza para mejorar la absorción por administración oral o para búsqueda de un sitio designado.

Como el sitio a ser modificado, se mencionan los grupos funcionales muy reactivos en el compuesto de la presente invención, tales como grupo hidróxilo, grupo carboxilo, grupo amino, grupo tiol y lo similar.

Los ejemplos del grupo modificador de hidroxilo incluyen grupo acetilo, grupo propionilo, grupo isobutirilo, grupo pivaloilo, grupo benzoilo, grupo 4-metilbenzoilo, grupo dimetilo, grupo carbamoilo, grupo sulfo y lo similar. Los ejemplos del grupo modificador de carboxilo incluyen grupo etilo, grupo pivaloiloximetilo, grupo 1-(acetiloxi)etilo, grupo 1-(etoxicarboniloxi)etilo, grupo 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo, grupo carboxilmetilo, grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, grupo fenilo, grupo o-tolilo y lo similar. Los ejemplos del grupo modificador de amino incluyen grupo hexilo, grupo carbamoilo, grupo 3-metiltio-1-(acetilamino)propilcarbonilo, grupo 1-sulfo-1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)metilo, grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-

4-il)metilo y lo similar.

El compuesto de la presente invención puede administrarse a un mamífero (ser humano, ratón, rata, marmota, conejo, gato, perro, bovino, ovino, cerdo y lo similar) como un agente anti-VIH, un inhibidor de integrasa, agente antiviral y lo similar.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa como una preparación farmacéutica, se mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables, excipients, diluyentes, agentes de extensión, disintegradores, estabilizadores, conservantes, amortiguadores, emulsores, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes de endulzado, espesantes, correctivos, auxiliares de disolución, y otros aditivos que son generalmente conocidos por sí mismos tales como agua, aceite vegetal, alcohol (por ej., etanol o alcohol de bencilo, etc.), polietilén glicol, triacetato de glicerol, gelatina, hidrato de carbono (por ejemplo, lactosa, almidón etc.), estearato de magnesio, talco, lanolina, petrolato y lo similar, para formar tableta, píldora, polvo, gránulo, supositorio, inyección, colirio, líquido, cápsula, pastilla, aerosol, elixir, suspensión, emulsión, jarabe y lo similar por medio de un método convencional, y es administrado sistémicamente o tópicamente, y oralmente o parenteralmente.

La cantidad de la dosis varía dependiendo de la edad, peso del cuerpo, síntoma, efecto del tratamiento, método de

administración y lo similar, la misma generalmente es de 0,01 mg a 1 g por administración para un adulto, la misma se administra una vez oralmente a varias veces por día o en una presentación de medicamento de inyección como inyección intravenosa y lo similar.

Para un agente anti-VIH generalmente se exige mantener su efecto durante mucho tiempo, para que no sólo pueda ser eficaz para la supresión temporal del crecimiento viral sino también para la prohibición del recrecimiento viral. Esto significa que es necesaria una administración de tratamiento prolongado y que una sola dosis elevada puede ser frecuentemente inevitable para mantener el efecto durante un período más prolongando a través de la noche. Tal término prolongado y la administración de una dosis elevada aumenta el riesgo de causar accidentes producidos por medicamentos.

En vista de esto, uno de las modalidades preferibles del compuesto 4-oxoquinolina de la presente invención es tal que compuesto permita una absorción elevada por administración oral, y que tal compuesto sea capaz de mantener la concentración en sangre del compuesto administrado por un período de tiempo extendido.

Por la "profilaxis de SIDA" se indica, por ejemplo, la administración de un agente farmacéutico a un individuo que probado ser VIH positivo pero no ha desarrollado el estado de enfermedad de SIDA todavía, la administración de un agente

farmacéutico a un individuo que demuestra un estado de enfermedad de SIDA mejorado después del tratamiento pero el cual todavía lleva el VIH a ser erradicado y quien recae en el SIDA que está angustiado, y la administración de un agente farmacéutico antes de la infección de VIH sin poseer el temor de una posible infección.

Los ejemplos de "otros agentes anti-VIH" y "otro producto activo anti-VIH" a ser usado para una terapia de combinación de múltiples drogas incluyen un anticuerpo anti-VIH, una vacuna VIH, inmunoestimulantes tales como el interferón y lo similar, ribozima de VIH, una droga contra VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa, un inhibidor enlace entre un receptor de enlace (CD4, CXCR4, CCR5 y lo similar) de una célula anfitrión reconocida por el virus y el virus, y lo similar.

Los ejemplos específicos del inhibidor de transcriptasa inversa de VIH incluyen Retrovir(R) (zidovudina), Epivir(R) (lamivudina), Zerit(R) (sanilvudina), Videx(R) (didanosina), Hivid(R) (zalcitabina), Ziagen(R) (sulfato de abacavir), Viramune(R) (nevirapina), Stocrin(R) (efavirenz), Rescriptor(R) (mesilato de delavirdina), Combivir(R) (zidovudina+lamivudina), Trizivir(R) (sulfato de abacavir +lamivudina+zidovudina), Coactinon(R) (emivirina), Phosphonovir(R), Coviracil(R), alovudina (3'-fluoro-3'-desoxitimidina), Thiovir (ácido tiofosfonofórmico),

Capravirin (ácido 5-[(3,5-diclorofenil)tio]-4-isopropil-1-(4-piridilmetil)imidazol-2-metanol carbámico), Tenofovir disoproxil fumarato de ácido (R)-[[2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil]fosfónico fumarato de bis(isopropoxicarboniloximetil)ester), DPC-083 ((4S)-6-cloro-4-[(1E)-ciclopropiletenil]-3,4-dihidro-4-trifluorometil-2(1H)-quinazolinona), DPC-961 ((4S)-6-cloro-4-(ciclopropiletinil)-3,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2(1H)-quinazolinona), DAPD ((-)-β-D-2,6-diaminopurina dioxolano), Immunocal, MSK-055, MSA-254, MSH-143, NV-01, TMC-120, DPC-817, GS-7340, TMC-125, SPD-754, D-A4FC, capravirina, UC-781, emtricitabina, alovudina, Fosfazid, UC-781, BCH-10618, DPC-083, Etravirina, BCH-13520, MIV-210, sulfato de abacavir/lamivudina, GS-7340, GW-5634, GW-695634 y lo similar, en donde (R) significa que es una marca registrada de fábrica (después de la misma) y las denominaciones de otros agentes farmacéuticos son nombres genéricos.

Los ejemplos específicos del inhibidor de proteasa de VIH incluyen Crixivan(R) (etanolato de sulfato de indinavir), saquinavir, Invirase(R) (mesilato de saquinavir), Norvir(R) (ritonavir), Viracept(R) (mesilato de nelfinavir), lopinavir, Prozei(R) (amprenavir), Kaletra(R) (ritonavir+lopinavir), dimesilato de mozenavir (dimetansulfonato de [4R-(4α,5α,6β)]-1-3-bis[(3-aminofenil)metil]-hexahidro-5,6-dihidroxi-4,7-

bis(fenilmetil)-2H-1,3-diazepin-2-ona), tipranavir (3'-[(1R)-1-[(6R)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-6-feniletil-6-propil-2H-piran-3-il]propil]-5-(trifluorometil)-2-piridinsulfonamida), lasinavir (N-[5(S)-(terc-butoxicarbonilamino)-4(S)-hidroxi-6-fenil-2(R)-(2,3,4-trimetoxibencil)hexanoil]-1-valina 2-metoxietilnamida), KNI-272 ((R)-N-terc-butil-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-N-[(R)-2-N-(isoquinolin-5-iloxiacetil)amino-3-metiltiopropanoil]amino-4-fenilbutanoil]-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida), GW-433908, TMC-126, DPC-681, buckminsterfulereno, MK-944A (MK944 (sulfato de N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-[4-(2-benzo[b]furanilmetil)-2(S)-(terc-butilcarbamoil)piperazin-1-il]pentanamida)+indinavir), JE-2147 ([2(S)-oxo-4-fenilmetil-3(S)-[(2-metil-3-oxi)fenilcarbonilamino]-1-oxabutil]-4-[(2-metilfenil)metilamino]carbonil-4(R)-5,5-dimetil-1,3-tiazol), BMS-232632 (dimetil éster de ácido (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecandicarboxílico), DMP-850 ((4R,5S,6S,7R)-1-(3-amino-1H-indazol-5-ilmetil)-4,7-dibencil-3-butil-5,6-dihidroxiperhidro-1,3-diazepin-2-ona), DMP-851, RO-0334649, Nar-DG-35, R-944, VX-385, TMC-114, Tipranavir, Fosamprenavir sodio, Fosamprenavir calcio, Darunavir, GW-0385, R-944, RO-033-4649, AG-1859 y lo similar.

El inhibidor de integrasa de VIH se ejemplifica por S-

1360, L-870810 y lo similar, el inhibidor de polimerasa de ADN o el inhibidor de síntesis de ADN se ejemplifican por Foscavir(R), ACH-126443 (L-2',3'-dideshidro-didesoxi-5-fluorocitidine), entecavir ((1S,3S,4S)-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]guanina), calanolida A ([10R-(10α,11β,12α)]-11,12-dihidro-12-hidroxi-6,6,10,11-tetrametil-4-propil-2H,6H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b"]tripiran-2-ona), calanolida B, NSC-674447 (1,1'-azobisformamida), Iscador (extracto de alubm viscum), Rubutecan y lo similar, droga contra VIH se ejemplifica por HGTV-43, GEMA-92 y lo similar, anticuerpo anti-VIH u otro anticuerpo se ejemplifica por NM-01, PRO-367, KD-247, Cytolin(R), TNX-355 (anticuerpo de CD4), AGT-1, PRO-140 (anticuerpo de CCR5), Anti-CTLA-4 MAb y lo similar, la vacuna de VIH u otra vacuna se ejemplifica por ALVAC(R), AIDSVAX(R), Remune(R), vacuna VIH gp41, vacuna VIH gp120, vacuna VIH gp140, vacuna VIH gp160, vacuna VIH p17, vacuna VIH p24, vacuna VIH p55, "AlphaVax Vector System", vacuna gp160 canarypox, AntiTat, vacuna MVA-F6 de Nef, vacuna HIV rev, péptido C4-V3, p2249f, VIR-201, HGP-30W, TBC-3B, "PARTICLE-3B" y lo similar, Antiferon (vacuna interferon-α) y lo similar, el interferón o agonista de interferón se ejemplifica por Sumiferon(R), MultiFeron(R), interferon-τ, Reticulose, interferón alfa de leucocito humano y lo similar,

antagonista de CCR5 se ejemplifica por SCH-351125 y lo similar, el agente farmacéutico que actúa en el VIH p24 se ejemplifica por GPG-NH2 (glicil-prolil-glicinamida) y lo similar, el inhibidor de fusión VIH se ejemplifica por FP-21399 (1,4-bis[3-[(2,4-diclorofenil)carbonilamino]-2-oxo-5,8-disodium sulfonil]naftil-2,5-dimetoxifenil-1,4-dihidrazona), T-1249, Construcción Polimerica Sintética No3, pentafusida, FP-21399, PRO-542, Enfuvirtida y lo similar, agonista o antagonista de IL-2 se ejemplifica por interleucin-2, Imunace(R), Proleukin(R), Multikine(R), Ontak(R) y lo similar, el antagonista de TNF-α se ejemplifica por Thalomid(R) (talidomida), Remicade(R) (infliximab), sulfato de curdlan y lo similar, el inhibidor de α-glucosidasa se ejemplifica por Bucast(R) y lo similar, el inhibidor de fosforilasa de nucleósido de purina se ejemplifica por peldesina (2-amino-4-oxo-3H,5H-7-[(3-piridil)metil]pirrolo[3,2-d]pirimidina) y lo similar, el agonista o inhibidor de apoptosis se ejemplifica por Arkin Z(R), Panavir(R), Coenzima Q10 (2-deca(3-metil-2-butenilen)-5,6-dimetoxi-3-metil-p-benzoquinona) y lo similar, el inhibidor de colinesterasa se ejemplifica por Cognex(R) y lo similar, y inmunomodulador se ejemplifica por Imunox(R), Prokine(R), Met-encefalin (6-de-L-arginina-7-de-L-arginina-8-de-L-valinamida-adrenorfin), WF-10 (la solución

tetraclorodecaóxido diluída 10-veces), Perthon, PRO-542, SCH-D, UK-427857, AMD-070, AK-602 y lo similar.

Además, Neurotropin(R), Lidakol(R), Ancer 20(R), Ampligen(R), Anticort(R), Inactivin(R) y lo similar, PRO-2000, gen Rev M10, célula T citotóxica específica de VIH (inmunoterapia de CTL, terapia 080 protocolo ACTG, terapia del gen CD4-ξ), proteína de enlace a SCA, complejo RBC-CD4, Motexafin gadolinium, GEM-92, CNI-1493, (±)-FTC, Ushercell, D2S, BufferGel(R), VivaGel(R), gel vaginal Glyminox, lauril sulfato de sodio, 2F5, 2F5/2G12, VRX-496, Ad5gag2, BG-777, IGIV-C, BILR-255 y lo similar son ejemplificados.

Como los "otros agentes anti-VIH" y "otro producto activo anti-VIH" a ser usado para una terapia de combinación de múltiples drogas con el compuesto de la presente invención, los preferidos son un inhibidor de transcriptasa inversa y un inhibidor de proteasa. Dos o tres, o incluso un número mayor de agentes farmacéuticos puede ser utilizado en combinación, en donde es preferible una combinación de agentes farmacéuticos que posean mecanismos de acción diferentes de una de modalidades de realización. Además, es preferible la selección de agentes farmacéuticos libres de duplicación de efectos colaterales producidos por medicamento.

La combinación específica de agentes farmacéuticos incluye una combinación de un grupo que consiste de

Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine, Indinavir, Nelfinavir, Atanazavir, Ritonavir+Indinavir, Ritonavir+Lopinavir, Ritonavir+Saquinavir, Didanosine+Lamivudina, Zidovudina+Didanosina, Stavudina+Didanosina, Zidovudina+Lamivudina, Stavudina+Lamivudina, y Emtriva y el compuesto 4-oxoquinolina [I] de la presente invención ("Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults end Adolescents. Del 13 de agosto de 2001). Es particularmente preferible, dos terapias de droga por combinación con Efavirenz, Indinavir, Nelfinavir, Tenofovir, Emtricitabina, Zidovudina y Lamivudina, y tres terapias de droga por combinación con Zidovudina+Lamivudina, pueden mencionarse Tenofovir+Lamivudina, Tenofovir+Zidovudina, Tenofovir+Efavirenz, Tenofovir+Nelfinavir, Tenofovir+Indinavir, Tenofovir+Emtricitabina, Emtricitabina+Lamivudina, Emtricitabina+Zidovudina, Emtricitabina+Efavirenz, Emtricitabine+Nelfinavir, Emtricitabina+Indinavir, Nelfinavir+Lamivudina, Nelfinavir+Zidovudina, Nelfinavir+Efavirenz, Nelfinavir+Indinavir, Efavirenz+Lamivudina, Efavirenz+Zidovudina, y Efavirenz+Indinavir.

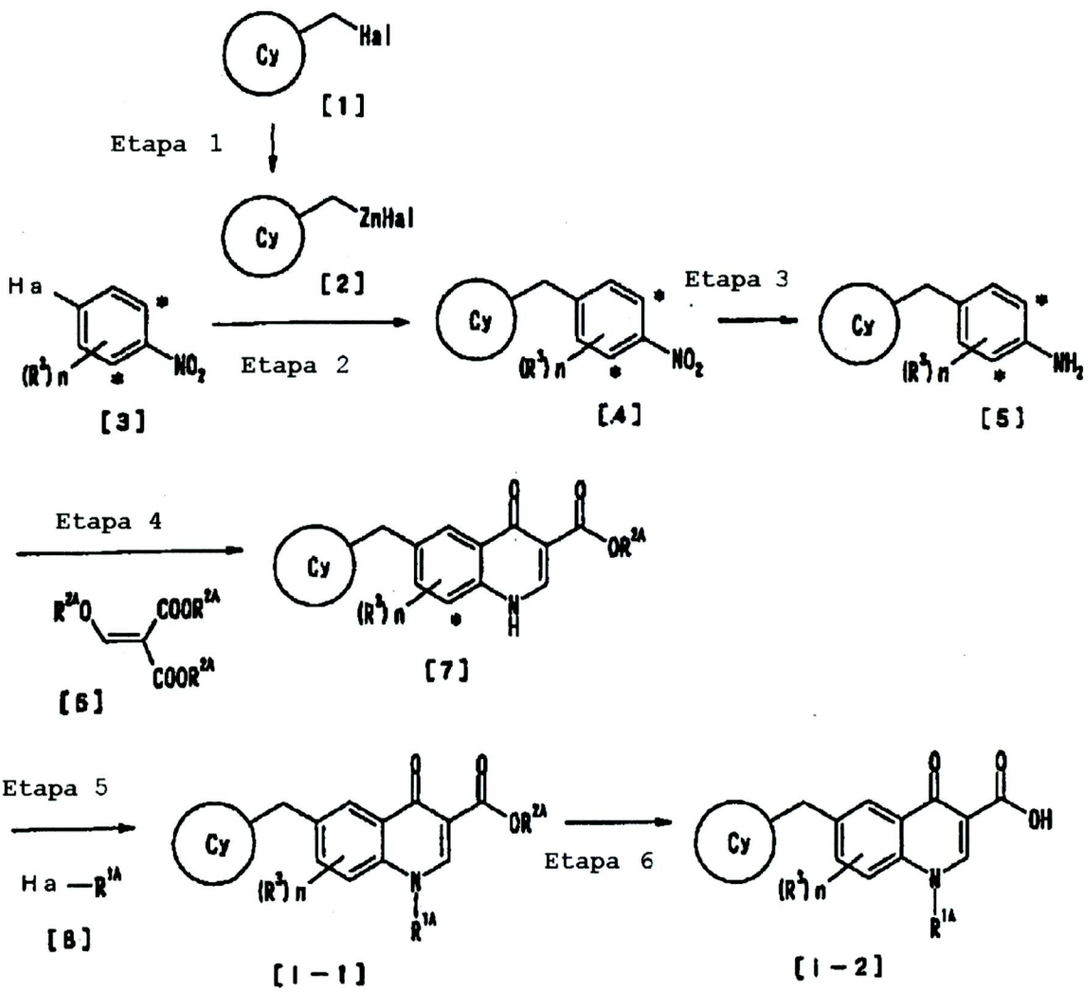
Se ilustran algunos ejemplos de los métodos de producción de los compuestos uilizados para la modalidad de realización de la presente invención en lo siguiente. Sin embargo, el método para producción de los compuestos de la

presente invención no está limitado a estos ejemplos.

Aún en ausencia de descripción del método de producción, la producción eficaz puede ser realizada, cuando sea necesario, introduciendo un grupo protector en un grupo funcional seguido por la desprotección en una etapa subsiguiente, usando un compuesto con un grupo funcional como precursor en cada etapa y convirtiendo el grupo en un grupo funcional buscado en una etapa adecuada, intercambiando el orden de métodos y etapas de producción respectivos, o por otro método.

Los pasos en cada etapa pueden ser aplicados por un método típico, en donde el aislamiento y purificación es realizado seleccionando o combinando los métodos convencionales según sea necesario, tal como cristalización, recristalización, destilación, particinado, cromatografía sobre gel de sílice, HPLC preparativa y lo similar.

Método de producción 1-1



en donde Hal es un átomo halógeno tal como el átomo de cloro, átomo de bromo y lo similar; Hal1 es un átomo halógeno tal como el átomo de bromo, átomo de iodo y lo similar; R^{1A} es "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B" definidos precedentemente; R^{2A} es "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente es preferentemente grupo metilo o grupo etilo; en el compuesto [6], cada R^{2A} puede ser diferente pero preferentemente es el mismo; $(R^3)_n$ es un sustituyente de cualquiera de R^{31}, R^{32} y R^{33} que pueden ser iguales o

diferentes; n es un entero de valor 1 a 3; en donde el sustituyente de R^3 no sustituye simultáneamente a los dos las posiciones *, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

Etapa 1

Bajo argón o se hacen reaccionar nitrógeno, polvo de zinc y 1,2-dibromoetano en un solvente con calentamiento, y se agrega cloruro de trimetilsililo para permitir la reacción. Entonces, a la solución de reacción se agrega una solución de compuesto [1] para permitir la reacción para producir el compuesto [2].

Como los solventes preferibles, pueden mencionarse éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF) y lo similar; los hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar.

Etapa 2

El compuesto [2] se hace reaccionar con el compuesto [3] en un solvente en la presencia de un catalizador y, cuando sea necesario, un ligando como trifenilfosfina, tri(2-furil)fosfina y lo similar, y bajo una corriente de argón o nitrógeno con enfriamiento o con calentamiento para producir el compuesto [4].

Como catalizador, pueden mencionarse catalizadores de paladio tales como bis(dibencilidenacetona)paladio,

tris(dibencilidenacetona)dipaladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio, dicloroetilenediamine paladio, acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio y lo similar, catalizador de níquel y lo similar.

Como los solventes preferibles, pueden mencionarse éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF) y lo similar; los hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar.

Etapa 3

El compuesto [4] es reducido por un método convencional tal como reducción con cinc o hierro bajo condiciones neutras o alcalinas; hierro y ácido; estaño o cloruro de estaño(II) y ácido clorhídrico conc.; sulfuro alcalino; hidrosulfito alcalino y lo similar, reducción catalítica bajo una atmósfera de hidrógeno, y lo similar para producir el compuesto [5].

Por ejemplo, para el compuesto [4] se agrega ácido acético y polvo de zinc con enfriamiento, y la mezcla se hace reaccionar a la temperatura ambiente por producir el compuesto [5]. Alternativamente, se agrega paladio-carbono a una solución de compuesto [4] en un solvente mixto de THF y metanol y la mezcla se hace reaccionar bajo una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente por producir el compuesto

[5].

Etapa 4

El compuesto [5] se hace reaccionar con el compuesto [6] en un solvente con calentamiento.

Como los solventes preferibles, se indican alcoholes como metanol, etanol, n-porpanol, isopropanol y lo similar; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los solventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y lo similar; éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar y mezclas de estos solventes.

Luego, después de la eliminación del solvente, una mezcla en bruto se hace reaccionar en un solvente tal como difenil éter o una mezcla de difenil éter y difenilo, tal como "Dowtherm A" (marca registrada, Fluka) y lo similar, con calentamiento para producir el compuesto [7].

Etapa 5

El compuesto [7] se hace reaccionar con el compuesto [8] en un solvente en la presencia de una base para producir el compuesto [I-1].

Como la base, puede mencionarse carbonato de potasio, carbonato de sodio, el hidruro de litio, el hidruro de sodio, hidruro de potasio y lo similar, dando preferencia al carbonato de potasio.

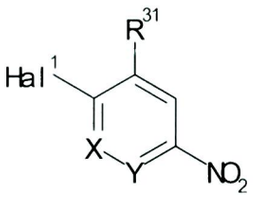
Como solventes, pueden mencionarse hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar; los solventes polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y lo similar y una mezcla de éstos solventes.

Etapa 6

El compuesto [I-1] se somete a hidrólisis en un solvente a la temperatura ambiente o con calentamiento bajo condiciones básicas con hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y lo similar, o bajo condiciones ácidas con ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y lo similar para dar el compuesto [I-2].

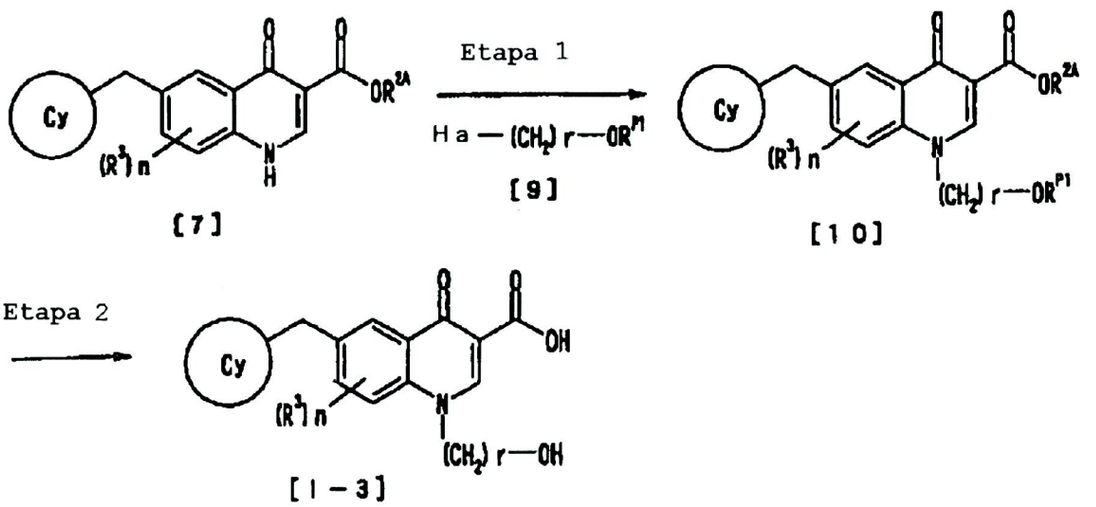
Como los solventes, pueden mencionarse alcoholes tales como metanol, etanol, n-porpanol, isopropanol y lo similar; los hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los solventes halogenados tales como diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y lo similar; los éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar; los solventes polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y lo similar; agua y la mezcla de éstos solventes.

Por una reacción en la misma manera como en el Método de Producción 1-1 usando compuesto [20] representado por



en lugar del compuesto [3], puede obtenerse el compuesto [I].

Método de producción 1-2 Ejemplo de método de producción usando el compuesto [9] en donde se ha introducido un grupo protector de hidroxilo.



en donde r es un entero de valor 1 a 6, R^{P1} es un grupo protector de hidroxilo, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

Etapa 1

El compuesto [7] que fue obtenido de la misma manera como en el Método de Producción 1-1 y el compuesto [9] se hacen reaccionar de la misma manera como en el Método de Producción 1-1, Etapa 5 para producir el compuesto [10].

Etapa 2

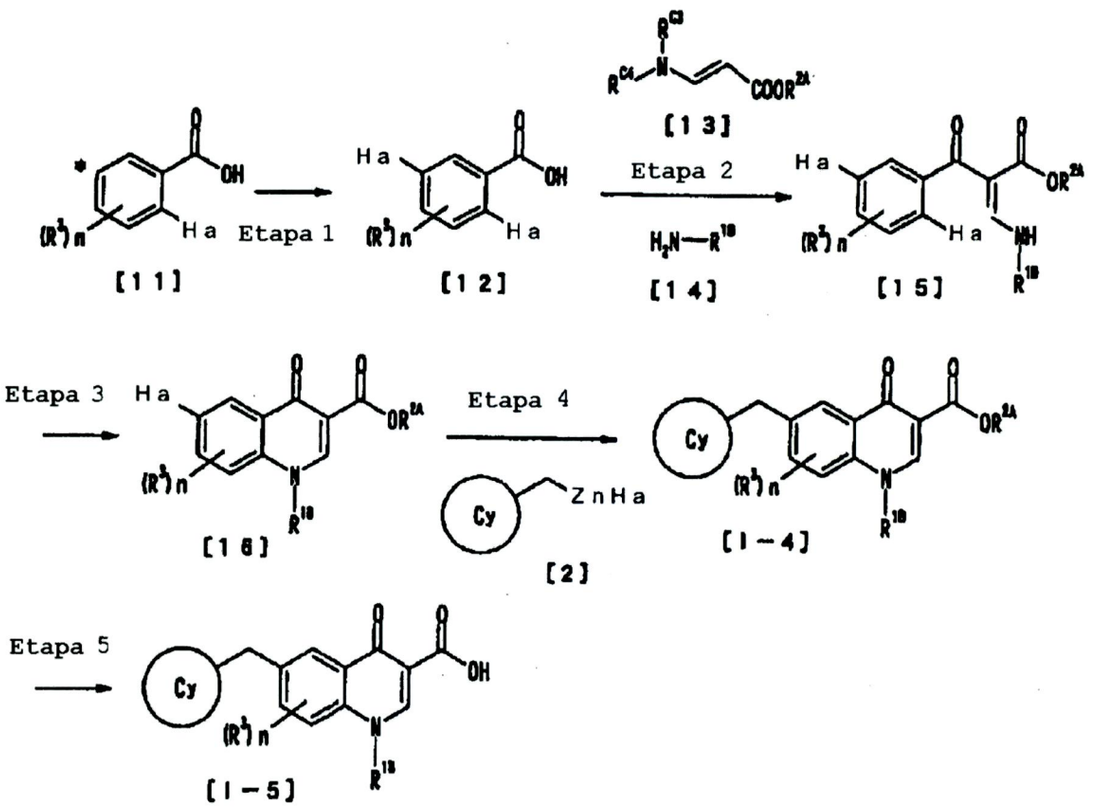
El compuesto [10] es desprotegido por un método convencional para producir el compuesto [I-3].

Como el grupo protector de hidroxilo, puede mencionarse grupo acetilo, grupo metiloxicarbonilo, grupo metoximetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo trimetilsililo, grupo terc-butildimetilsililo, grupo terc-butildifenilsililo y lo similar.

Por ejemplo, cuando R^{P1} es grupo acetilo o grupo metiloxicarbonilo, una reacción con calentamiento en la presencia de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y lo similar logra la desprotección. Un tratamiento que comprende el agregado de ácido clorhídrico conc. y calentamiento, calentamiento en amonio conc. y lo similar puede aplicarse.

Por ejemplo, cuando R^{P1} es terc-butildimetilsililo, la desprotección de grupo puede ser lograda por un tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en THF a la temperatura ambiente, un tratamiento en presencia de hidróxido de sodio en THF con calentamiento, un tratamiento con ácido acético-agua-THF a la temperatura ambiente o con calentamiento, y lo similar. En esta etapa, puede realizarse la desprotección de R^{P1} e hidrólisis de R^{2A} en dos fases.

Método de producción 2-1



en donde Hal^2 es un átomo halógeno y preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, R^{C3} y R^{C4} son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo inferior tal como grupo metilo, grupo etilo y lo similar, R^{1B} es un "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B" definidos precedentemente, un "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido precedentemente, un "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido precedentemente o "$-OR^{a4}$" definido precedentemente, y otros

símbolos son iguales a los definidos anteriormente, en donde el sustituyente denominado R^3 no es sustituido en la posición *.

Etapa 1

En la presente, Hal^1 es preferentemente bromo o iodo, y el compuesto [12] puede obtenerse por medio de una reacción de halogenación convencional.

Por ejemplo, el compuesto [11] se hace reaccionar con un agente de halogenación como N-bromosuccinimida, N-iodosuccinimida y lo similar en un solvente tal como ácido trifluorometansulfónico, ácido acético, ácido sulfúrico conc., DMF y lo similar a la temperatura ambiente o con calentamiento para producir el compuesto [12].

Etapa 2

Un haluro ácido se obtiene por un método convencional mediante, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto [12] con calentamiento con un agente de halogenación tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y lo similar, en un solvente tal como hidrocarburo (por ejemplo, tolueno, xileno etc.); solventes halogenados (por ej., diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano etc.); etil éster ácido acético y lo similar.

En la presente, por ejemplo, cuando se utiliza cloruro de tionilo como agente de halogenación, puede agregarse una cantidad catalizadora de DMF.

Luego, se agrega compuesto [13] para permitir la reacción en un solvente en presencia de una base como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potasio, piridina y lo similar a la temperatura ambiente o con calentamiento después que el compuesto resultante se hace reaccionar con el compuesto [14] a la temperatura ambiente o con calentamiento para producir el compuesto [15].

Como solvente, pueden mencionarse hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los solventes halogenados tales como diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y lo similar; los éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar; los solventes polares tales como acetonitrilo y lo similar, etilo éster de ácido acético y una mezcla de éstos solventes.

Etapa 3

El compuesto [15] se hace reaccionar en la presencia de una base tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y lo similar, en un solvente para producir el compuesto [16].

Como uno de los métodos de producción preferibles, compuesto [15] se puede hacer reaccionar en la presencia de 1,8-diazaciclo[5.4.0]-7-undeceno en un solvente a temperatura

ambiente o con calentamiento para producir el compuesto [16].

Como el solvente, pueden mencionarse hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los solventes halogenados tales como diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y lo similar; los éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar; los solventes polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y lo similar y una mezcla de éstos solventes.

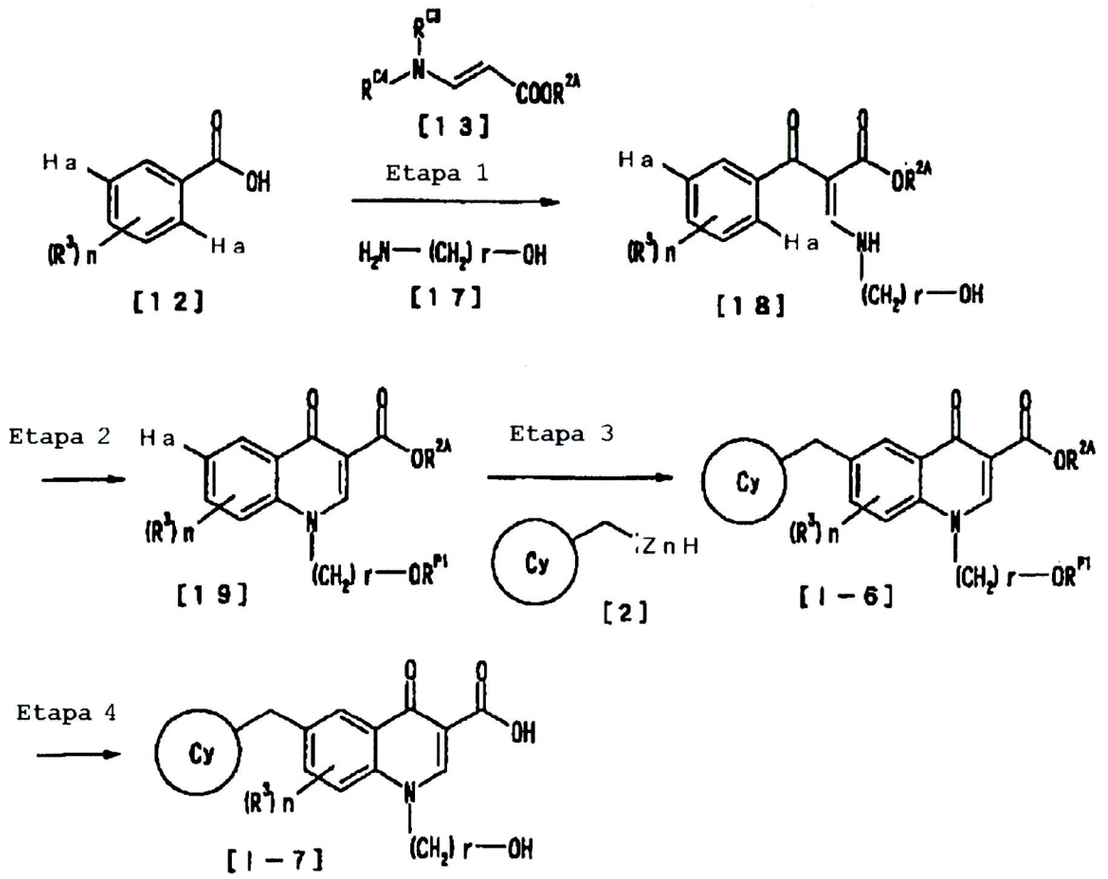
Etapa 4

El compuesto [16] se hace reaccionar con el compuesto [2] de la misma manera como en el Método de producción 1-1, Etapa 2 para producir el compuesto [I-4].

Etapa 5

El compuesto [I-4] se somete a la hidrólisis de la misma manera como en el Método de producción 1-1, Etapa 6 para producir el compuesto [I-5].

Método de la producción 2-2 Ejemplo de método de producción que comprende la introducción y eliminación de grupo protector hidroxilo



en donde cada símbolo es igual al definido anteriormente.

Etapa 1

El compuesto [12] que se obtuvo de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 1 se hace reaccionar con el compuesto [13] y compuesto [17] de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 2 para producir el compuesto [18].

Etapa 2

Un grupo protector se introduce en el grupo hidroxilo de compuesto [18] por un método convencional y entonces el compuesto es ciclizado de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 3 para producir el compuesto [19].

Alternativamente, el compuesto [18] es ciclizado de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 3 y entonces un grupo protector se introduce en el grupo hidroxilo por un método convencional para producir el compuesto [19].

Por ejemplo, cuando R^{P1} es un grupo terc-butildimetilsililo, el compuesto [18] se puede hacer reaccionar con imidazol y cloruro de terc-butildimetilsililo en un solvente tal como DMF y tolueno a la temperatura ambiente.

Cuando R^{P1} es un grupo metoxicarbonilo, el compuesto [18] se puede hacer reaccionar con piridina y clorocarbonato de metilo en un solvente tal como cloroformo con enfriamiento o a la temperatura ambiente.

Un método de producción similar puede usarse para NH_2-R^{1A}, en donde R^{1A} es un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido mediante por lo menos un grupo hidroxilo en vez del compuesto [17].

Etapa 3

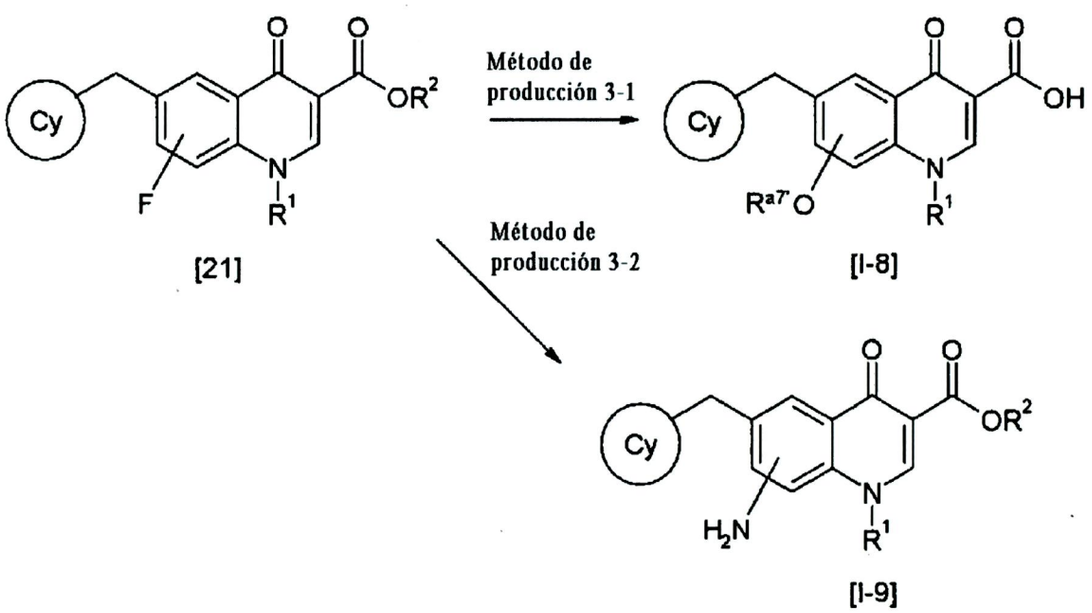
El compuesto [19] se hace reaccionar con el compuesto [2] de la misma manera como en el Método de producción 1-1, Etapa 2 para producir el compuesto [I-6].

Etapa 4

El compuesto [I-6] se somete a la hidrólisis por un método convencional de la misma manera como en el Método de

producción 1-2, Etapa 2 para producir el compuesto [I-7]. En esta etapa, pueden realizarse la desprotección de R^{P1} e hidrólisis de R^{2A} en dos fases.

Método de producción 3



en donde $R^{a7'}$ es un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

El átomo de flúor en 4-oxoquinolina puede convertirse a $-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$ ó $-NR^{a7}R^{a8}$ por una reacción con agente nucleofílico por un método convencional. Los mismos pueden convertirse además en $-NR^{a7}COR^{a9}$ ó $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$ por un método convencional.

Este método de producción es conveniente para introducir un sustituyente en la posición 7 en 4-oxoquinolina.

Método de producción 3-1

Un grupo alcoxilo se introduce en el compuesto [21] por un método convencional para producir el compuesto [I-8].

Por ejemplo, el compuesto [I-8] puede obtenerse por la reacción con alcóxido de metal con calentamiento en alcohol tal como metanol, etanol, porpanol, butanol y lo similar, y luego hidrólisis.

Un alcohol como solvente y un alcóxido de metal necesitan ser determinados en correspondencia con un grupo alcoxilo deseado. En el caso de un grupo metoxilo, metóxido de sodio o metóxido de potasio se hace reaccionar en metanol, y en el caso de un grupo etoxilo, etóxido de sodio o etóxido de potasio se hace reaccionar en el etanol.

Método de producción 3-2

El compuesto [21] se somete a la aminación por un método convencional para producir el compuesto [I-9].

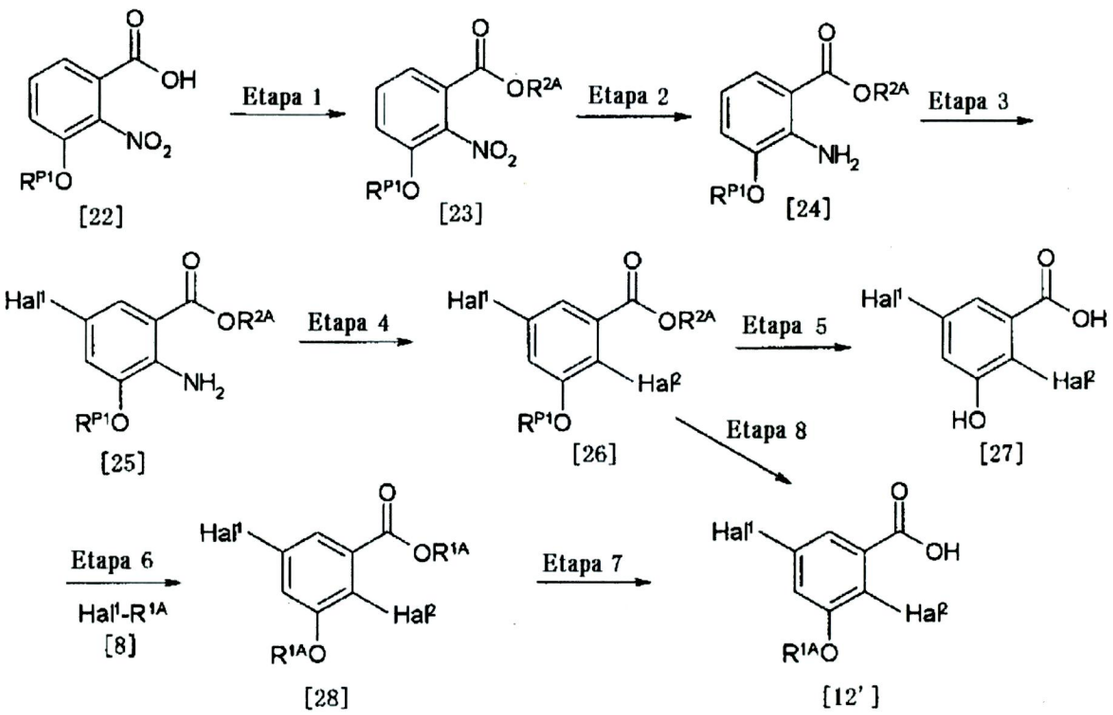
Por ejemplo, el compuesto [I-9] puede obtenerse por una reacción con una amina en un solvente orgánico inactivo tal como THF, dioxano, cloroformo, diclorometano, metanol, etanol, piridina y lo similar con calentamiento.

Además, el compuesto [I-9] también puede obtenerse por una reacción con una amina con irradiación de microonda en DMF.

Método de producción 4

Los ejemplos de los métodos de producción del compuesto

intermedio [12] se ilustran a continuación.



en donde cada símbolo es igual al definido anteriormente.

Etapa 1

Un grupo protector se introduce en ácido carboxílico de compuesto [22] por un método convencional para producir el compuesto [23].

En el caso de esterificación, por ejemplo, el compuesto [23] puede obtenerse por medio de una reacción con un agente alquilación tal como ioduro de metilo y lo similar en un solvente tal como DMF, THF, tolueno y lo similar en la presencia de una base tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y lo similar.

Etapa 2

El compuesto [23] es reducido por un método convencional de la misma manera como en el Método de producción 1-1, Etapa 3 para producir el compuesto [24].

Etapa 3

El compuesto [24] se somete a la halogenación por un método convencional de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 1 para producir el compuesto [25].

Etapa 4

El compuesto [25] se somete a la diazotización con nitrito de sodio y ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en agua o un solvente orgánico inactivo tal como THF, dioxano, acetato de etilo, cloroformo, diclorometano, metanol, etanol, la piridina y lo similar con enfriamiento o a la temperatura ambiente, y luego se somete a la halogenación con haluro cuproso como cloruro de cobre y lo similar y ácido clorhídrico conc. con enfriamiento o con calentamiento para producir el compuesto [26]. En la presente, Hal^2 es preferentemente un átomo de cloro.

Etapa 5

El grupo hidroxilo del compuesto [26] es desprotegido por un método convencional para dar el compuesto [27].

Por ejemplo, cuando R^{P1} es un grupo metilo, el compuesto [27] puede obtenerse por la reacción con tribromuro de boro en diclorometano con enfriamiento.

Etapa 6

El compuesto [27] se hace reaccionar con el compuesto [8] en la presencia de una base en un solvente para producir el compuesto [28].

Como el compuesto [8], puede mencionarse por ejemplo, agente de alquilación tal como ioduro de etilo y lo similar.

Como la base, puede mencionarse carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de litio, y lo similar, dando preferencia al carbonato de potasio.

Como solvente, pueden mencionarse alcoholes tales como metanol, etanol, n-porpanol, isopropanol y lo similar; los hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los solventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y lo similar; los éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar; los solventes polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y lo similar; agua y mezclas de los mismos solventes.

Etapa 7

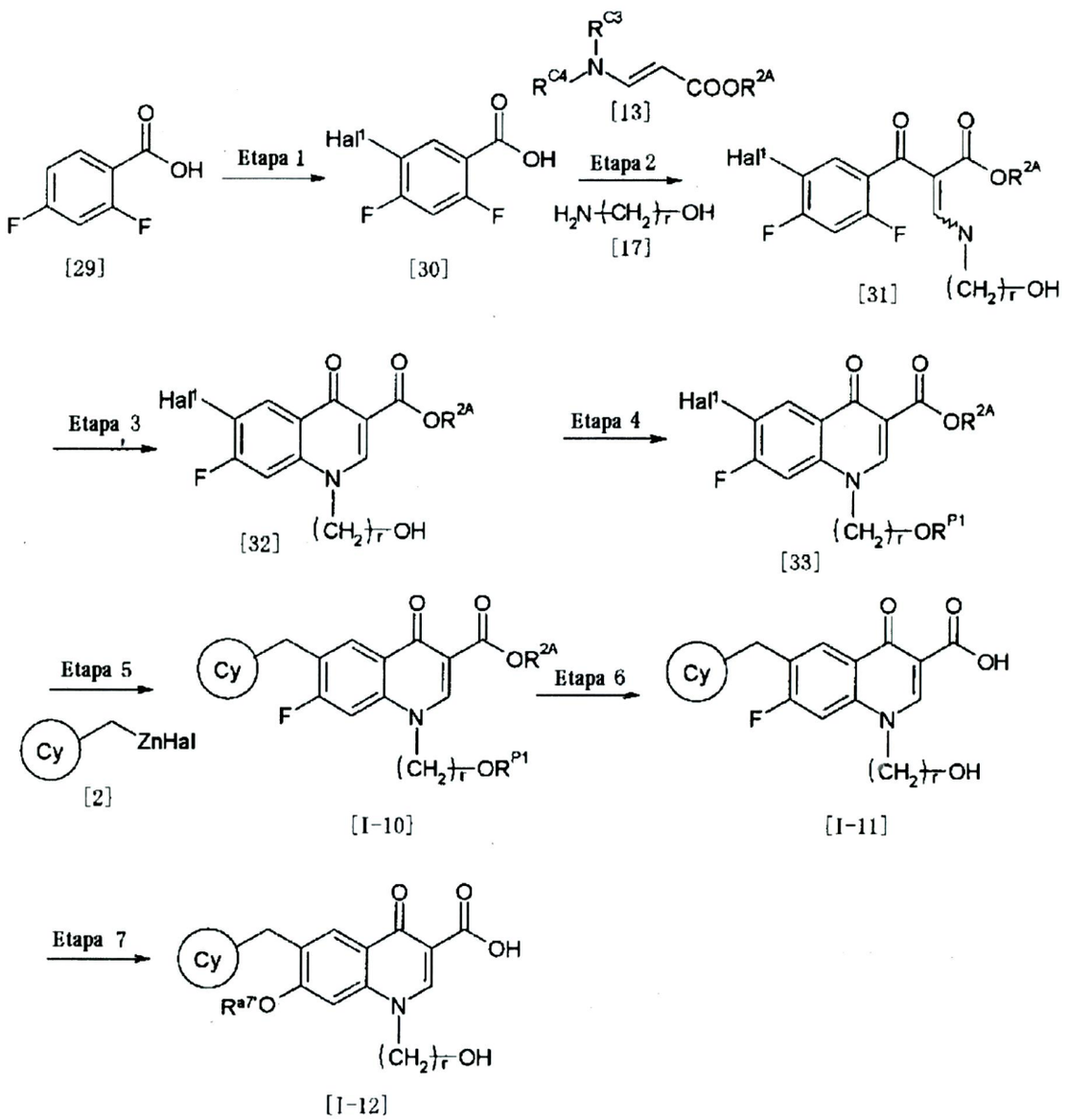
El compuesto [28] se somete a la hidrólisis por un método convencional de la misma manera como en el Método de producción 1-1, Etapa 6 para producir el compuesto [12'].

Etapa 8

Cuando R^{P1} en el compuesto [26] es el sustituyente

deseado, el compuesto [12'] puede obtenerse de la misma manera como en la Etapa 7.

Método de producción 5



en donde cada símbolo es igual al definido anteriormente.

Etapa 1

El compuesto [29] se somete a la halogenación por un método convencional de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 1 para producir el compuesto [30].

Etapa 2

El compuesto [30] se hace reaccionar con el compuesto [13] y compuesto [17] de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 2 para producir el compuesto [31].

Etapa 3

El compuesto [31] se hace reaccionar de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 3 para producir el compuesto [32].

Etapa 4

El compuesto [32] se hace reaccionar de la misma manera como en el Método de producción 2-2, Etapa 2 para producir el compuesto [33].

Etapa 5

El compuesto [33] se hace reaccionar con el compuesto [2] en manera similar al Método de producción 1-1, Etapa 2 para producir el compuesto [I-10].

Etapa 6

El compuesto [I-10] se somete a la hidrólisis de la misma manera como en el Método de producción 1-2, Etapa 2 para producir el compuesto [I-11].

Etapa 7

El compuesto [I-12] puede obtenerse introduciendo un grupo alcoxilo en el compuesto [I-11] por un método convencional de la manera similar como en el Método de producción 3-1.

El compuesto 4-oxoquinolina representado por la fórmula [I] de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un método de la producción se explica en detalle con referencia a los Ejemplos los cuales no deberán ser interpretados como restrictivos.

Ejemplo de referencia 1

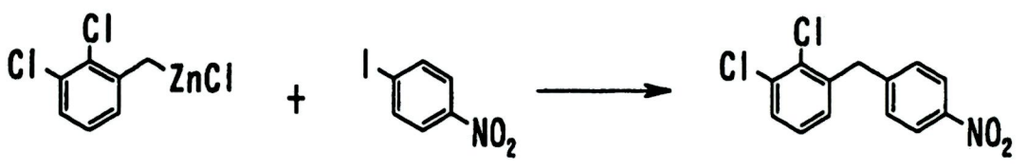
Preparación de una solución de cloruro de 2,3-diclorobencilzinc en THF



Bajo una corriente de argón, a una suspensión de polvo de zinc (55,1 g; 843 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 56 ml) se agregó 1,2-dibromoetano (2,9 ml; 33,8 mmol) y la mezcla fue calentada bajo reflujo por 5 min. Entonces, se agregó cloruro de trimetilsililo (8,6 ml; 67,5 mmol) a 0°C y la mezcla fue agitada a 0°C por 5 min después de que una solución de cloruro 2,3-diclorobencilo (82,4 g; 421m7 mmol) en THF (330 ml) se agregó por gotas con enfriamiento con hielo. Después de la realización del agregado por gotas, la mezcla fue calentada a temperatura ambiente y se agitó por 1 hr para dar una solución de cloruro de 2,3-diclorobencilzinc en THF.

Ejemplo 1-1 Síntesis de ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Etapa 1 Síntesis de 1,2-dicloro-3-(4-nitrobencil)benceno



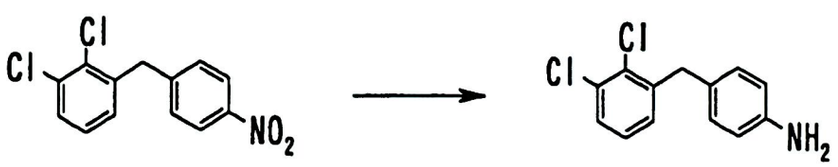
Bajo una corriente de argón, bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (3,2 g; 5,6 mmol) y tri(2-furil)fosfina (2,6 g; 11,2 mmol) se disolvieron en THF (310 ml). A esta solución se agregó por gotas una solución de cloruro de 2,3-diclorobencilzinc (421,7 mmol) en THF que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 con enfriamiento con hielo a través de una cánula, y entonces se agregó una solución de 4-iodonitrobenceno (70,0 g; 281 mmol) en THF (700 ml) por gotas. Después de agitación a la temperatura ambiente por 2 hrs, la solución acuosa de cloruro de amonio se agregó a la solución de reacción y la mezcla fue filtrada a través de Celite. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el sólido precipitado durante la concentración fue recolectado por filtración. El filtrado se concentró de nuevo bajo presión reducida y el sólido precipitado durante la concentración fue recolectado por filtración. Se combinaron los sólidos obtenidos por la

filtración, se lavaron con n-hexano y fueron secados en vacío para dar un producto objeto (60,2 g, rendimiento 76%) como un sólido castaño pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 4,24(2H;s); 7,09(1H;d;J=7,7Hz); 7,18 (1H; dd; J=7,8Hz; 7,9Hz); 7,32(2H;d;J=8,9Hz); 7,40(1H; d; J=8,0Hz); 8,15(2H; d; J=8,7Hz)

EM(ESI): M^- 280

Etapa 2 Síntesis de 4-(2,3-diclorobencil)fenilamina



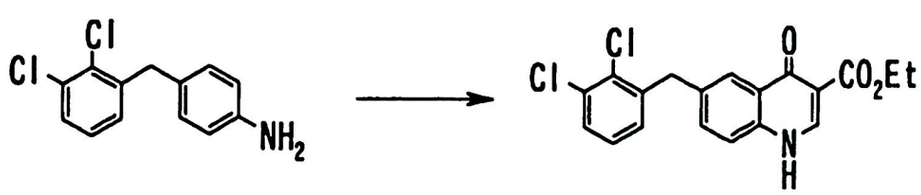
1,2-Dicloro-3-(4-nitrobencil)benceno (25,0 g; 88,6 mmol) que se obtuvo en Etapa 1 se disolvió en ácido acético (400 ml) y se agregó polvo de zinc (70 g; 1,1 mol) por porciones a 0°C. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 1 hr. La mezcla de reacción fue filtró a través de Celite y fue lavada con etanol. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el sólido precipitado durante la concentración fue recolectado por filtración. El sólido obtenido por filtración fue lavado con dietil éter, y se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). Una solución acuosa 4N de hidróxido de sodio fue agregada para neutralizar la capa acuosa. La capa orgánica fue separada, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron combinadas, se lavaron con

agua y solución salina saturada, y fueron secadas sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el sólido precipitado durante la concentración fue recolectado por filtración. El sólido obtenido por filtración fue lavado con n-hexano y fue secado al vacío para dar un producto objeto (18,1 g; rendimiento 81%) como un sólido castaño pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 3,52(2H; brs); 4,01(2H; s); 6,63(2H; d; J=8,2Hz); 6,97(2H; d; J=8,1Hz); 7,02(1H; d; J=7,6Hz); 7,09(1H; dd; J=7,8Hz; 7,8Hz); 7,31(1H; d; J=7,8Hz).

MS(ESI): M^+ 252

Etapa 3 Síntesis de etil 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato



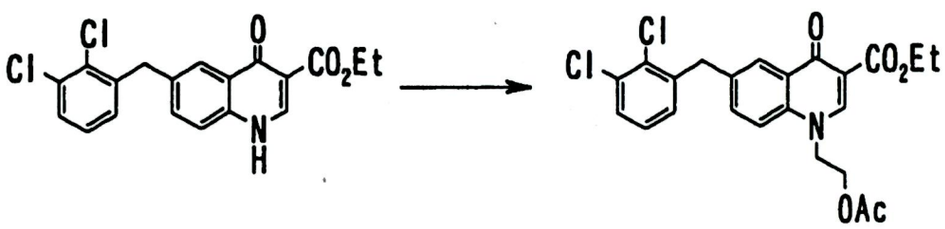
4-(2,3-diclorobencil)fenilamina (10,0 g; 39,7 mmol) que se obtuvo en la Etapa 2 se disolvió en tolueno (100 ml) y etoximetilenmalonato de dietilo (8,8 ml; 43,7 mmol) se agregó. La mezcla fue calentada bajo reflujo por 3 hrs. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y fue agregado difenil éter (100 ml) para disolver el residuo. La mezcla fue agitada con calentamiento a 250°C por 3 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó n-hexano

a la solución de reacción y el precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con cloroformo y fue secado al vacío para dar un producto objeto (10,1 g; rendimiento 68%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 1,27(3H; t; J=7,1Hz); 4,20(2H; q; J=7,1Hz); 4,27(2H; s); 7,34-7,41(2H; m); 7,55-7,57(3H; m); 7,90(1H; s); 8,49(1H; d; J=6,6Hz); 12,26(1H; brs)

MS(ESI): M^+ 376.

Etapa 4 Síntesis de etil 1-(2-acetoxietil)-6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato.

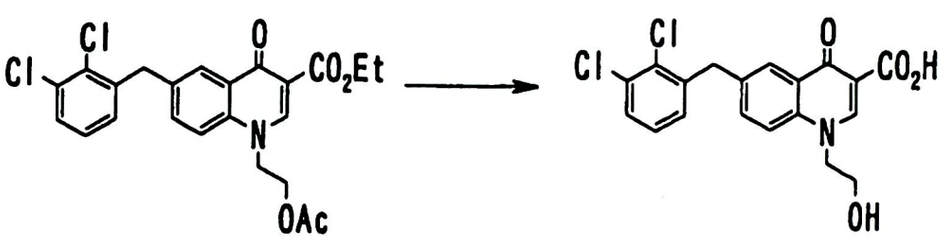


Etil 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato que se obtuvo en la Etapa 3 (400 mg; 1,1 mmol) se suspendió en dimetilformamida (DMF; 8 ml) y 2-bromoetil acetato (152 µl; 1,4 mmol) y se agregó carbonato de potasio (440 mg; 3,2 mmol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 80°C. Durante la agitación, se agregó dos veces 2-bromoetil acetato (152 µl; 1,4 mmol) y la mezcla fue agitada con calentamiento a 80°C por el total de 1,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó coloruro de amonio acuoso saturado a la solución de reacción, y el

precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con agua y fue secado al vacío para dar un producto del objeto (468 mg, rendimiento 95%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,25(3H; t; J=9,3Hz); 1,88(3H; s); 4,20(2H; q ;J=9,3Hz); 4,27(2H; s); 4,33-4,41(2H;m); 4,59-4,62(2H;m); 7,32-7,41(3H;m); 7,54(1H;dd;J=2,9Hz;10,2Hz); 7,64(1H;dd;J=2,4Hz;11,2Hz); 7,81(1H; d; J=11,7Hz); 7,88(1H; d; J=2,4Hz); 8,57(1H; s)

Etapa 5 Síntesis de ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-quinolinecarboxólico.



Etil 1-(2-acetoxietil)-6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato que se obtuvo en la Etapa 4 (6,0 g; 13,0 mmol) se suspendió en etanol (480 ml) y 4N de solución de hidróxido de sodio acuosa (84 ml, 21 mmol) se agregó. La mezcla fue calentada bajo reflujo por 30 min. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de reacción fue concentrada en parte bajo presión reducida. El ácido clorhídrico fue agregado y el precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con agua y etanol y fue secado al vacío para dar un producto objeto (4,5 g; rendimiento 85%) como un sólido blanco.

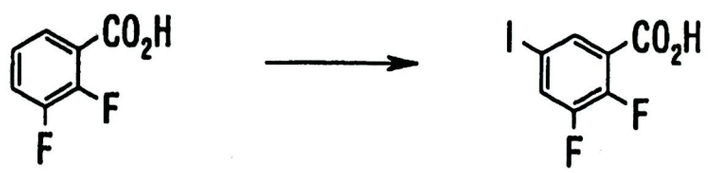
^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,75(2H; t; J=4,7Hz); 4,36(2H; s); 4,60(2H; t; J=4,8Hz); 4,98(1H; brs); 7,37-7,39(1H; m); 7,45(1H; dd; J=1,4; 7,6Hz); 7,57(1H; dd; J=1,5; 8,0Hz); 7,81(1H; dd; J=2,1; 8,9Hz); 8,02(1H; d; J=8,8Hz); 8,15(1H; d; J=1,8Hz); 8,86(1H; s); 15,18(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 392.

p.f.: 247-249°C

Ejemplo 1-2 Síntesis de ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-8-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Etapa 1 Síntesis de 2,3-difluoro-5-iodobenzoic ácido.

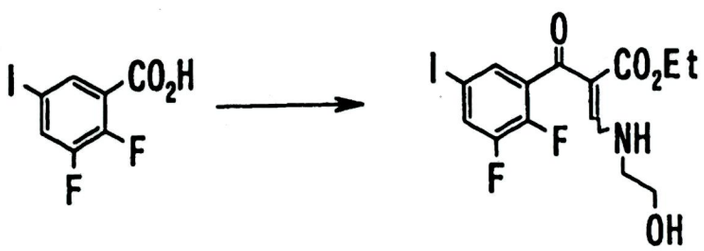


Ácido 2,3-Difluorobenzoico (5,0 g; 31,6 mmol) se disolvió en ácido trifluorometansulfónico (25 ml), y N-iodosuccinimida (8,55 g; 38s0 mmol) se agregó por porciones a 0°C bajo una corriente de argón. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 3 hrs., y la solución de reacción fue vertida en sulfito de sodio en el agua helada. La mezcla fue agitada y el precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con agua y fue secado al vacío para dar un producto objeto (7,5 g, rendimiento 84%) como un sólido rosa pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 7,74(1H; m), 8,11(1H;m)

MS(ESI): M^- 283

Etapa 2 Síntesis de etil 2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoil)-3-(2-hidroxietilamino)acrilato



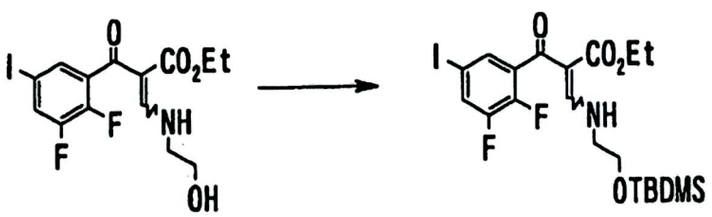
El ácido 2,3-Difluoro-5-iodobenzoico (3,0 g; 10,6 mmol) que se obtuvo en la Etapa 1 fue disuelto en tolueno, y se agregó cloruro de tionilo (3,0 ml; 41,1 mmol) y DMF (la cantidad catalizadora). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 3 hrs. La solución de reacción fue concentrada bajo presión reducida y fue agregado THF (15 ml) para disolver el residuo. La solución resultante se agregó por gotas a una solución de etil 3-dimetilaminoacrilato (1,66 g; 11,6 mmol) y trietilamina (1,77 ml; 12,7 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 2,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la mezcla de reacción fue filtrada y lavada con THF (10 ml). El aminoetanol (0,77 ml; 12,7 mmol) se agregó al filtrado y la mezcla fue agitada con calentamiento a 40°C por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado

fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=2:1) para dar un producto objeto (3,8 g; rendimiento 85%) de una mezcla de forma E y forma Z como un sólido amarillo.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 0,91-1,09 (3H; m); 1,80-1,89(1H; m); 3,52-3,63(2H; m); 3,83-3,91(2H; m); 3,98-4,09(2H; m); 7,36-7,52(2H; m); 8,15(1H; d; J=14,4Hz); 9,6(0,22H; brs); 11,0(0,78H; brs).

EM(ESI): M^+ 426.

Etapa 3 Síntesis de etil 2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoil)-3-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etilamino]acrilato



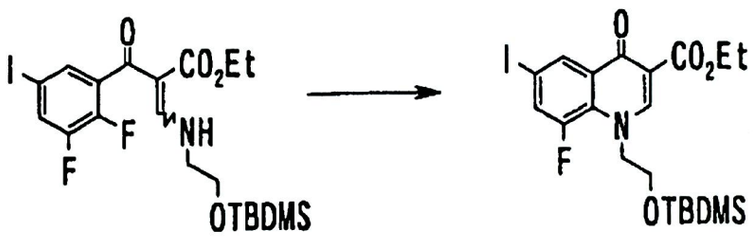
Etil 2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoil)-3-(2-hidroxietilamino)acrilato (2,0 g; 4,7 mmol) que se obtuvo en la Etapa 2 se disolvió en DMF (10 ml), imidazol (705 mg, 10.4 mmol) y se agregó cloruro de terc-butildimetilsililo (1,49 g; 9,9 mmol), y se agitó a la temperatura ambiente por 4 hrs. Se agregó agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue

purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:4) para dar un producto objeto (2,3 g; rendimiento 91%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0,07(6H;s); 0,90(9H;s); 1,07(3H; t; J=7,1Hz); 3,45-3,55(2H; m); 3,70-3,80(2H; m); 4,04(2H; q; J=7,1Hz); 7,30-7,50(2H; m); 8,14(1H; d; J=14,1Hz); 10,80-11,10(1H;m)

EM(ESI): M^+ 540.

Etapa 4 Síntesis de etil 1,4-dihidro-8-fluoro-6-iodo-1-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]-4-oxo-3-quinolincarboxilato.



Etil 2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoil)-3-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etilamino]acrilato (2,3 g; 4,3 mmol) que se obtuvo en la Etapa 3 se disolvió en THF (25 ml) y se agregó hidruro de sodio (256 mg; 6,4 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla fue agitada a 0°C por 1 hr. Fue agregado 1N ácido clorhídrico (6,4 ml; 6,4 mmol) para neutralizar la solución de reacción. Adicionalmente fue agregada agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión

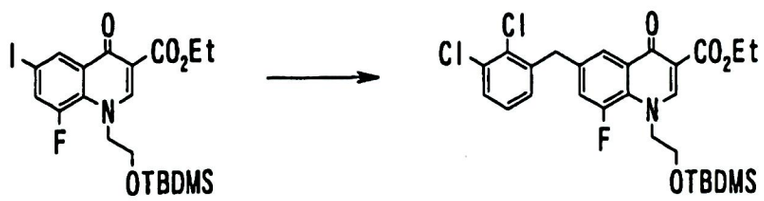
1044
1043

reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:2 al acetato de etilo:hexano=2:1) para dar un producto objeto (2,0 g; rendimiento 92%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,12(6H; s); 0,79(9H; s); 1,38(3H; t; J=7,1Hz); 3,90-4,00(2H; m); 4,37(2H; q; J=7,1Hz); 4,40-4,50(2H; m); 7,69(1H; dd; J=2,0Hz; 13,7Hz); 8,40(1H;s); 8,69(1H; d; J=2,0Hz)

EM(ESI): M^+ 520

Etapa 5 Síntesis de etil 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-8-fluoro-1-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]-4-oxo-3-quinolincarboxilato.



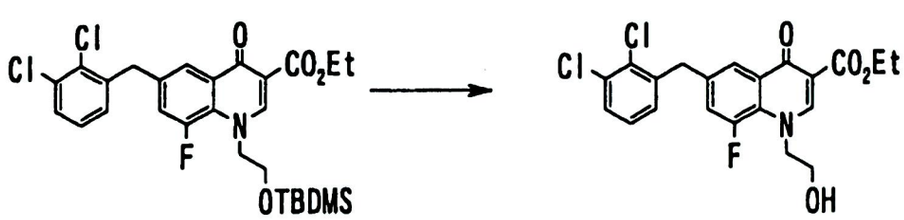
Bajo una corriente de argón, se agregó solución 1M (2,9 ml; 2,9 mmol) de cloruro de 2,3-diclorobencilzinc en THF que se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo de referencia 1 a THF (20 ml), y bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (22 mg, 0,039 mmol), tri(2-furil)fosfina (18 mg, 0,077 mmol) y se agregó etil 1,4-dihidro-8-fluoro-6-iodo-1-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]-4-oxo-3-quinolincarboxilato (1,0 g; 1,9 mmol) que se obtuvo en la Etapa 4. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 17 hrs, y luego se agregó una solución (1,0 ml; 1,0 mmol) de cloruro de 2,3-

diclorobencilzinc en THF. La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de cloruro de amonio acuosa saturada se agregó a la solución de reacción y los materiales insolubles fueron separados por filtración con Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica fue lavada con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:1), y luego por PTLC (acetato de etilo:cloroformo=1:2) para dar un producto objeto (562 mg, rendimiento 53%) como un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,13(6H; s); 0,79(9H; s); 1,38(3H; t; J=7,1Hz); 3,90-4,00(2H;m); 4,23(2H;s); 4,37(2H; q; J=7,1Hz); 4,40-4,50(2H;m); 7,10-7,50(4H;m); 8,20-8,30(1H;m); 8,39(1H;s)

EM(ESI): M^+ 552

Etapa 6 Síntesis de etil 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-8-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato.



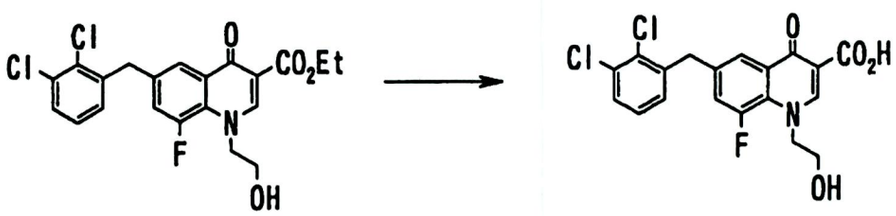
Etil 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-8-fluoro-1-[2-

(terc-butildimetilsililoxi)etil]-4-oxo-3-quinolincarboxilato (350 mg, 0,63 mmol) que se obtuvo en la Etapa 5 se disolvió en THF (25 ml) y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1M solución de THF; 1,9 ml; 1,9 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 1 hr. Se agregó agua a la solución de reacción y el precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con agua y fue secado al vacío para dar un producto objeto (279 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,27(3H;t;J=7,1Hz); 3,65-3,80(2H;m); 4,21(2H;q;J=7,1Hz); 4,40-4,50(2H;m); 4,99(1H;m); 7,30-7,90(5H;m); 8,47(1H;s)

EM(ESI): M^+ 438

Etapa 7 Síntesis de ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-8-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-quinolinecarboxílico.



Etil 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-8-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato (80 mg; 0,18 mmol) que se obtuvo en la Etapa 6 se disolvió en una mezcla de etanol (2 ml) y THF (1 ml), y se agregó 1N solución de hidróxido de sodio acuosa (1 ml, 1,0 mmol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 60°C por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó 10% solución de

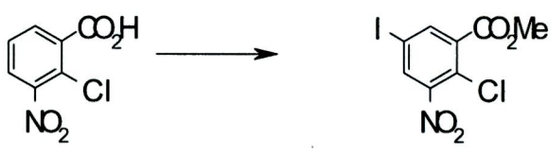
ácido cítrica acuosa a la solución de reacción. El precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con 30% etanol acuoso y fue secado al vacío para dar un producto objeto (70 mg, rendimiento 93%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,78 (2H; m); 4,35 (2H; s); 4,64 (2H; m); 5,00 (1H; m); 7,39 (2H; m); 7,47 (1H; m); 7,58 (1H; m); 8,00 (1H; m); 8,81 (1H; s); 14,80 (1H; s)

EM (ESI): M^+409

Ejemplo 3-38

Etapa 1



Ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico (6,00 g; 29,77 mmol) se disolvió en ácido trifluorometansulfónico (40 ml) y se agregó N-iodosuccinimida (7,37 g; 32,76 mmol) por porciones a 0°C. La mezcla fue agitada a 40°C por 4 hrs y la solución de reacción se agregó al agua helada. Después de agitación, el precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con agua y fue secado al vacío. El sólido obtenido se disolvió en metanol (50 ml), se agregó ácido sulfúrico conc. (cantidad catalizadora), y la mezcla fue calentada bajo reflujo por 5,5 hrs. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido fue purificado por

cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:4) para dar un producto objeto (5,35 g; rendimiento 53%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 3,98(3H; s); 8,11 (1H; d; J=2,1Hz); 8,24 (1H; d; J=2,1Hz)

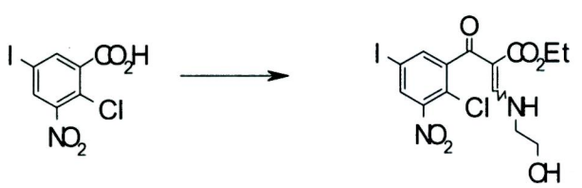
Etapa 2



El compuesto (5,35 g; 15,67 mmol) que se obtuvo en la Etapa 1 se disolvió en metanol (25 ml) y se agregó 4N solución de hidróxido de potasio acuosa (10,00 ml; 4,00 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 30 min. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó 1N ácido clorhídrico a la solución de reacción y el sólido precipitado fue recolectado por filtración y fue secado al vacío para dar un producto objeto (4,99 g; rendimiento 97%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 8,14 (1H; d; J=2,0Hz); 8,39 (1H; d; J=2,1Hz)

Etapa 3

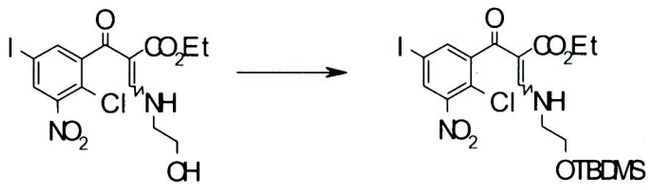


El compuesto (4,99 g; 15,24 mmol) que fue obtenido en la

Etapa 2 se disolvió en tolueno (50 ml), y cloruro de tionilo (5.00 ml, 68.54 mmol) y se agregó dimetilformamida (la cantidad catalizadora). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y fue agregado tetrahidrofurano (80 ml) para disolver el residuo. La solución resultante se agregó por gotas a una solución de etil 3,3-dimetilaminoacrilato (2,29 g; 16,00 mmol) y trietilamina (2,55 ml; 18,30 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 10 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó aminoetanol (1,10 ml; 18,23 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla fue agitada con calentamiento a 40°C por 1,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó el agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por la cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=2:1) para dar un producto objeto (5,35 g, rendimiento 75%) de una mezcla de forma E y forma Z como un sólido amarillo.

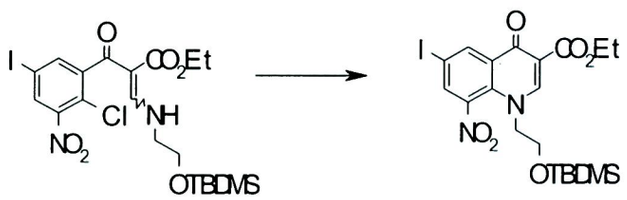
^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0,82-1,01 (3H; m); 3,63 (2H; br); 3,85-4,06 (4H; m); 7,65-7,68 (1H; m); 8,02-8,06 (1H; m); 8,21-8,36 (1H; m); 9,78 (0,16H; br); 11,15 (0,84H; br).

Etapa 4



El compuesto (5,35 g; 11,42 mmol) que fue obtenido en la Etapa 3 se disolvió en dimetilformamida (50 ml), e imidazol (1,71 g; 25,12 mmol) y se agregó cloruro de terc-butildimetilsililo (3,62 g; 24,02 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 30 min. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la concentración bajo presión reducida produce un producto en bruto (7,10 g) como un sólido amarillo pálido.

Etapa 5

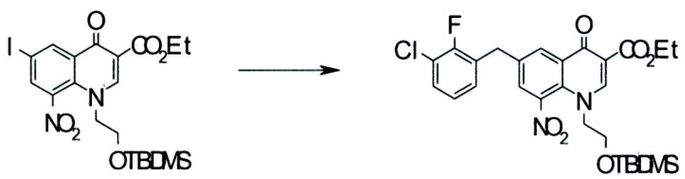


El producto en bruto (7.10 g) que se obtuvo en la Etapa 4 se disolvió en tetrahidrofurano (70 ml) y se agregó el hidruro de sodio (731 mg, 18,27 mmol) con enfriamiento por hielo. La mezcla fue agitada a 0°C por 45 min. Se agregó 1N

ácido clorhídrico (18,3 ml) y agua a la solución de reacción y se agitó después que la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y fue purificado por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para dar un producto objeto (5,58 g; rendimiento 84%) como un sólido amarillo.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,14 (6H; s); 0,73 (9H; s); 1,39 (3H; t; J=7,1Hz); 3,74 (2H; t; J=4,6Hz); 4,02 (2H; t; J=4,6Hz); 4,39 (2H; q; J=7,1Hz); 8,13 (1H; d; J=2,2Hz); 8,50 (1H; s); 9,02 (1H; d; J=2,2Hz)

Etapa 6

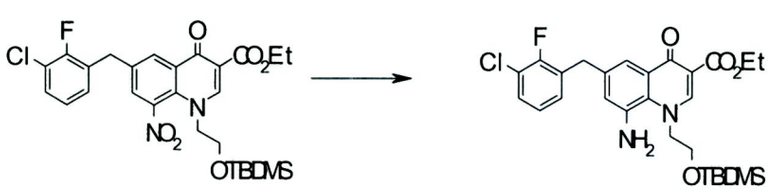


El compuesto (5,00 g; 9,15 mmol) que fue obtenido en la Etapa 5 se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (105 mg, 0,18 mmol) y tri(2-furil)fosfina (85 mg; 0,37 mmol) se agregó bajo una corriente de argón. Una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (11,90 mmol) en tetrahidrofurano preparado según lo mencionado en el Ejemplo 4-32, Etapa 4 se agregó por

gotas a 60°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue calentada bajo reflujo por 4 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de cloruro de amonio acuosa saturada se agregó a la solución de reacción y el material insoluble fue separado por filtración con Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:2 a 1:1) para dar un producto objeto (2,67 g; rendimiento 52%) como un aceite castaño.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,19 (6H; s); 0,70(9H; s); 1,39 (3H; t; J=7,1Hz); 3,73 (2H; t; J=4,6Hz); 4,03 (2H; t; J=4,6Hz); 4,14 (2H; s); 4,38 (2H; q; J=7,1Hz); 7,02-7,14 (2H; m); 7,29-7,35 (1H; m); 7,73 (1H, d, J=2,2Hz), 8,50 (1H, s), 8,59 (1H, s)

Etapa 7



El compuesto (1,00 g; 1,79 mmol) que fue obtenido en la Etapa 6 se disolvió en ácido acético (20 ml) y se agregó

polvo de zinc (1,16 g; 17,76 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 4 hrs. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se agregó carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado al filtrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado, agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo). Al residuo obtenido se agregó etil éter y la mezcla fue sonificada. Después de la filtración, fue secado vacío para dar un producto objeto (730 mg, rendimiento 77%) como un sólido naranja pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,06 (6H; s); 0,77(9H; s); 1,41(3H; t; J=7,1Hz); 4,01 (2H; s); 4,08 (2H; t; J=4,7Hz); 4,39 (2H; q; J=7,1Hz); 4,50 (2H; brs); 4,75 (2H; t; J=4,7Hz); 6,81 (1H; s); 6,94-7,08 (2H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 7,91 (1H, s), 8,34 (1H, s)

Etapa 8

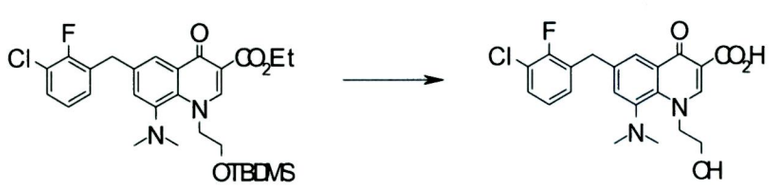


El compuesto (100 mg, 0,19 mmol) que fue obtenido en la Etapa 7 se disolvió en el dimetilformamida (2 ml), y ioduro

de metilo (0,029 ml; 0,47 mmol) y se agregó hidruro de sodio (23 mg, 0,56 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 2 hrs. Una solución 10% de ácido cítrica acuosa se agregó a la mezcla de reacción, y la mezcla fue agitada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y fue sometido a la cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=2:1) para dar un producto objeto (45 mg) como un sólido rojo pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,33 - -0,29 (6H; m); 0,64-0,69 (9H; m); 1,23-1,41(3H; m); 2,66-2,70 (6H; m); 3,55-3,59 (2H; m); 4,36-4,42 (4H; m); 4,82-4,96 (2H; m); 6,96-7,11 (2H; m); 7,23-7,30(2H; m); 8,16-8,15 (1H, m), 8,40-8,66 (1H, m),

Etapa 9



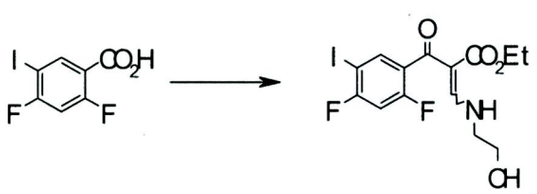
El compuesto (45 mg) que se obtuvo en la Etapa 8 se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml), y se agregó 1M de solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,00 ml; 1,00 mmol) en THF. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 5 min. A la solución de reacción se agregó etanol (1 ml) y 1N solución de hidróxido de sodio acuosa (1 ml; 1,00 mmol), y

la mezcla fue calentada bajo reflujo por 2 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó 10% solución de ácido cítrico acuosa a la solución de reacción. La mezcla fue agitada y se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica fue lavada con solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y sometido a la cromatografía de gel de sílice (cloroformo:metanol:ácido acético=10:1:0,1). Al residuo obtenido se agregó etanol acuoso y la mezcla fue sonificada. Después de la filtración, el filtrado fue secado al vacío para dar un producto objeto (22 mg, rendimiento 27%) como un sólido beige.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,67 (6H; s); 3,39 (2H; m); 4,21 (2H; s); 4,72 (1H; t); 4,97 (2H; t); 7,20-7,22 (1H; m); 7,40-7,50 (2H; m); 7,65 (1H; s); 7,84 (1H; s); 15,10 (1H; s), EM(ESI): M^+ 419.

Ejemplo 3-62

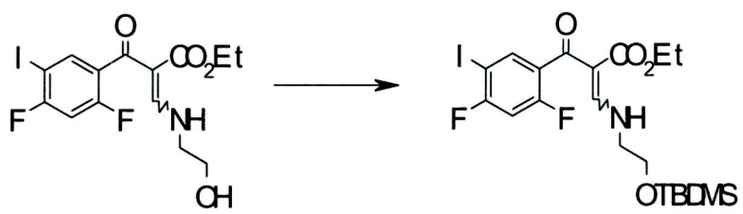
Etapa 1



El ácido 2,4-Difluoro-5-iodobenzoico (3,00 g; 10,60 mmol) que fue obtenido en el Ejemplo 4-33, Etapa 1 se disolvió en tolueno (10 ml), y cloruro de tionilo (3,00 ml;

41,10 mmol) y se agregó dimetilformamida (cantidad catalizadora). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1,5 hrs. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y fue agregado tetrahidrofurano (15 ml) para disolver el residuo. La solución resultante se agregó por gotas a una solución de etil 3,3-dimetilaminoacrilato (1,66 g; 11,60 mmol) y trietilamina (1,77 ml; 12,70 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 2,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la mezcla de reacción fue filtrada y lavada con tetrahidrofurano (10 ml). Al filtrado se agregó aminoetanol (0,77 ml; 12,76 mmol) y la mezcla fue agitada con calentamiento a 40°C por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por la cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=2:1) para dar un producto objeto (3,00 g, rendimiento 67%) de una mezcla de forma E y forma Z como un sólido amarillo.

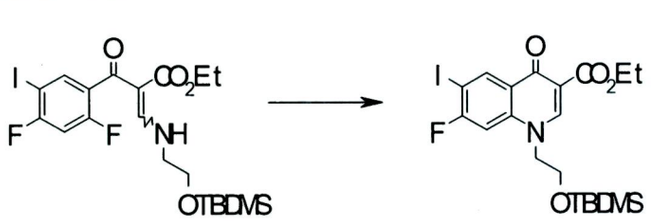
Etapa 2



El compuesto (3,00 g; 7,06 mmol) que fue obtenido en la Etapa 1 se disolvió en dimetilformamida (15 ml) e imidazol (1,06 g, 15,52 mmol) y se agregó cloruro de terc-butildimetilsililo (2,23 g; 14,82 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 14 hrs. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:4) para dar un producto objeto (3,22 g, rendimiento 85%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0,06 (6H; s); 0,90 (9H; s); 1,08 (3H; t; J=7,1Hz); 3,51 (2H; br); 3,79(2H; t; J=4,9Hz); 4,05(2H; q; J=7,1Hz); 6,78 (1H; dd; J=7,9; 9,4Hz); 7,71 (1H; dd; J=7,3; 7,3Hz); 8,11 (1H; d; J=14,0Hz); 10,91 (1H; br).

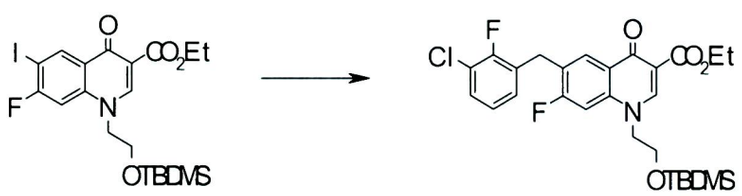
Etapa 3



El compuesto (3,22 g; 5,97 mmol) que fue obtenido en la Etapa 2 se disolvió en tetrahidrofurano (35 ml) y se agregó hidruro de sodio (358 mg, 8,95 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla fue agitada a 0°C por 2,5 hrs. Se agregó 1N ácido clorhídrico (8,90 ml; 8,90 mmol) y agua (35 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla fue agitada. El precipitado fue recolectado por filtración, y purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:2 a 2:1) para dar un producto objeto (2,52 g; rendimiento 81%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,11(6H; s); 0,79 (9H; s); 1,39 (3H; t; J=7,1Hz); 3,96 (2H; t; J=4,8Hz); 4,23(2H; t; J=4,8Hz); 4,38(2H; q; J=7,1Hz); 7,14 (1H; d; J=9,3Hz); 8,47 (1H; s); 8,93 (1H; d; J=7,2Hz)

Etapa 4

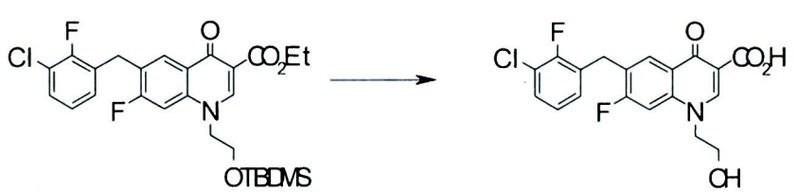


El compuesto (1,00 g; 1,93 mmol) que fue obtenido en la Etapa 3 se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Bajo una corriente de argón, bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (22 mg; 0,039 mmol) y se agregó tri(2-furil)fosfina (18 mg; 0,077 mmol). A esta mezcla se agregó una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (2,89 mmol) en por gotas

dtetrahidrofurano a 60°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó la solución del cloruro de amonio acuosa saturada a la solución de reacción. El material insoluble fue separado por filtración con Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=2:1) para dar un producto objeto (573 mg, rendimiento 55%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,12(6H; s); 0,78 (9H; s); 1,38 (3H; t; J=7,1Hz); 3,99 (2H; t); 4,13(2H; s); 4,23 (2H; t); 4,37 (2H; q; J=7,1Hz); 6,96-7,13 (3H; m); 7,25-7,31(1H; m); 8,39 (1H; d); 8,46 (1H; s).

Etapa 5

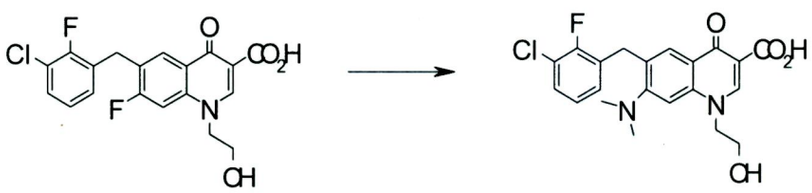


El compuesto (170 mg, 0,32 mmol) que fue obtenido en la Etapa 4 se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y se agregó 2N solución de hidróxido de sodio acuosa (4,00 ml; 2,00 mmol).

La mezcla fue calentada bajo reflujo por 3,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó 10% solución de ácido cítrico acuosa a la solución de reacción, y el precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con 50% etanol acuoso y fue secado al vacío para dar un producto objeto (117 mg, rendimiento 94%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,73(2H; br); 4,25 (2H; s); 4,58(2H; br); 4,96(1H; br); 7,19-7,22 (1H; m); 7,30-7,36 (1H; m); 7,49-7,54 (1H; m); 8,03 (1H; d); 8,30 (1H; d); 8,88(1H; s); 15,42 (1H; brs).

Etapa 6



El compuesto (65 mg; 0,17 mmol) que fue obtenido en la Etapa 5 se disolvió en dimetilsulfóxido (2,5ml) y se irradió microonda en el mismo a 50W y a menos de 120°C por 20 min. Después de permitir a la mezcla enfriarse, 10% solución de ácido cítrico acuosa se agregó a la mezcla de reacción, y el precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con agua y fue secado al vacío para dar un producto objeto (66 mg, rendimiento 96%) como un sólido blanco.

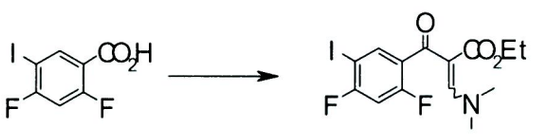
^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,88 (6H; s); 3,70-3,80 (2H; m); 4,22(2H; s); 4,60-4,70 (2H; m); 5,05 (1H; t); 7,20-7,31

(3H; m); 7,50-7,60 (1H; m); 7,80 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,30-15,40(1H; brs).

EM(ESI): M^+ 419

Ejemplo 3-73

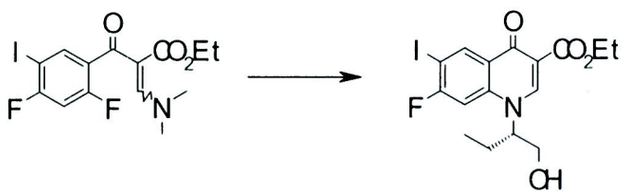
Etapa 1



Ácido 2,4-Difluoro-5-iodobenzoico (5,00 g; 17,60 mol) se agregó a tolueno (25 ml), seguido por cloruro de oxalilo (2,00 ml, 22,93 mmol) y dimetilformamida (cantidad catalizadora). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 12 hrs. Después de filtrarse la solución de reacción, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y se agregó tolueno (20 ml). El material insoluble se filtró con Celite. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y fue agregado tetrahidrofurano (20 ml) para disolver el residuo obtenido. La solución resultante se agregó por gotas a una solución de etil 3,3-dimetilaminoacrilato (3,28 g; 22,91 mmol) y trietilamina (3,70 ml; 26,55 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó agua y acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con 1N

ácido clorhídrico (20 ml) y agua (200 ml), y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar un producto en bruto (7,24 g) como un aceite castaño.

Etapa 2

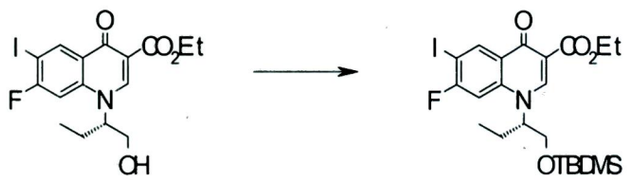


El producto en bruto (7,24 g) que se obtuvo en la Etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se agregó (S)-2-amino-1-butanol (1,89 g; 21,24 mmol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 60°C por 1,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (20 ml). Se agregó carbonato de potasio (7,33 g; 53,02 mmol) y la mezcla fue agitada con calentamiento a 70°C por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El agua (150 ml) se agregó al residuo y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 30 min. El precipitado fue recolectado por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua (50 ml), y luego con una mezcla (50 ml) de hexano:dietil éter=7:3, y fue secada al vacío para dar un producto objeto (4,69 g, rendimiento 61%) como un sólido

blanco.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0,97(3H; t; J=7,4Hz); 1,40(3H; t; J=7,1Hz); 1,95-2,05 (1H; m); 2,11-2,21 (1H; m); 4,05 (1H; br); 4,34-4,39 (5H; m); 5,59 (1H; br); 7,30 (1H; d; J=10,0Hz); 8,04 (1H; d; J=7,1Hz), 8,58(1H, s).

Etapa 3

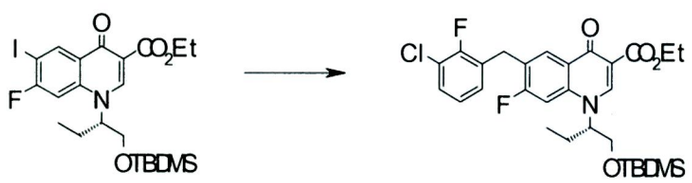


El compuesto (4,69 g; 10,82 mmol) que fue obtenido en la Etapa 2 se disolvió en dimetilformamida (20 ml), e imidazol (950 mg, 13,95 mmol) y se agregó cloruro de terc-butildimetilsililo (1,95 g; 12,96 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 14,5 hrs. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica fue lavada 3 veces con agua y luego con una solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=3:7) para dar un producto objeto (5.06 g, rendimiento 86%) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,08 (3H; s); -0,05 (3H; s); 0,77 (9H; s); 0,98 (3H; t; J=7,5Hz); 1,40 (3H; t; J=7,2Hz);

1,94-2,10(2H; m); 3,90 (2H; br); 4,35-4,43(3H; m); 7,26 (1H; d; J=9,9Hz); 8,59 (1H; s); 8,95 (1H; d; J=7,2Hz).

Etapa 4

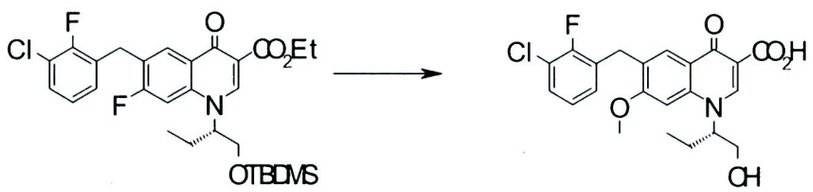


El compuesto (5,06 g; 9,24 mmol) que fue obtenido en la Etapa 3 se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (266 mg, 0,46 mmol) y se agregó tri(2-furil)fosfina (215 mg, 0,92 mmol) bajo una corriente de argón. Se agregó una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (18,50 mmol) en tetrahidrofurano por gotas. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada con calentamiento a 60°C por 1 hr. Después de permitir a la mezcla efriarse, se agregaron agua y acetato de etilo a la solución de reacción y la mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con 1N ácido clorhídrico, agua, carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:1 a 2:1) para dar un producto objeto (3,86 g, rendimiento 74%) como un aceite castaño.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,10(3H; s); -0,06(3H; s);

0,752(9H; s); 0,98(3H; t; J=7,4Hz); 1,403H; t; J=7,1Hz); 1,90-2,12(2H; m); 3,89 (2H; br); 4,12 (2H; s); 4,35-4,49(3H; m); 6,97-7,08 (2H; m); 7,22-7,29 (2H; m), 8,40 (1H; d; J=8,7Hz); 8,58(1H; s).

Etapa 5



Al compuesto (3,86 g; 6,85 mmol) que fue obtenido en la Etapa 4 se agregó 28% de metóxido de sodio en metanol (40,00 ml; 0,20 mol) y agua (2,00 ml; 0,11 mol), y la mezcla fue calentada bajo reflujo por 5,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de reacción fue concentrada bajo presión reducida y se agregó 6N ácido clorhídrico al residuo. La mezcla fue agitada, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, fue secada sobre sulfato de magnesio, fue filtrada y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue recristalizado del etanol (200 ml) para dar un producto objeto (2,03 g; rendimiento 68%) como un sólido blanco.

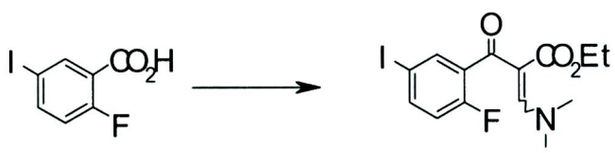
^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,87 (3H; t; J=7,3Hz); 1,80-2,10 (2H; m); 3,70-3,90 (2H; m); 4,02 (3H; s); 4,11 (2H; s); 5,00-5,19 (2H; m); 7,16-7,24 (2H; m); 7,44-7,48 (2H; m); 8,04

(1H; s); 8,78 (1H; s); 15,44 (1H; s).

EM(ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-75

Etapa 1

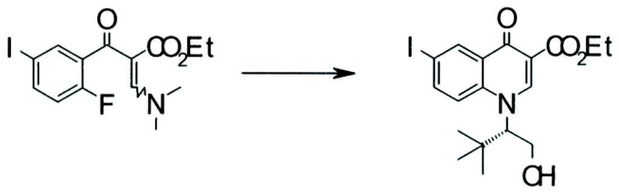


Ácido 2-fluoro-5-iodobenzoico (6,60 g; 24,81 mmol) se disolvió en cloroformo (70 ml) y cloruro de oxalilo (4,30 ml; 49,29 mmol) y se agregó dimetilformamida (cantidad catalizadora). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 3 hrs. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y cloroformo (35 ml), fue agregado para disolver el residuo. La solución obtenida se agregó por gotas a una solución de etil 3,3-dimetilaminoacrilato (4,26 g; 29,75 mmol) y trietilamina (5,19 ml; 37,24 mmol) en cloroformo (35 ml), y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 15 hrs. Se agregó agua para dividir la solución de reacción, y la capa orgánica fue lavada con solución salina saturada y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:2 a 1:1) para dar un producto objeto (6,40 g, rendimiento 66%) de una mezcla de forma E y forma Z como un sólido anaranjado.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 0,94 (3H; t; J=7,2Hz); 2,88 (3H; brs); 3,31 (3H; brs); 3,97 (2H; q); 6,78 (1H; dd; J=8,4; 10,0Hz); 7,65-7,67 (1H; m); 7,78(1H; s); 7;85 (1H; brs)

EM(ESI): M^+ 392

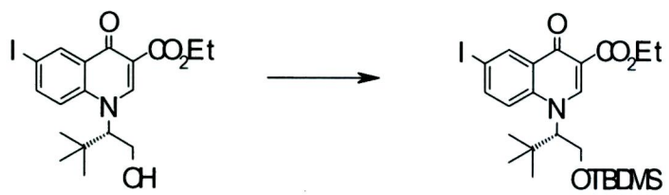
Etapa 2



El compuesto (300 mg; 0,77 mmol) que fue obtenido en la Etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 ml) y se agregó (S)-(+)-terc-leucinol (0,12 ml; 0,92 mmol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 60°C por 1 hr. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (1,2 ml). El carbonato de potasio (318 mg, 2,30 mmol) se agregó y la mezcla fue agitada con calentamiento a 70°C por 5,5 hrs. Después de refrescarse, se agregó 1N ácido clorhídrico (5 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla fue agitada con enfriamiento con hielo por 30 min. El precipitado fue recolectado por filtración y el sólido obtenido se lavó con 30% etanol acuoso (6 ml), y luego con una mezcla (5 ml) de hexano:dietil éter=2:1 y fue secado al vacío para dar un producto objeto (276 mg, rendimiento 81%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0,98 (9H; s); 1,41 (3H; t; J=7,0Hz); 4,25-4,41 (4H; m); 4,64-4,70(1H; m); 5,14 (1H; br); 7,46 (1H; d; J=9,0Hz); 7,89(1H; dd; J=2,2; 9,1Hz); 8,06 (1H; d; J=2,1Hz); 8,69(1H; s).

Etapa 3

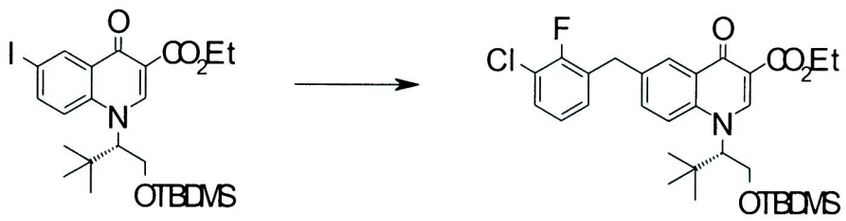


El compuesto (276 mg, 0,62 mmol) que fue obtenido en la Etapa 2 se disolvió en dimetilformamida (1 ml) e imidazol (51 mg; 0,75 mmol) y se agregó cloruro de terc-butildimetilsililo (122 mg, 0,81 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 30 min. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica fue lavada dos veces con agua y luego con solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetate de etilo:hexano=3:5) para dar un producto objeto (314 mg, rendimiento 91%) como un forma amorfa blanca.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,09 (3H; s); -0,01 (3H; s); 0,66 (9H; s); 1,04 (9H; s); 1,41 (3H; t; J=7,2Hz); 4,10-4,14 (2H; m); 4,40 (2H; q; J=7,0Hz); 4,58-4,63 (1H; m); 7,39(1H;

d; J=9,3Hz); 7,89 (1H; dd; J=2,2; 8,8Hz); 8,67 (1H; s), 8,87 (1H, d, J=2,1Hz).

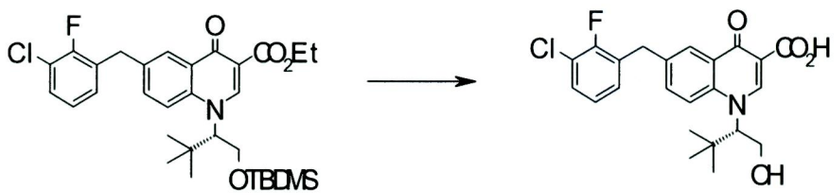
Etapa 4



El compuesto (314 mg; 0,56 mmol) que fue obtenido en la Etapa 3 se disolvió en tetrahidrofurano (1,2 ml), y bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (16 mg, 0,028 mmol) y se agregó tri(2-furil)fosfina (13 mg, 0,056 mmol) bajo una corriente de argón. Una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (1,13 mmol) en tetrahidrofurano se agregó por gotas. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 1,5 hrs. Después de permitir la mezcla enfrirase, se agregaron agua y acetato de etilo a la solución de reacción y la mezcla fue agitada. El material insoluble se filtró con Celite. El filtrado fue dividido y la capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:1) para dar un producto objeto (283 mg, rendimiento 87%) como un forma amorfa castaña.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: -0,11 (3H; s); -0,01 (3H; s); 0,63 (9H; s); 1,06 (9H; s); 1,41 (3H; t; J=7,0Hz); 4,08-4,16 (4H; m); 4,38 (2H; q; J=7,0Hz); 4,61-4,67 (1H; m); 6,95-7,08(2H; m); 7,23-7,27(1H; m); 7,47-7,49 (1H; m); 7,53-7,55 (1H; m); 8,41 (1H; d; J=2,0Hz); 8,68 (1H; s).

Etapa 5



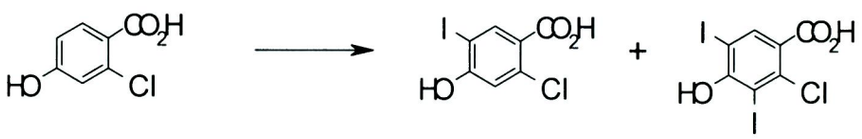
El compuesto (283 mg; 0,49 mmol) que fue obtenido en la Etapa 4 se disolvió en etanol (2 ml) y se agregó 1N solución de hidróxido de sodio acuosa (1,00 ml; 1,00 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó ácido acético (0,35 ml) a la solución de reacción y la mezcla fue agitada. El precipitado fue recolectado por filtración y el sólido se suspendió en dietil éter (10 ml). Después de la filtración, la mezcla fue secada al vacío para dar un producto objeto (157 mg, rendimiento 74%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,00 (9H; s); 4,07-4,12 (2H; m); 4,30 (2H; s); 5,12-5,14 (2H; m); 7,20-7,25 (1H; m); 7,40-7,45 (1H; m); 7,51-7,53 (1H; m); 7,87 (1H; d); 8,25 (1H; s); 8,41 (1H; d; J=9,2Hz); 8,85 (1H; s); 15,20-15,21 (1H; br)

EM(ESI): M^+ 432.

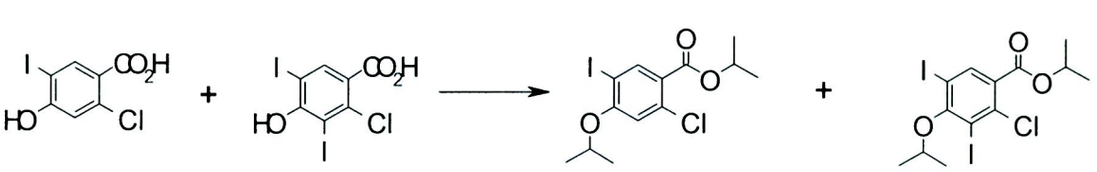
Ejemplo 4-20

Etapa 1



El ácido 2-cloro-4-hidroxibenzoico (5,18 g; 30,02 mmol) se disolvió en ácido trifluorometansulfónico (25 g) y se agregó N-iodosuccinimida (6,75 g; 30,00 mmol) por porciones a 0°C. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 15 hrs y se agregó ácido trifluorometansulfónico adicional (25 g). Se agregó N-iodosuccinimida (2,02 g; 8,98 mmol) por porciones a 0°C. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 13,5 hrs y la mezcla de reacción se agregó al agua helada (300 ml). La mezcla fue agitada por 2 hrs. El precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con agua y fue secado al vacío para dar un producto objeto como una mezcla de ácido 2-cloro-4-hidroxi-5-iodobenzoico y ácido 2-cloro-3,5-diiodo-4-hidroxibenzoico (8:2)(5,76 g).

Etapa 2



La mezcla (3,89 g) que se obtuvo en la Etapa 1 se disolvió en dimetilformamida (20 ml) y carbonato de potasio (8,97 g; 64,90 mmol) y se agregó ioduro de isopropilo (6,50

ml; 65,15 mmol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 80°C por 2,5 hrs. La mezcla de reacción se agregó a 1N ácido clorhídrico (100 ml), y se agregó tolueno (100 ml) adicional. La mezcla fue agitada y el material insoluble se filtró a través de Celite. El filtrado fue dividido y la capa orgánica fue lavada con agua tres veces, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:9) para dar un producto objeto como una mezcla (4,08 g).

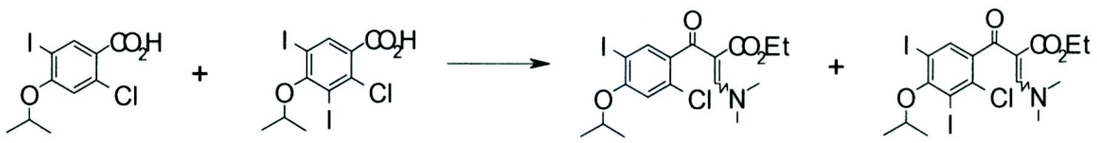
Etapa 3



La mezcla (4,08 g) que se obtuvo en la Etapa 2 se disolvió en etanol (20 ml) y se agregó 1N solución de hidróxido de sodio acuosa (20,00 ml; 20,00 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 24 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó 1N ácido clorhídrico (30 ml) a la solución de reacción y la mezcla fue agitada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la concentración bajo presión reducida produjo un

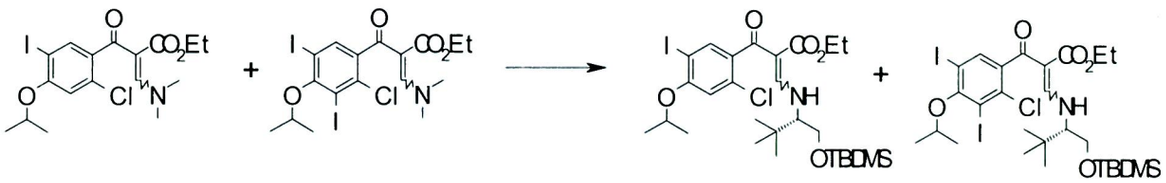
producto objeto como una mezcla (3,40 g).

Etapa 4



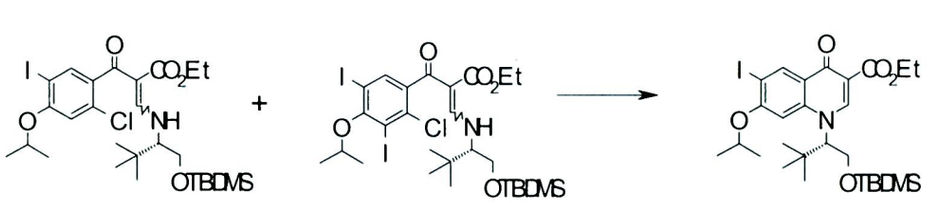
La mezcla (3,40 g) que fue obtenida en la Etapa 3 se disolvió en tolueno (35 ml) y cloruro de tionilo (3,40 ml; 46,61 mmol) y se agregó dimetilformamida (cantidad catalizadora). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1,5 hrs. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y fue agregado tetrahidrofurano (25 ml) para disolver el residuo. La solución obtenida se agregó por gotas a una solución de etil 3,3-dimetilaminoacrilato (4,29 g; 30,00 mmol) y trietilamina (4,17 ml; 30,00 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla fue calentada bajo reflujo por 14 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:1,5 a 1,5:1) para dar un producto objeto como una mezcla (2,71 g).

Etapa 5



La mezcla (300 mg) que fue obtenida en la Etapa 4 se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), y se agregó (S)-(+)-terc leucinol (0,10 ml; 0,77 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 20 min. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en dimetilformamida (4 ml). Se agregó imidazol (110 mg; 1,61 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (214 mg; 1,42 mmol) y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 20 min. Se agregó agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:4) para dar un producto objeto como una mezcla (391 mg).

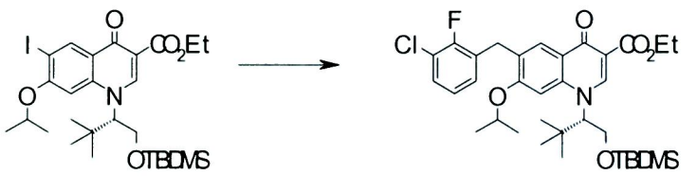
Etapa 6



La mezcla (391 mg) que fue obtenida en la Etapa 5 se disolvió en tolueno (5 ml) y se agregó hidruro de sodio (29 mg; 0,73 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 30 min y dimetilformamida (3 ml), carbonato de potasio (100 mg, 0,72 mmol) y se agregó ioduro de etilo (0,058 ml; 0,73 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla fue agitada con calentamiento a 60°C por 30 min. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la mezcla de reacción se agregó al agua helada. Se agregó 1N ácido clorhídrico para neutralización y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo era purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=4:5 a 2:1) para dar un producto objeto (258 mg, rendimiento 19%) como un sólido amarillo pálido a blanco.

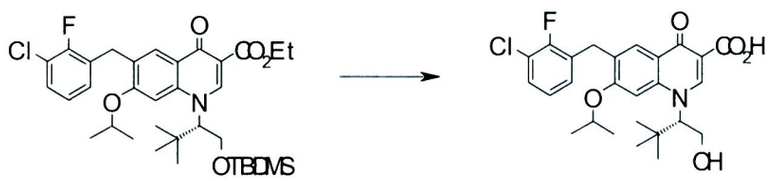
^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,09 (3H; s); 0,00 (3H; s); 0,67 (9H; s); 1,05(9H; s); 1,40 (3H; t; J=7,1Hz); 1,46 (6H; d; J=6,0Hz); 4,09-4,20(2H; m); 4,39 (2H; q; J=7,1Hz); 4,43-4,49 (1H; m); 4,61-4,69(1H; m), 6.87 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.94(1H, s)

Etapa 7



El etil 1,4-dihidro-1-{2,2-dimetil-1-[(terc-butildimetilsililoxi)metil]propil}-6-iodo-7-isopropiloxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato (258 mg; 0,42 mmol) que fue obtenido en la Etapa 6 se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Bajo una corriente de argón, bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (9,7 mg; 0,017 mmol) y se agregó tri(2-furil)fosfina (7,8 mg; 0,034 mmol) y se agregó una solución de bromuro 3-cloro-2-fluorobencilzinc (0,63 mmol) en tetrahidrofurano por gotas a 60°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de cloruro de amonio acuosa saturada se agregó a la solución de reacción y la mezcla fue agitada y se filtró a través de Celite. Se agregó agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue luego concentrado bajo presión reducida y el residuo fue purificado entonces por una cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:1 a 2:1) para producir así un producto objeto (216 mg) como un aceite amarillo pálido.

Etapa 8



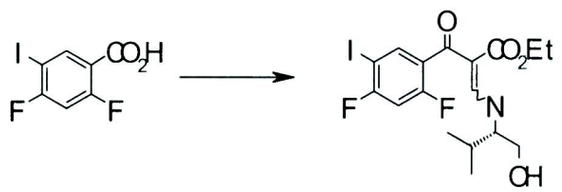
El producto (216 mg) que fue obtenido en la Etapa 7 se disolvió en una mezcla de etanol (2 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), y se agregó 1N solución de hidróxido de sodio acuosa (2,00 ml; 2,00 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó 10% solución de ácido cítrico acuosa a la solución de reacción y la mezcla fue agitada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se trató con una mezcla de dietil éter y hexano. Después de la filtración, el sólido fue secado al vacío para dar un producto objeto (140 mg, rendimiento 68%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,97 (9H; s); 1,18 (3H; d; J=5,9Hz); 1,26 (3H; d; J=6,0Hz); 4,04-4,09 (4H; m); 5,09-5,13 (3H; m); 7,12-7,21 (2H; m); 7,43-7,51 (2H; m); 8,19 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,46 (1H, s)

EM(ESI): M^+ 490

Ejemplo 4-32

Etapa 1



El ácido 2,4-Difluoro-5-iodobenzoico (650,57 g; 2,29 mol) se disolvió en tolueno (1300 ml), y cloruro de tionilo (184 ml; 2,52 mol) y se agregó dimetilformamida (cantidad catalizadora). La mezcla fue agitada a 90°C por 2 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (330 ml) segido por concentración bajo presión reducida, y se repitió de nuevo. El residuo se disolvió en tolueno (690 ml) y la solución obtenida se agregó por gotas a una solución de etil 3,3-dimetilaminoacrilato (361,52 g; 2,525 mol) y diisopropiletilamina (480 ml; 2,75 mol) en tolueno (690 ml) y la mezcla fue agitada con calentamiento a 90°C por 3 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó (S)-(+)-valinol (260,00 g; 2,52 mol) a la mezcla de reacción y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 1 hr. Se agregó agua (2600 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla fue dividida. La capa acuosa se extrajo con el tolueno (680 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas dos veces con agua (2000 ml), y

fueron secadas sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, la concentración bajo presión reducida pordujo una substancia objeto en bruto (1180 g) como un aceite castaño.

Etapa 2

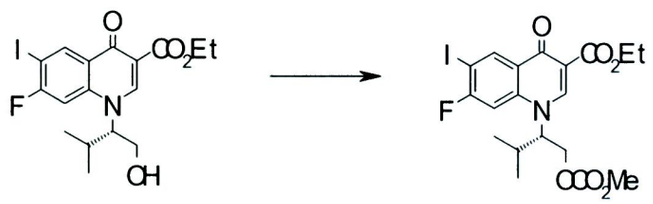


El producto en bruto (1180 g) que fue obtenido en la Etapa 1 se disolvió en dimetilformamida (2500 ml) y se agregó carbonato de potasio finamente molido (292,00 g; 1,06 mol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 22 hrs. La mezcla de reacción se agregó al agua helada (aproximadamente 10 l) y la mezcla fue agitada por 30 min. El precipitado fue recolectado por filtración y fue lavado con agua (2000 ml). El sólido fue secado en vacío, y se suspendió en acetato de etilo (5000 ml). La filtración y secado en vacío produjo un producto objeto (774,63 g, rendimiento 82%) como un sólido amarillo blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,72(3H; d; J=6,6Hz); 1,10 (3H; d; J=6,6Hz); 1,28(3H; t; J=7,0Hz); 2,27 (1H; br); 3,77 (1H; br); 3,86(1H; br); 4,23 (2H; q; J=7,0Hz); 4,56(1H; br); 5,12 (1H; t; J=4,9Hz); 8,09(1H; d; J=11,1Hz); 8,62 (1H; d; J=7,5Hz); 8,68(1H, s).

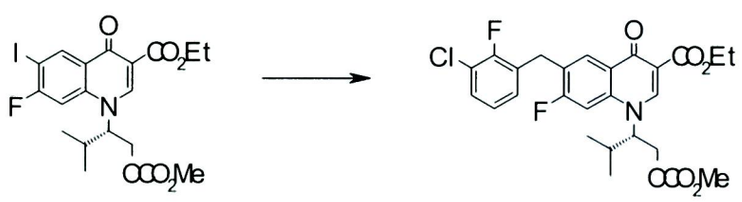
EM(ESI): M^+ 448

Etapa 3



El compuesto (626,15 g; 1,40 mol) que fue obtenido en la Etapa 2 se disolvió en cloroformo (1250 ml), y piridina (433 ml; 5,60 mol) y se agregó 4-(dimetilamino)piridina (17,10 g; 0,14 mol). Una solución de cloroformato de metilo (529,30 g; 5,60 mol) en cloroformo (1250 ml) se agregó por gotas a menos de 10°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada a la misma temperatura por 30 min. La mezcla de reacción se lavó consecutivamente con agua (1250 ml), 2N ácido clorhídrico (1250 ml), agua (630 ml) y carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (630 ml), y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el residuo se concentró bajo presión reducida para dar una substancia objeto en bruto (834,02 g) como un aceite castaño.

Etapa 4



(Preparación de solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc y tetrahidrofurano)

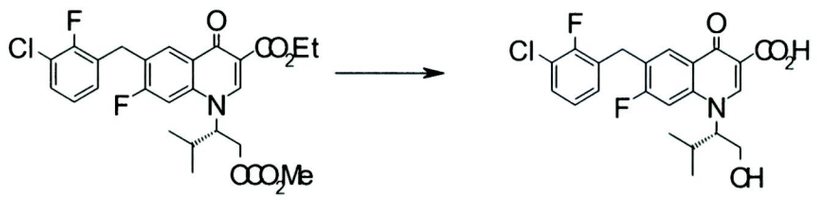
Bajo una corriente de argón, se suspendió polvo de zinc (113,02 g; 1,73 mol) en tetrahidrofurano (350 ml), y 1,2-dibromoetano (1,207 ml; 14,00 mmol) y se agregó cloruro de trimetilsililo (8,88 ml; 70,00 mmol) a 60°C. La mezcla fue agitada con calentamiento a 30 min. Una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilo (406,73 g; 1,82 mol) en tetrahidrofurano (700 ml) se agregó por gotas a 60°C. La mezcla fue agitada con calentamiento por 1 hr para dar una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc.

(Etapa principal)

El producto en bruto (834,02 g) que fue obtenido en la Etapa 3 se disolvió en tetrahidrofurano (1060 ml), y se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (19,65 g; 28,00 mmol) bajo una corriente de argón y se agregó una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (1,82 ml) por gotas a 60°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue calentada bajo reflujo por 1,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó tolueno (2120 ml) y solución 20% de cloruro de amonio acuosa (1410 ml) a la solución de reacción, y la mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica fue lavada dos veces con solución 20% de cloruro de amonio acuosa (710 ml) y dos veces con carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (710 ml) y fue secada sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar una substancia

objeto en bruto (849,34 g) como un aceite castaño.

Etapa 5



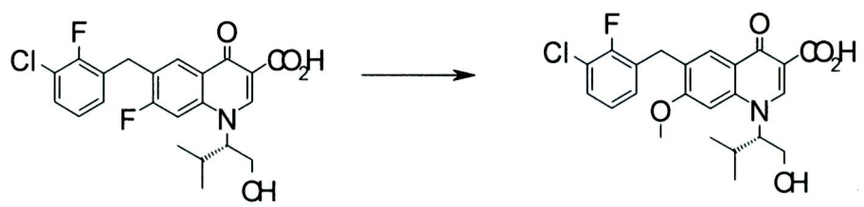
El producto en bruto (849,34 g) que fue obtenido en la Etapa 4 se disolvió en isopropanol (1100 ml) y se agregó 4N solución de hidróxido de sodio acuosa (1050 ml, 4,20 mmol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 1,5 hrs. El carbón activado (37 g) se agregó a la solución de reacción y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 30 min. La mezcla se filtró a través de Celite y 6N ácido clorhídrico (740 ml) y se agregó acetato de etilo (3650 ml) al filtrado. La mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se suspendió en isopropanol (1070 ml). La mezcla fue agitada a 60°C por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, el sólido fue recolectado por filtración. El sólido se lavó con isopropanol (740 ml) y fue secado al vacío para dar un producto objeto (446,51 g; rendimiento 73%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,71 (3H; d; J=6,5Hz); 1,13 (3H; d; J=6,5Hz); 2,36 (1H; br); 3,77(1H; br); 3,94 (1H; br); 4,25 (2H; s); 4,77(1H; br); 5,16 (1H; t; J=2,4Hz); 7,19-7,23(1H; m); 7,32-7,35 (1H; m); 7,48-7,52(1H; m); 8,24-8,28

(2H; m); 9,00 (1H; s); 15,00 (1H; s).

EM(ESI): M^+ 436

Etapa 6



El compuesto (443,59 g; 1,02 mol) que fue obtenido en la Etapa 5 se disolvió en metanol (2400 ml), y un 28% de metóxido de sodio en metanol (2077 ml; 10,17 mol) y se agregó agua (44,30 ml; 2,46 mol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 17,5 hrs. El carbón activado (22 g) se agregó a la solución de reacción y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 1 hr. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El agua (1770 ml) se agregó al residuo y la mezcla fue agitada con enfriamiento con hielo por 1 hr. Entonces, se agregó 6N ácido clorhídrico (1790 ml) adicional y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 2 hrs. Se agregó acetato de etilo (1770 ml) y la mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica fue lavada dos veces con 10% solución salina (890 ml), y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y una parte del residuo fue recristalizada varias veces (último solvente de la

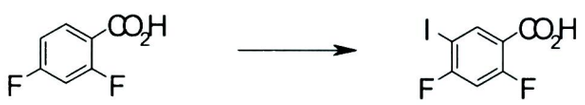
recristalización era metanol-agua) para dar un producto objeto (28,60 g; rendimiento 67%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,72 (3H; d; J=6,5Hz); 1,16 (3H; d; J=6,5Hz); 2,30-2,50 (1H; m); 3,70-3,90 (1H; m); 3,90-4,00 (1H; m); 4,03 (3H; s); 4,12 (2H; s); 4,80-4,90 (1H; m); 5,19 (1H; t; J=5,2Hz); 7,19-7,25 (2H; m); 7,46-7,51 (2H; m); 8,04 (1H; s); 8,88 (1H; s); 15,44 (1H; s).

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 4-33

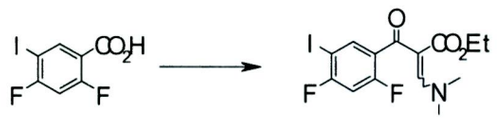
Etapa 1



El ácido 2,4-difluorobenzoico (600,00 g; 3,80 mol) se disolvió en ácido sulfúrico conc. (2400 ml) y se agregó N-iodosuccinimida (854,40 g; 3,60 mol) por porciones a menos de 5°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada a la misma temperatura por 3 hrs. La mezcla de reacción fue vertida en agua helada (aproximadamente 10 l) y se agregó 10% de solución de sulfito de sodio acuosa (40 ml). La mezcla fue agitada por 30 min. El precipitado se recolectó por filtración. Para ser suspendido en el agua (aprox. 3 l) y la filtración fue repetida hasta que el filtrado no tenga menos de pH 3. El sólido húmedo (1677 g) fue recristalizado de 50% etanol acuoso (3000 ml) para dar un producto objeto (824,70 g, rendimiento 76%) como sólido blanco.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 6,94 (1H; dd; J=10,3; 10,3Hz); 8,46 (1H; d; J=7,5Hz).

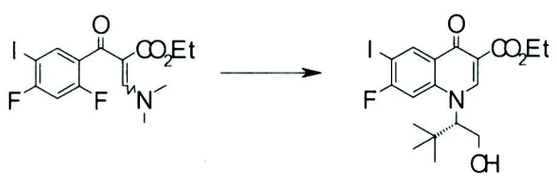
Etapa 2



El compuesto (150,00 g; 0,53 mol) que fue obtenido en la Etapa 1 se disolvió en acetato de etilo (750 ml), y cloruro de oxalilo (51,0 ml; 0,581 mol) y se agregó dimetilformamida (cantidad catalizadora). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 3,5 hrs. Después de filtrarse la solución de reacción, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. Después que el residuo se disolvió en el tolueno (150 ml), la mezcla se concentró bajo presión reducida, y se repitió de nuevo. El tetrahidrofurano (300 ml) fue agregado para disolver el residuo, y la solución obtenida se agregó por gotas a una solución de etil 3,3-dimetilaminoacrilato (83,2 g; 0,581 mol) y trietilamina (96 ml; 0,686 mol) en tetrahidrofurano (450 ml). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 15 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. Fue agregado acetato de etilo (750 ml) para disolver el residuo. La mezcla se lavó consecutivamente con cloruro de amonio acuoso (400 ml), carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (200

ml) y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar una substancia objeto en bruto (206,50 g) como un aceite castaño.

Etapa 3

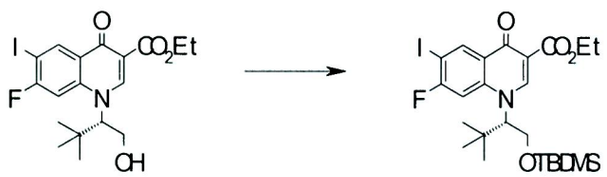


El producto en bruto (206,50 g) que fue obtenido en la Etapa 2 se disolvió en tetrahidrofurano (800 ml), y se agregó hidrocloruro de (S)-(+)-terc-leucinol (81,10 g; 0,53 mol) y trietilamina (74 ml, 0,53 mol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 50 min. Después de la filtración de la mezcla de reacción, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (1000 ml). Se agregó carbonato de potasio (146,0 g; 1,06 mol) y la mezcla fue agitada con calentamiento a 90°C por 3 hrs. Con enfriamiento con hielo, se agregó agua (700 ml) a la mezcla de reacción y el precipitado fue recolectado por filtración y lavado con agua. El sólido recolectado por filtración se suspendido en 30% etanol acuoso (1000 ml) y fue recolectado por filtración. Este funcionamiento fue repetido con una mezcla de hexano:dietil éter=1:1. El filtrado fue secado al vacío para dar un producto objeto (184,74 g, rendimiento 76%) como un sólido

blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,968(9H; s); 1,27 (3H; t); 3,96-3,98 (2H; m); 4,18-4,27 (2H; m); 4,80 (1H; t; J=7,0Hz); 5,05 (1H; br); 8,22(1H; d; J=11,2Hz); 8,60 (1H; s); 8,61 (1H, d; J=7,2Hz).

Etapa 4

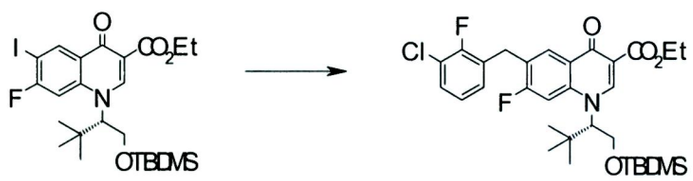


El compuesto (150,00 g; 0,33 mol) que fue obtenido en la Etapa 3 se disolvió en dimetilformamida (600 ml), e imidazol (28,80 g; 0,42 mol) y se agregó cloruro de terc-butildimetilsililo (28,80 g; 0,42 mol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 6 hrs. Se agregó agua (1200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (800 ml). La capa orgánica fue lavada 3 veces con agua, y luego con solución salina saturada y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:4 a 1:2) para dar un producto objeto (164,30 g, rendimiento 88%) como una forma amorfa blanca.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,08 (3H; s); 0,00 (3H; s); 0,67(9H; s); 1,06(9H;s); 1,41(3H; t; J=7,1Hz); 4,05-4,18(2H;

m); 4,36-4,43 (3H; m); 7,32(1H; d; J=10,3Hz); 8,65 (1H; s); 8,95(1H; d; J=7,4Hz).

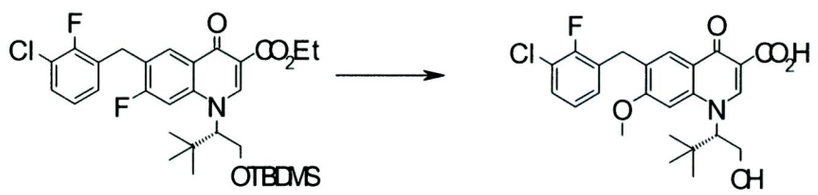
Etapa 5



El compuesto (75,0 g; 0,13 mol) que fue obtenido en la Etapa 4 se disolvió en tetrahidrofurano (580 ml). Bajo una corriente de argón, bis(dibencilidenacetona)paladio(0)(2,99 g; 5,20 mmol) y se agregó tri(2-furil)fosfina (2,41 g; 10,38 mmol), y una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (0,17 mol) en tetrahidrofurano se agregó por gotas a 60°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue calentada bajo reflujo por 2 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó acetato de etilo (75 ml) y solución de cloruro de amonio acuosa saturada (38 ml) a la solución de reacción. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 30 min. y se dividió. La capa orgánica fue lavada dos veces con agua (75 ml) y luego con solución salina saturada (200 ml), y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo obtenido fue purificado por la cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:2 a 1:1) para dar un producto objeto (66,80 g; rendimiento 73%) como una forma amorfa castaña.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: -0,10 (3H; s); -0,01(3H; s); 0,64 (9H; s); 1,06 (9H; s); 1,40 (3H; t; J=7,1Hz); 4,04-4,15 (4H; m); 4,35-4,46(3H; m); 6,95-7,03(2H; m); 7,24-7,31 (2H; m); 8,38 (1H; d; J=8,8Hz); 8,66(1H; s).

Etapa 6



El compuesto (2,41 g; 4,07 mmol) que fue obtenido en la Etapa 5 se disolvió en metanol (20 ml), y 28% de metóxido de sodio en metanol (8,4 ml; 40,70 mmol) y se agregó agua (0,15 ml; 8,14 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 18 hrs. Se agregó agua (1,4 ml) a la solución de reacción y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 1,5 hrs y se filtró con Celite. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y se agregó agua (25 ml) y 2N ácido clorhídrico (20 ml) al residuo. La mezcla fue agitada por 5 min y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue sonificado con hexano (20 ml) y el hexano fue separado por decantación. Ésto fue repetido tres veces. Se agregó el dietil éter (30 ml) al residuo y la mezcla fue sonificada. El sólido fue

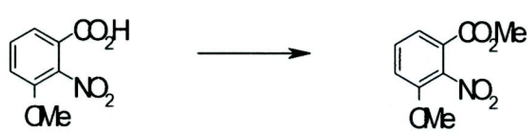
recolectado por filtración y el sólido obtenido se disolvió calentando en acetato de etilo (15 ml). El hexano (15 ml) se agregó y la recristalización produjo un producto objeto (1,21 g, rendimiento 64%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,99 (9H; s); 3,99-4,11 (7H; m); 5,11-5,20 (2H; m); 7,19-7,25 (2H; m); 7,49-7,52 (2H; m); 8,03 (1H; s); 8,78(1H; s); 15,39(1H; s),

EM(ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-37

Etapa 1



El ácido 3-metoxi-2-nitrobenzoico (20,00 g; 0,10 mol) se disolvió en dimetilformamida (100 ml), y carbonato de potasio (28,10 g; 0,20 mol) y se agregó ioduro de metilo (7,60 ml; 0,12 mol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 1 hr. La mezcla de reacción fue agregada al agua (300 ml) y la mezcla fue agitada. El precipitado fue recolectado por filtración, fue lavado con agua (200 ml) y fue secado al vacío para dar una substancia objeto en bruto (23,90 g) como un sólido blanco.

Etapa 2



El producto en bruto (23,90 g) que fue obtenido en la Etapa 1 se suspendió en una mezcla de tetrahidrofurano (150 ml) y se agregó metanol (50 ml), y 5% paladio-carbono (húmedo)(2,30 g). La mezcla fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente por 19,5 hrs. Se agregó acetato de etilo (200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró con Celite. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el agua fue separada azeotrópicamente con tolueno para dar una substancia objeto en bruto (18,80 g) como un aceite castaño.

Etapa 3



El producto en bruto (18,80 g) que fue obtenido en la Etapa 2 se disolvió en dimetilformamida (200 ml), y se agregó N-bromosuccinimida (17,98 g; 0,10 mol) por porciones a 5°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada a la misma temperatura por 30 min. La mezcla de reacción fue vertida en el agua (500 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua (300 ml), carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo

fue purificado por cromatografía de gel de sílice (cloroformo) para dar un producto objeto (25,11 g, rendimiento 95%) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 3,86 (6H; s); 6,02 (2H; brs); 6,90 (1H; s); 7,60 (1H; s).

Etapa 4



El compuesto (25,11 g; 96,54 mmol) que fue obtenido en la Etapa 3 se suspendió en agua (50 ml) y se agregó ácido clorhídrico conc. (25 ml). Una solución acuosa (100 ml) de nitrito de sodio (7,33 g; 106,22 mmol) se agregó por gotas a 5°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada a la misma temperatura por 5 min. Esta solución de reacción se agregó por gotas a una solución de cloruro de cobre(I) (9,55 g; 96,47 mmol) en ácido clorhídrico conc. (75 ml) a la temperatura ambiente. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 13 hrs. El agua (200 ml) se agregó a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua (400 ml) y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar un producto objeto (15,18 g,

rendimiento 56%) como un sólido anaranjado.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 3,92 (3H; s); 3,93 (3H; s); 7,16 (1H; d; J=2,1Hz); 7,49 (1H; d; J=2,2Hz).

Etapa 5

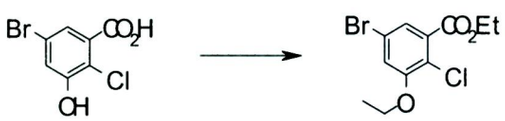


El compuesto (74,80 g; 0,27 mol) que fue obtenido en la Etapa 4 se disolvió en diclorometano (300 ml) y se agregó 1M solución de tribromuro de boro/diclorometano (700 ml, 0.70 mol) por gotas a menos de 10°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 1,5 hrs. La mezcla de reacción se agregó al agua helada (1500 ml) y el sólido precipitado fue recolectado por filtración. El filtrado fue dividido, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas y se concentraron bajo presión reducida. El sólido recolectado por filtración y el residuo se disolvió en dietil éter (1000 ml) y 1N solución de hidróxido de sodio acuosa (1000 ml) se agregó al extracto. La mezcla fue dividida y se agregó 2N ácido clorhídrico (500 ml) a la capa acuosa. La mezcla fue agitada y se extrajo con acetato de etilo (800 ml). La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, fue secada sobre sulfato de sodio, fue filtrada, y se concentró bajo presión reducida

para dar un producto objeto (63,83 g, rendimiento 95%) como un sólido beige.

^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 7,23(1H; d; J=2,4Hz); 7,28 (1H; d; J=2,4Hz); 10,99(1H; s); 13,55 (1H; brs).

Etapa 6



El compuesto (63,83 g; 0,25 mol) que fue obtenido en la Etapa 5 se disolvió en dimetilformamida (400 ml), y carbonato de potasio (87,70 g; 0,64 mol) y se agregó ioduro de etilo (81,20 ml; 1,02 mol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 3 hrs, se agregó cloruro de amonio acuoso saturado (600 ml) y acetato de etilo (400 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla fue dividida y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (400 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas y se lavaron consecutivamente con solución salina (3 veces) y solución salina saturada, fue secada sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un producto objeto (76,38 g, rendimiento 98%) como un sólido castaño.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 1,39 (3H; t; J=7,2Hz); 1,48 (3H; t); 4,11(2H; q); 4,38 (2H; q; J=7,2Hz); 7,12 (1H; d; J=2,0Hz); 7,42 (1H; d; J=2,0Hz).

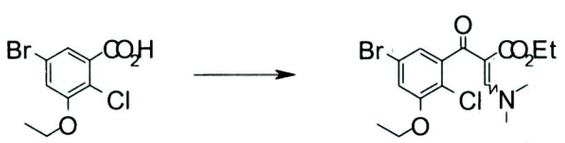
Etapa 7



El compuesto (76,38 g, 0,25 mol) que fue obtenido en la Etapa 6 se disolvió en etanol (250 ml), y se agregó 8N solución de hidróxido de sodio acuosa (62,00 ml; 0,50 mol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 30 min. Se agregó 2N ácido clorhídrico (250 ml) a la solución de reacción con enfriamiento con hielo y la mezcla fue agitada, y se extrajo dos veces con acetato de etilo (350 ml). La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar un producto objeto (68,79 g; rendimiento 99%) como un sólido castaño pálido.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: 1,50 (3H; t; J=6,8Hz); 4,12 (2H; q; J=6,8Hz); 7,19 (1H; d; J=2,4Hz); 7,65(1H; d; J=2,4Hz).

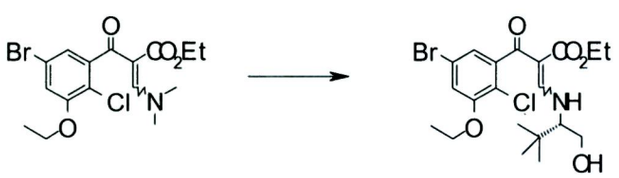
Etapa 8



El compuesto (85,17 g; 0,31 mol) que fue obtenido en la Etapa 7 se disolvió en tolueno (450 ml), y cloruro de tionilo (44,40 ml; 0,61 mol) y se agregó dimetilformamida (cantidad catalizadora). La mezcla fue agitada a 90°C por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de

reacción se concentró bajo presión reducida. Después que el residuo se disolvió en el tolueno, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Ésto fue repetido dos veces más. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (250 ml) y la solución obtenida se agregó por gotas a una solución de etil 3,3-dimetilaminoacrilato (43,60 g; 0,31 mol) y trietilamina (50,90 ml; 0,37 mol) en tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 15 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó agua (300 ml) y acetato del etilo (500 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua (300 ml) y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar una substancia objeto en bruto (124,80 g) como un aceite castaño.

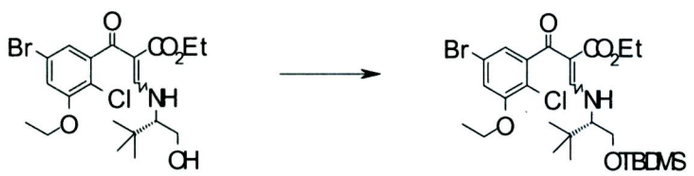
Etapa 9



El producto en bruto (124,80 g) que fue obtenido en la Etapa 8 se disolvió en tetrahidrofurano (500 ml), y hidrocluro de (S)-(+)-terc-leucinol (46,80 g; 0,31 mol) y se agregó trietilamina (42,50 ml; 0,31 mol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 40 min. Después de la

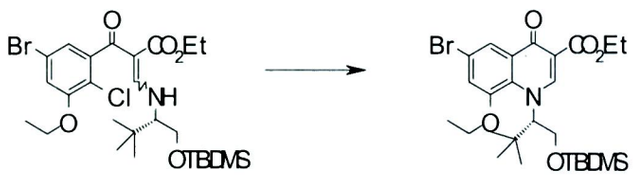
filtración de la mezcla de reacción, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (800 ml), se lavó dos veces con agua, y luego con solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar una substancia objeto en bruto (131,30 g) como un aceite castaño.

Etapa 10



El producto en bruto (131,30 g) que fue obtenido en la Etapa 9 se disolvió en dimetilformamida (400 ml), e imidazol (27,00 g; 0,40 mol) y se agregó cloruro de terc-butildimetilsililo (41,30 g; 0,27 mol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 14 hrs. Se agregó agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica fue lavada tres veces con agua y luego con solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar una substancia objeto en bruto (159,80 g) como un aceite castaño.

Etapa 11

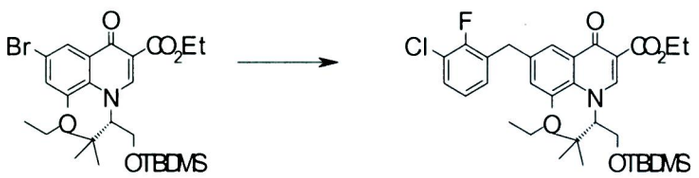


El producto en bruto (159,80 g) que fue obtenido en la Etapa 10 se disolvió en tolueno (1100 ml), y se agregó hidruro de sodio (15,80 g; 0,40 mol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 100°C por 14 hrs. Se agregó 1N de ácido clorhídrico (400 ml) a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo y la mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en dimetilformamida (500 ml). El carbonato de potasio (42,10 g, 0,31 mol) y se agregó ioduro de etilo (24,40 ml; 0,31 mol) y la mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 1,5 hrs. Una solución de cloruro de amonio acuosa saturada (400 ml) se agregó a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla fue agitada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua, dos veces con solución salina y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:4 a 2:3) para dar un

producto objeto (76,50 g; rendimiento 45%) como un aceite castaño.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: -0,05 (3H; s); 0,01 (3H; s); 0,73 (9H; s); 0,98 (9H; s); 1,40(3H; t); 1,53-1,59 (3H; m); 4,10-4,24 (4H; m); 4,34-4,44(2H;m); 6,10-6,14(1H; m); 7,22 (1H; s); 8,32 (1H; t; J=2,4Hz); 8,70 (1H; s).

Etapa 12

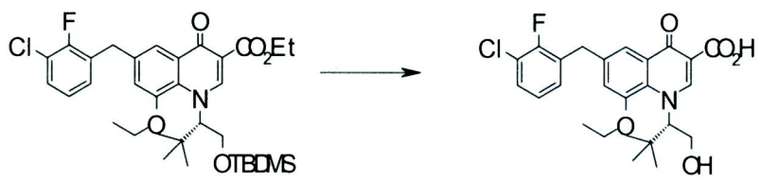


El compuesto (76,50 g; 0,14 mol) que fue obtenido en la Etapa 11 se disolvió en tetrahidrofurano (500 ml), y bajo una corriente de argón, se agregó bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (3,17 g; 5;51 mmol) y tri(2-furil)fosfina (2,56 g; 11,03 mmol). Una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (0,28 mol) en tetrahidrofurano se agregó por gotas a 60°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue calentada bajo reflujo por 2,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de cloruro de amonio acuosa saturada (600 ml) se agregó a la solución de reacción. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 1 hr y se filtró con Celite. Después que la mezcla fue dividida, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica, por otra parte, fue concentrada bajo presión reducida, y el

residuo se disolvió en acetato de etilo. Todas las capas de acetato de etilo fueron combinadas y se lavaron consecutivamente con 1N ácido clorhídrico y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilformamida (400 ml) y carbonato de potasio (19,00 g; 0,14 mol) y se agregó ioduro de etilo (11,00 ml, 0,14 mol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 1,5 hrs. Se agregó una solución de cloruro de amonio acuosa saturada (400 ml) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo, y la mezcla fue agitada y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica fue lavada con agua, solución salina (dos veces) y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo era purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:2 a 1:1) para dar un producto objeto (72,10 g, rendimiento 85%) como un aceite castaño.

^{1}H RMN($CDCl_3$ 400MHz) (δ) ppm: -0,07 (3H; s); 0,00 (3H; s); 0,70 (9H; s); 1,24 (9H; s); 1,39 (3H; t; J=7,2Hz); 1,51-1,54 (3H; m); 4,05 (2H; s); 4,07-4,19 (4H; m); 4,33-4,45(2H; m); 6,12-6,15 (1H; m); 6,99-7,02 (2H; m), 7,04-7,09 (1H; m); 7,19-7,.25 (1H; m); 8,06 (1H; d; J=2,4Hz); 8,69 (1H; s).

Etapa 13



El compuesto (65,80 g; 0,11 mol) que fue obtenido en la Etapa 12 se disolvió en etanol (200 ml) y se agregó 1N solución de hidróxido de sodio acuosa (640 ml, 0,64 mol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 2 hrs. Se agregó 2N ácido clorhídrico (350 ml) a la solución de reacción con enfriamiento con hielo y la mezcla fue agitada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada consecutivamente con agua y solución salina saturada, y fue secada sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y se agregó dietil éter (500 ml) el residuo. La mezcla fue sonificada y el sólido obtenido fue recolectado por filtración. El sólido se agregó al acetato de etilo (250 ml) y se disolvió con calentamiento. Se agregó hexano (50 ml) y el sólido precipitado fue recolectado por filtración, fue secado al vacío para dar un producto objeto (41,10 g; rendimiento 81%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,93 (9H; s); 1,49 (3H; t; J=6,9Hz); 4,00 (2H; t; J=6,4Hz); 4,20 (2H; s); 4,22-4,33 (2H; m); 5,12 (1H; t); 6,36 (1H; t; J=6,8Hz); 7,21 (1H; m); 7,39-7,48 (2H; m); 7,54 (1H; s); 7,79 (1H; s); 8,79 (1H; s); 15,04 (1H; s).

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplos 1-3 - 1-102, 2-1 - 2-8, 3-1 - 3-86, 4-1 - 4-54

De la misma manera como en los Ejemplos 1-1 y 1-2 y los Ejemplos indicado precedentemente, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 1-3 - 1-102, 2-1 - 2-8, 3-1 - 3-86 y 4-1 - 4-54. Las estructuras químicas de los mismos se ilustran en las Tablas 1, 2, 3 y 4.

Ejemplos experimentales

A continuación se explican métodos de evaluación de la actividad inhibitoria de integrasa de VIH del compuesto de la presente invención.

(i) Construcción de sistema de expresión de gen de integrasa recombinante

La fenilalanina número 185 del gen de longitud completa de integrasa de VIH ("J. Virol.", 67, 425-437 (1993)) se sustituyó por histidina y se insertó en sitios de restricción de enzima NdeI y XhoI del plásmido pET21a(+) (Novagen), con lo cual se construyó un vector de expresión de integrasa pET21a-IN-F185H.

(ii) Producción y purificación de proteína integrasa

El recombinante Escherichia coli BL21(DE3) transformado con el plásmido pET21a-IN-F185H que se obtuvo en (i) fue cultivado con agitación a 30°C en un medio líquido que contiene ampicilina. Cuando el cultuivo alcanzó la fase de crecimiento logarítmica, fue agregado isopropil-β-D-tiogalactopiranosida para promover la expresión de gen de integrasa. El cultivo se continuó por 3 hrs para promover la acumulación de proteína de integrasa. El E. coli recombinante fue recolectado en nódulos por la separación centrífuga y fue conservado a -80°C.

El E. coli se suspendió en solución amortiguadora de Lysis (20 mm HEPES (pH 7,5), 5 mM DTT, 10 mM CHAPS, 10%

glicerol) conteniendo 1M cloruro de sodio y fue sometido a presurización y despresurización repetida para ruptura, y a separación centrífuga a 4°C, 40.000×g, 60 min para recuperar un fragmento soluble en agua (sobrenadante). Esto se diluyó 10 veces con solución amortiguadora de Lysis sin cloruro de sodio, se mezcló con "SP-Sepharose" (Pharmacia Corporation) y se agitó a 4°C por 60 min para permitir adsorción de proteína de integrasa en la resina. La resina se lavó con solución amortiguadora Lysis que contiene 100 mM de cloruro de sodio y la proteína de integrasa fue eluía con solución amortiguadora de Lysis que contiene 1M de cloruro de sodio.

La solución de proteína integrasa eluída se aplicó a una columna "Superdex 75" (Pharmacia Corporation) para la filtración por gel. La proteína fue eluída con solución amortiguadora de Lysis que contiene 1M cloruro de sodio.

Las fracciones obtenidas de la proteína de integrasa fueron recolectadas y conservadas en -80°C.

(iii) Preparación de solución de ADN

El ADN siguiente sintetizado por Greiner se disolvió en solución amortiguadora TE (10 mM Tris-ácido clorhídrico (pH 8,0), 1 mM EDTA) y se mezcló con el donador de ADN, AND objetivo, cada hebra complementaria (las hebras + y -) a 1 µM. La mezcla fue calentada a 95°C por 5 min, 80°C por 10 min, 70°C por 10 min, 60°C por 10 min, 50°C por 10 min y 40°C por 10 min y fue conservada a 25°C para dar un ADN de doble

hebra que se usó para la prueba.

ADN donador (hebra - que tiene biotina enlazada en el término 5')

Hebra de donador +: 5'-Biotina-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CA-3' (SEQ ID NO:1)

Hebra de donador -: 5'-ACTO GCT AGA GAT TTT CCA CAC TGA CTA AAA G-3' (SEQ ID NO:2)

ADN objetivo (+, hebras - que poseen digoxigenina agregada en el término 3')

Hebra + objetivo: 5'-TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3' (SEQ ID NO:3)

Hebra - objetivo: 5'-AGT GAA TTA GCC CTT GGT CA-Dig-3' (SEQ ID NO:4)

(iv) Determinación de la actividad inhibitoria de enzima (integrasa de VIH)

El donador ADN se diluyó con solución amortiguadora de TE a 10 nM, de lo cual 50µl se agregaron a cada una de las hendiduras de la placa de microtítulo recubierta con estreptavidina (Roche) y se permitió que adsorba a 37°C por 60 min. El ADN se lavó con solución amortiguadora de fosfato (Dulbecco PBS, Sanko Junyaku Co., Ltd.) conteniendo 0,1% Tween 20 y solución amortiguadora de fosfato. Entonces, una mezcla de reacción (70 µl) que posee la composición siguiente, una substancia de prueba (10 µl) diluída con la

mezcla de reacción y 100 µg/ml de proteína de integrase (10 µl) se agregaron bien a cada uno y se hizo reaccionar a 37°C por 60 min.

Luego, 50 nM de ADN objetivo (10 µl) se agregaron, se hicieron reaccionar a 37°C por 10 min y se lavaron con solución amortiguadora de fosfato que contiene 0,1% Tween 20 para detener la reacción.

Entonces, 100 mU/ml de peroxidase etiquetada la solución anticuerpo de anti-digoxigenina (Roche, 100 µl) se agregó, y la mezcla se reaccionó a las 37(C para 60 min, seguido por lavado con solución amortiguadora de fosfato que contiene 0,1% de Tween 20.

Un solución de peroxidasa colorida (Bio Rad, 100 µl) se agregó y se permitió reaccionar a la temperatura ambiente por 4 min. La reacción colorida se detuvo agregando 1N ácido sulfúrico (100 µl). La absorbancia a 450 nm fue determinada.

La actividad inhibitoria de integrase de VIH (IC_{50}) del compuesto de la presente invención fue calculada de la proporción de inhibición según la fórmula siguiente. Los resultados se ilustran en Tablas 5, 6 y 7.

Proporción de

inhibición (%) = [1-(Objeto-blanco)/(Control-blanco)]×100

Objeto; absorbancia de la hendidura en la presencia de compuesto de prueba

Control; absorbancia de hendidura en ausencia de compuesto de prueba

Blanco; absorbancia de hendidura en ausencia de compuesto de prueba, en ausencia de proteína de integrasa

Evaluación de actividad antiviral

El efecto del uso combinado del compuesto de la presente invención con los agentes anti-VIH conocidos puede determinarse como se ilustra a continuación.

Por ejemplo, el efecto del la utilización de dos drogas de inhibidor de transcriptasa inversa de nucleósido existente (Zidovudina, Lamivudina, Tenofovir), un inhibidor de transcriptasa inversa que no sea nucleósido (Efavirenz) o un inhibidor de proteasa (Indinavir, Nelfinavir) y una sustancia de prueba A, y lo similar se evalúa en un sistema de infección agudo usando las células CEM-SS infectadas por VIH-1 IIIB por el método de XTT.

Además, se evalúa el efecto de utilización tres drogas como substancia de prueba A, Zidovudina y Lamivudina, o substancia de prueba A, Tenofovir y Lamivudina y lo similar.

Antes de la prueba de uso combinada, es determinado IC_{50} y CC_{50} de cada agente farmacéutico solo. Se evalúa el efecto de uso de dos drogas basadas en la combinación de cinco

405
1107

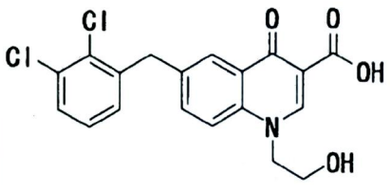
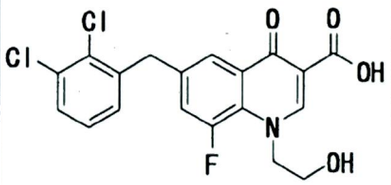
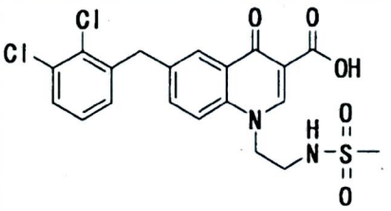
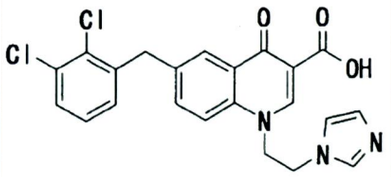
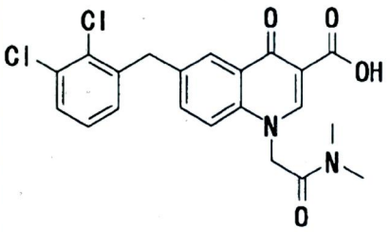
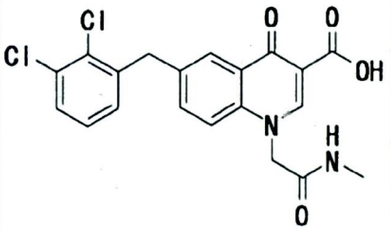
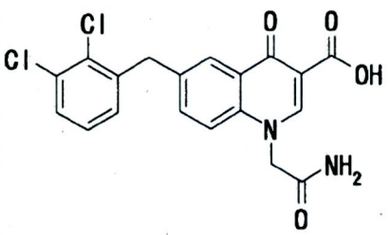
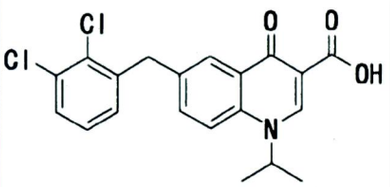
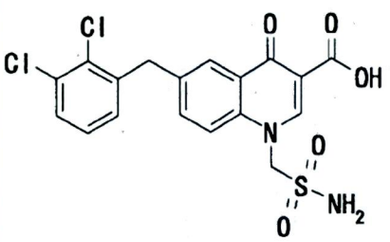
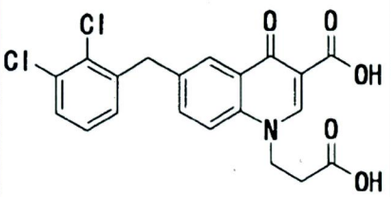
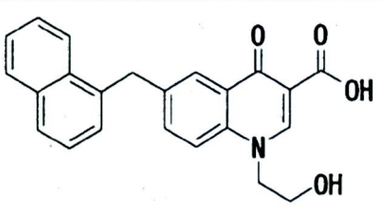
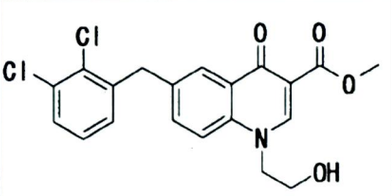
concentraciones de agente farmacéutico A y nueve concentraciones de agente farmacéutico B que hna sido determinadas basadas en los resultados anteriores. Para el uso tres drogas, las elevadas concentraciones de agente farmacéutico B y agente farmacéutico C son mezcladas y las concentraciones obtenidas se combinan con las concentraciones de agente farmacéutico A para la evaluación.

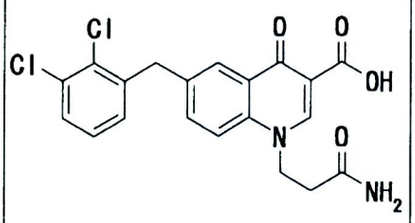
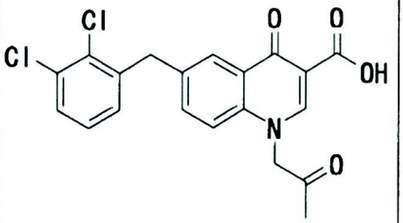
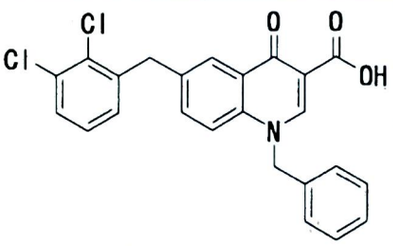
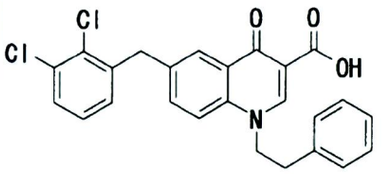
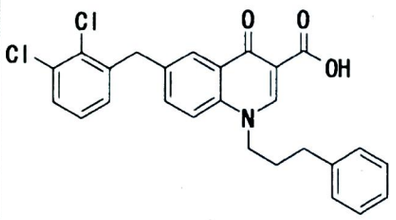
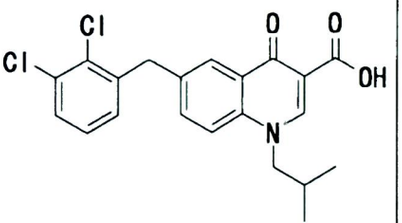
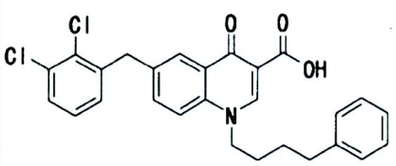
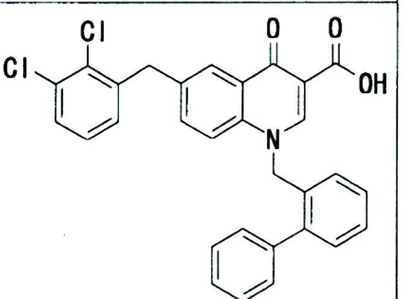
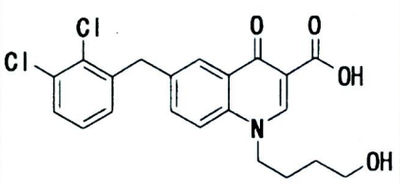
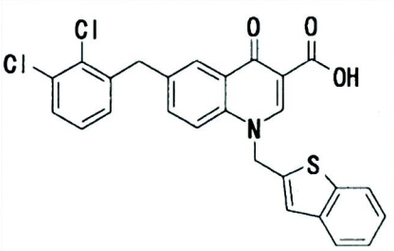
Los datos experimentales de la sustancia de prueba y el agente farmacéutico a ser combinado en el caso de uso único y uso combinado son analizados por los programas de Prichard y Shipman "MacSynergy II" versión 2.01 y "Delta graph" versión 1.5d. Una gráfico tridimensional se crea a un 95% (o 68%, 99%) de nivel de confianza, del por ciento de inhibición a la concentración de cada uno de los agentes farmacéuticos que se obtienen de los experimentos por triplicado combinados y se evalúa el efecto de la utilización combinada basada en los valores numéricos de $\mu M^2\%$ calculados de los mismos. El criterio de evaluación se ilustra a continuación.

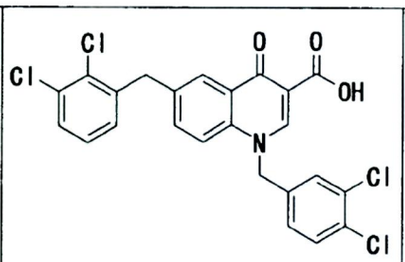
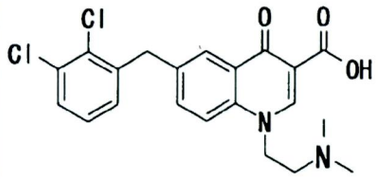
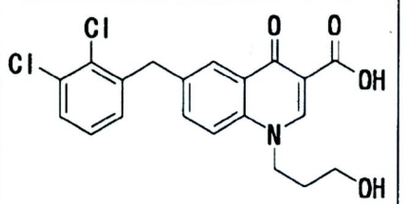
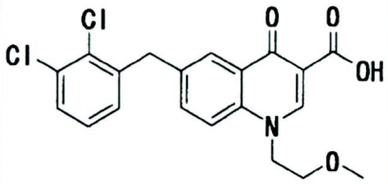
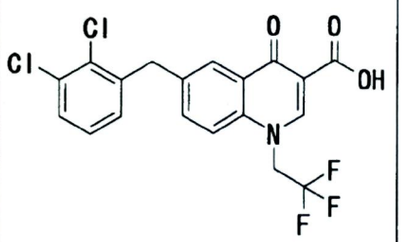
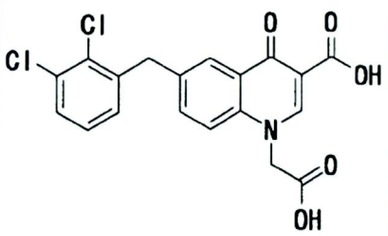
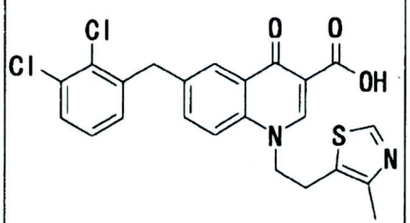
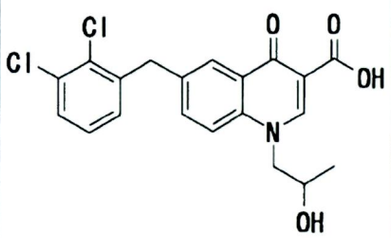
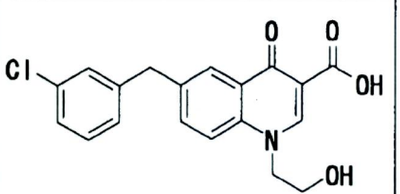
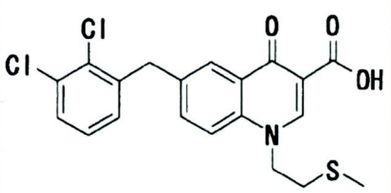
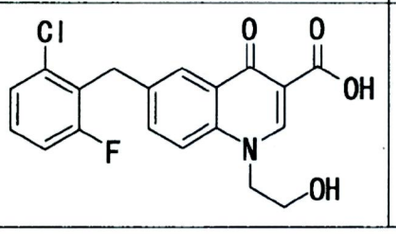
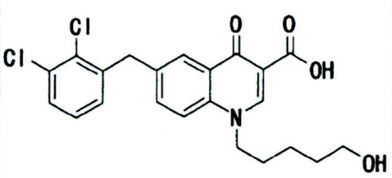
definición de interacción	$\mu M^2\%$
altamente sinérgico	>100
ligeramente sinérgico	+51 a +100
aditivo	+50 a -50
ligeramente antagónico	-51 a -100
muy antagónico	<-100

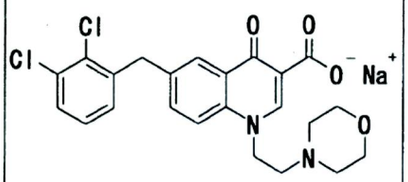
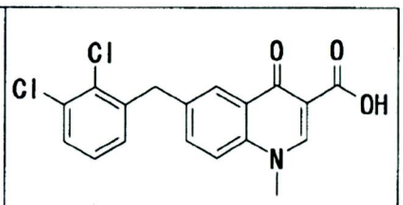
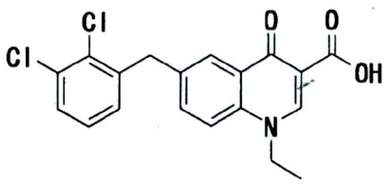
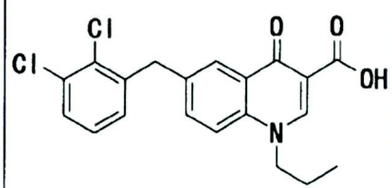
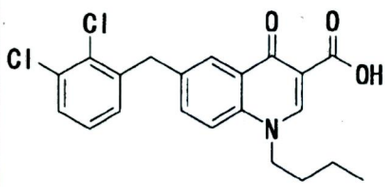
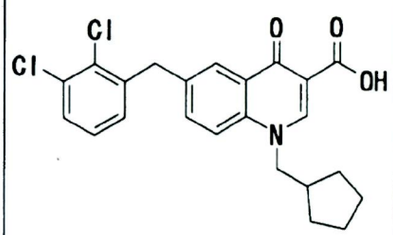
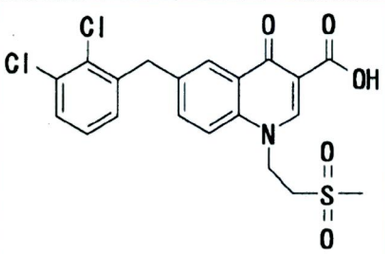
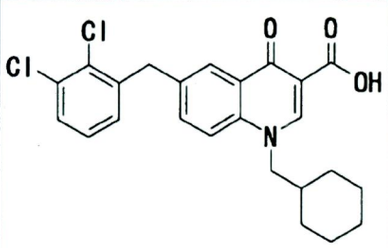
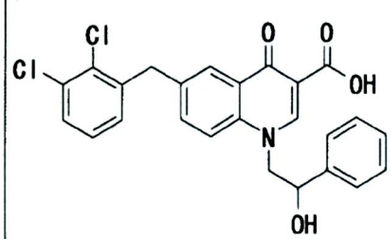
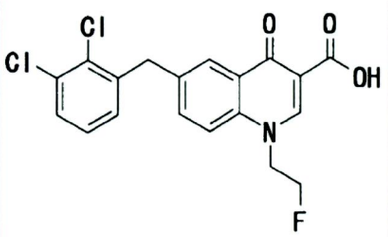
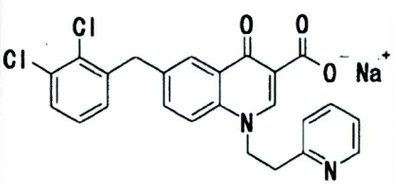
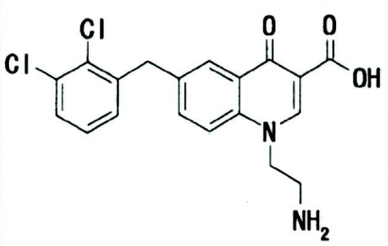
513

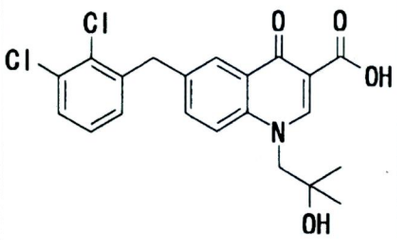
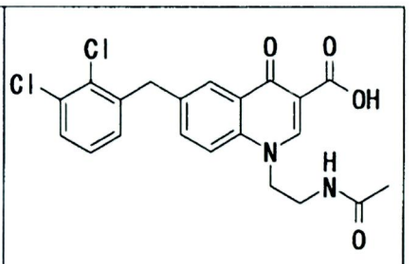
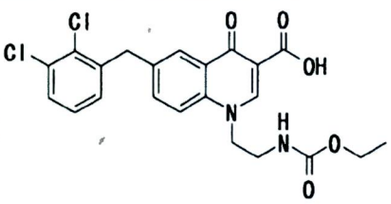
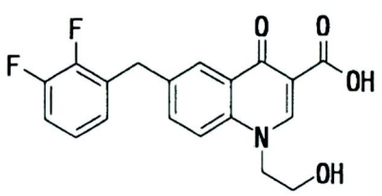
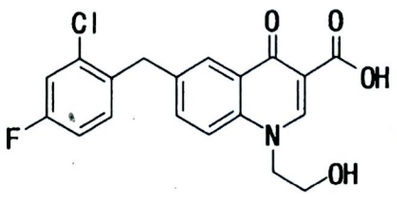
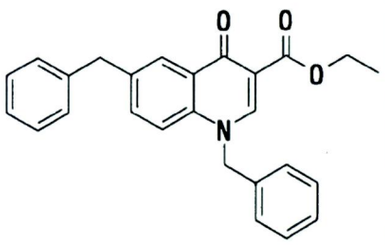
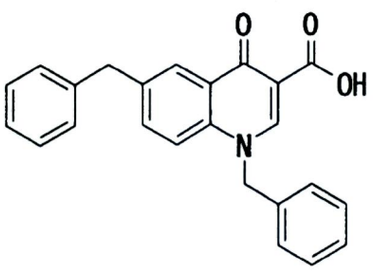
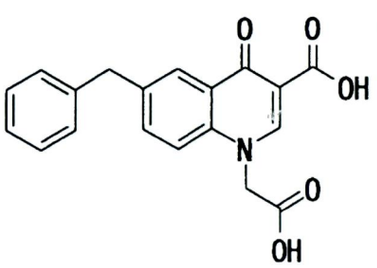
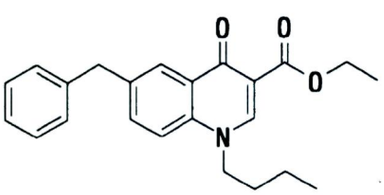
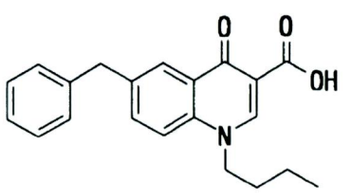
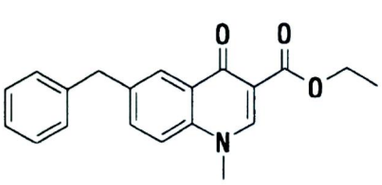
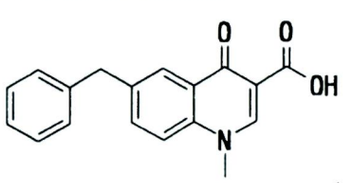
Tabla 1

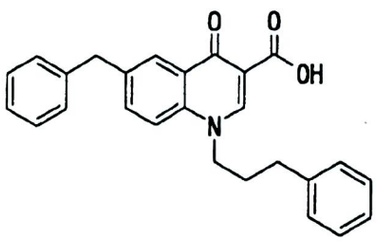
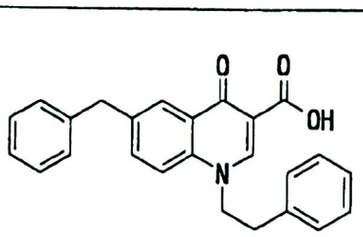
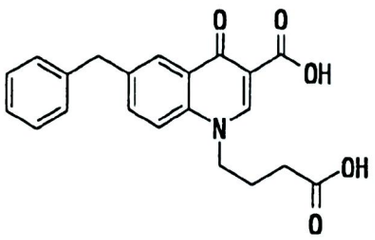
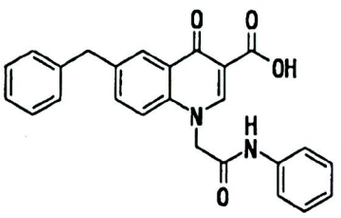
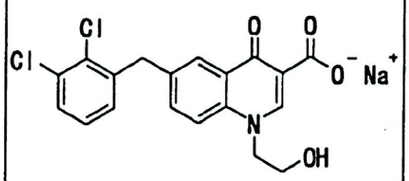
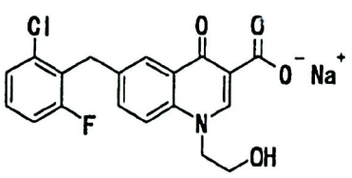
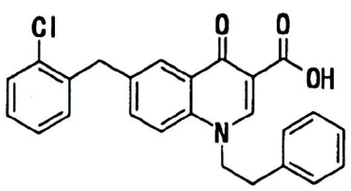
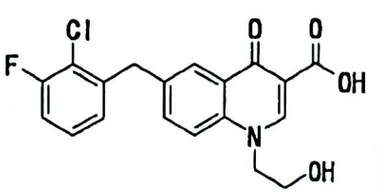
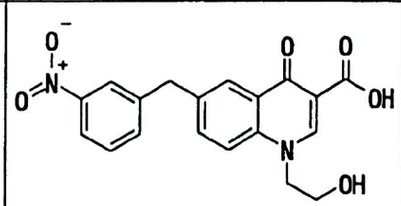
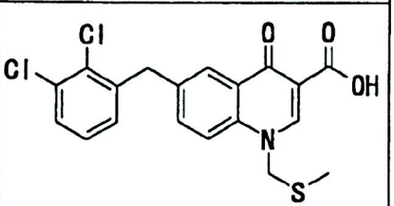
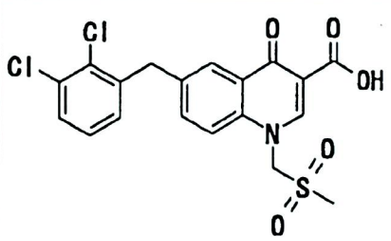
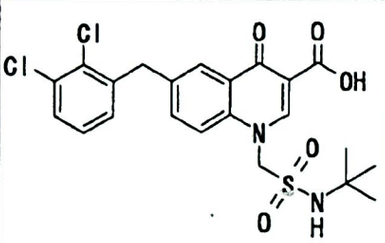
1-1		1-2	
1-3		1-4	
1-5		1-6	
1-7		1-8	
1-9		1-10	
1-11		1-12	

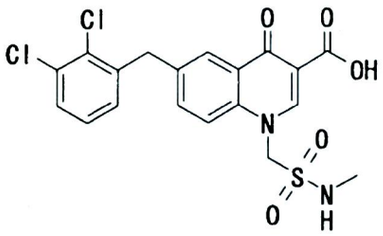
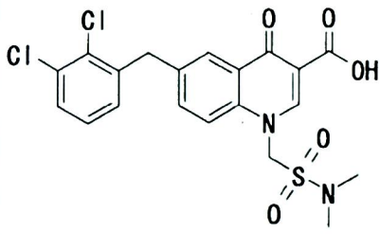
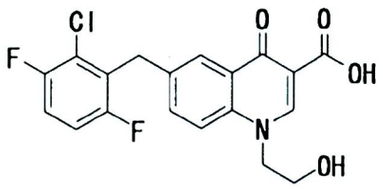
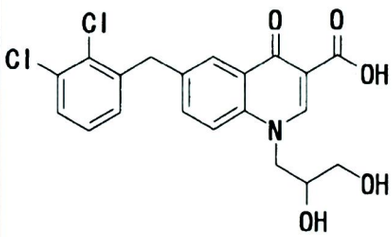
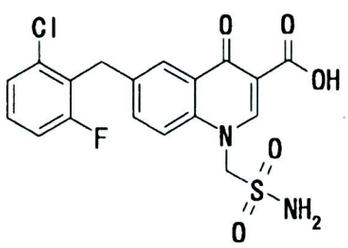
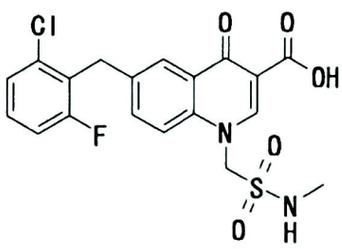
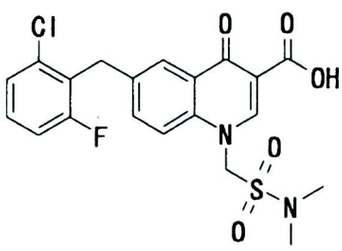
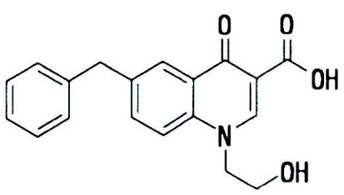
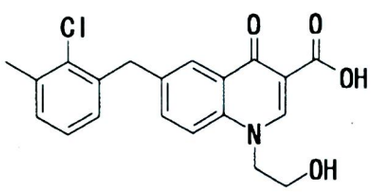
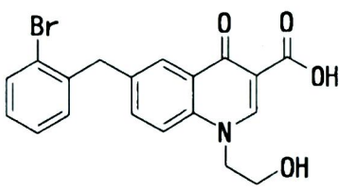
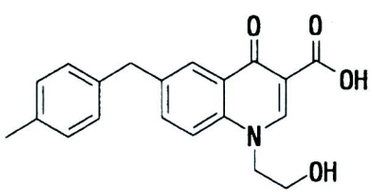
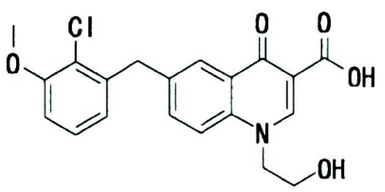
1－13		1－14	
1－15		1－16	
1－17		1－18	
1－19		1－20	
1－21		1－22	

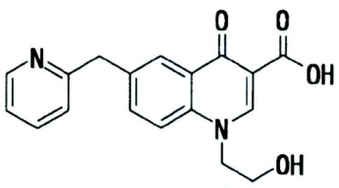
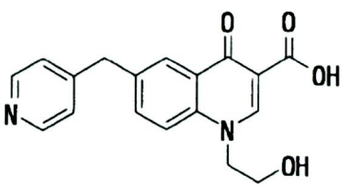
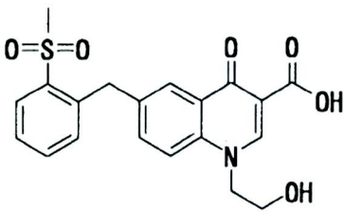
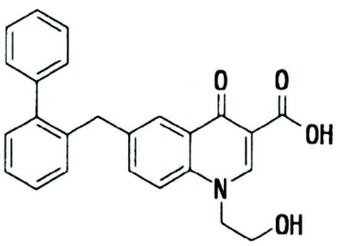
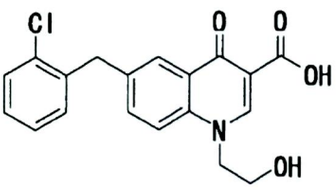
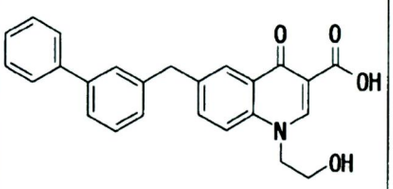
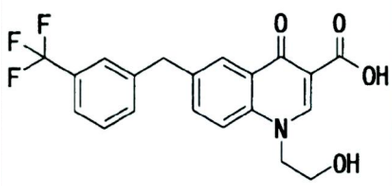
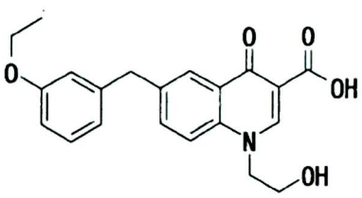
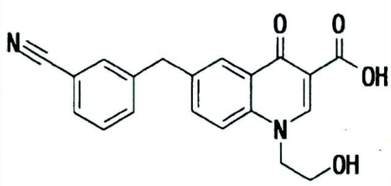
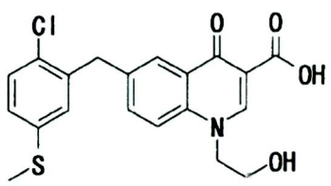
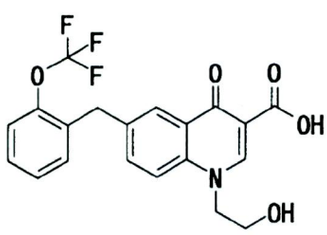
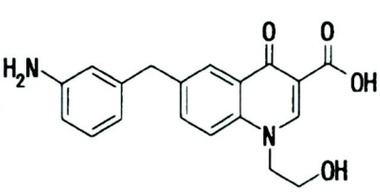
1－23		1－24	
1－25		1－26	
1－27		1－28	
1－29		1－30	
1－31		1－32	
1－33		1－34	

1－35		1－36	
1－37		1－38	
1－39		1－40	
1－41		1－42	
1－43		1－44	
1－45		1－46	

1－47		1－48	
1－49		1－50	
1－51		1－52	
1－53		1－54	
1－55		1－56	
1－57		1－58	

1－59		1－60	
1－61		1－62	
1－63		1－64	
1－65		1－66	
1－67		1－68	
1－69		1－70	

1－71		1－72	
1－73		1－74	
1－75		1－76	
1－77		1－78	
1－79		1－80	
1－81		1－82	

1－83		1－84	
1－85		1－86	
1－87		1－88	
1－89		1－90	
1－91		1－92	
1－93		1－94	

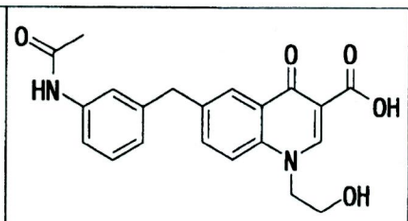
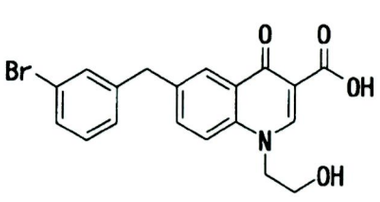
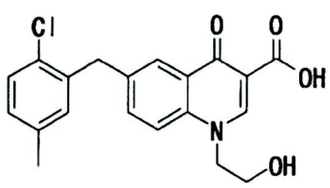
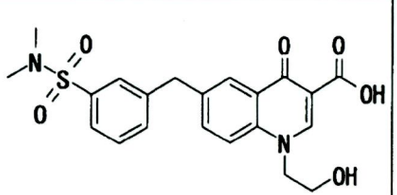
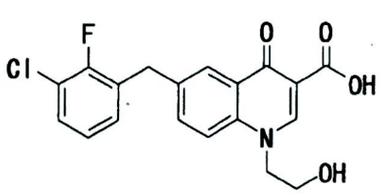
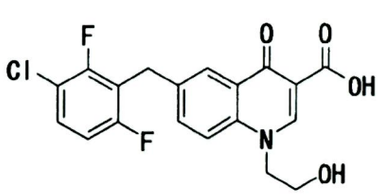
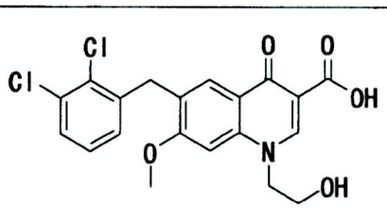
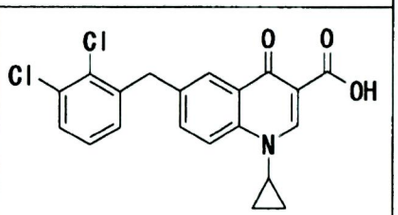
1－95		1－96	
1－97		1－98	
1－99		1－100	
1－101		1－102	

Tabla 2

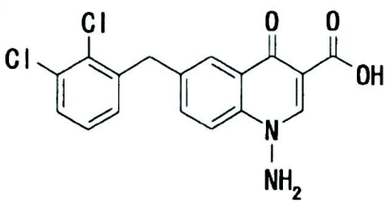
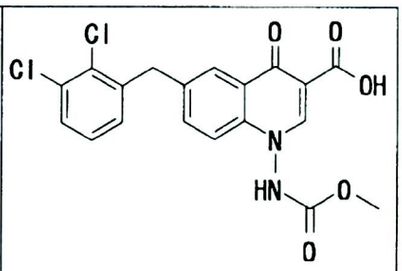
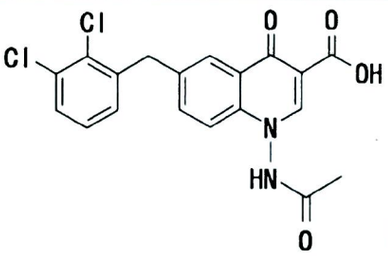
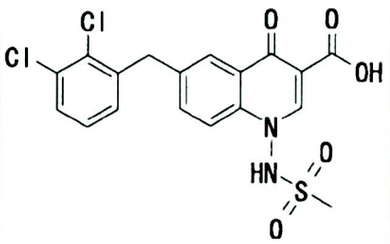
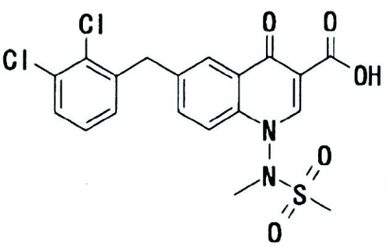
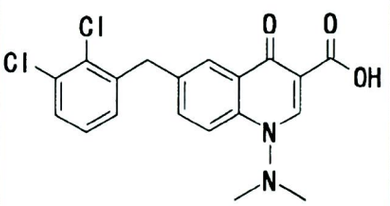
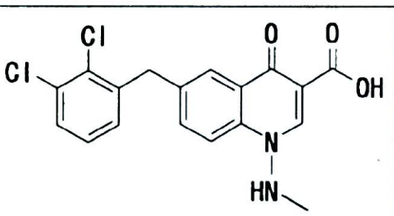
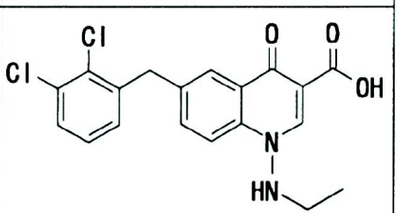
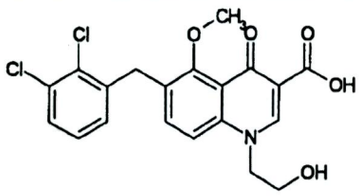
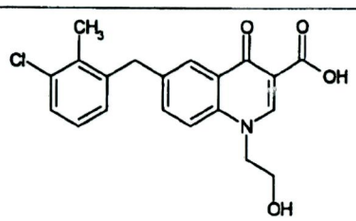
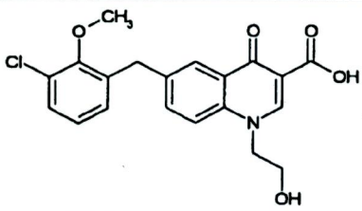
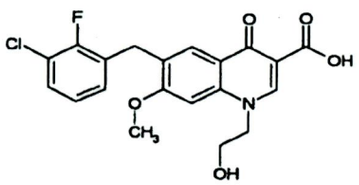
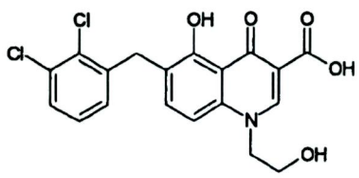
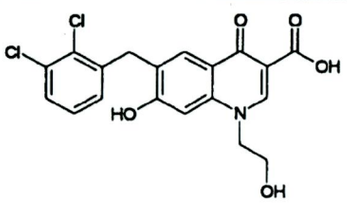
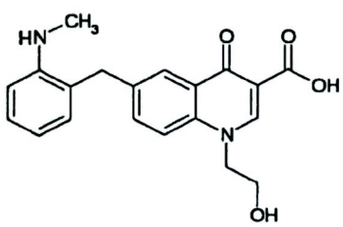
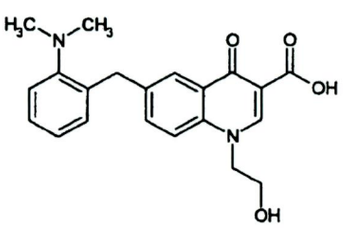
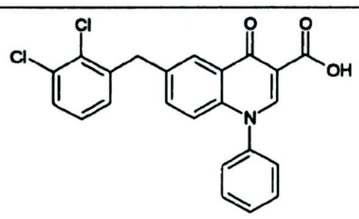
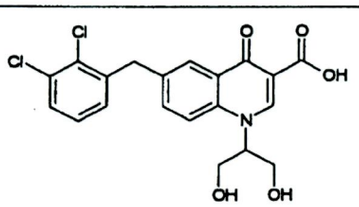
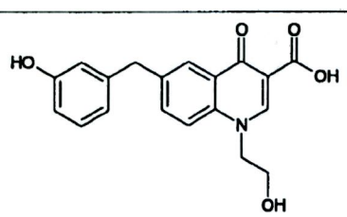
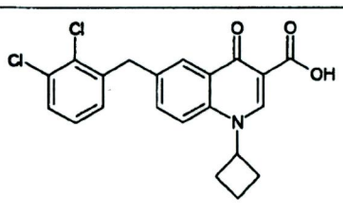
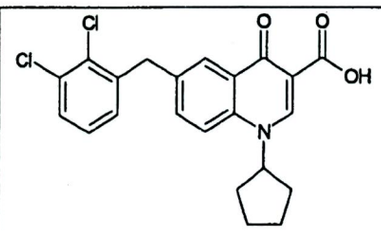
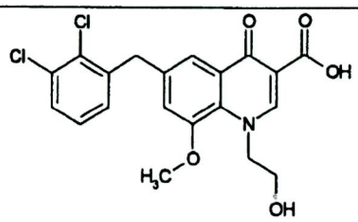
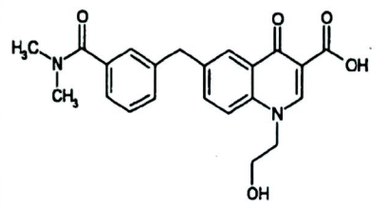
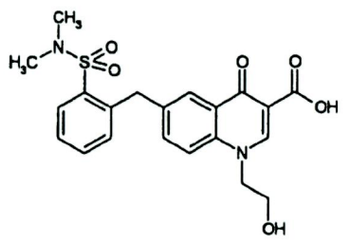
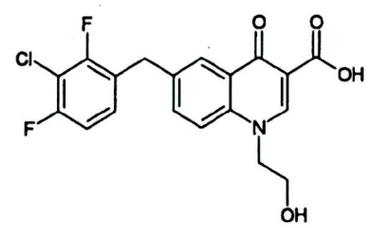
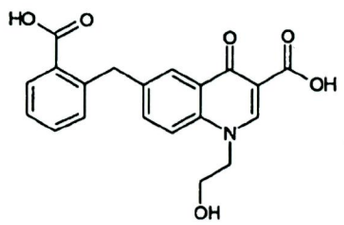
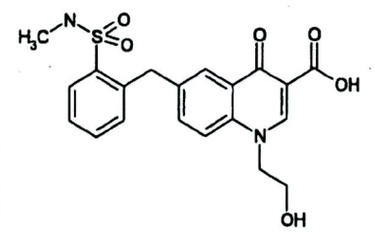
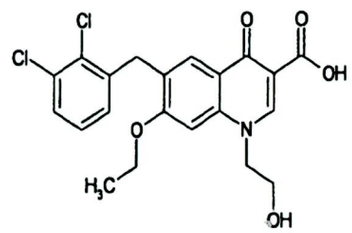
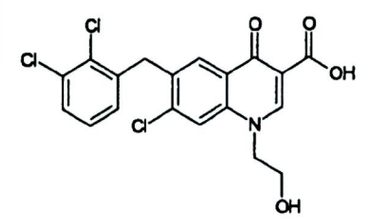
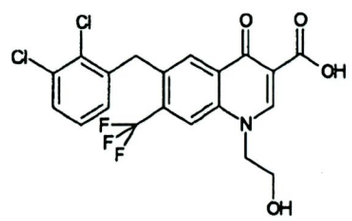
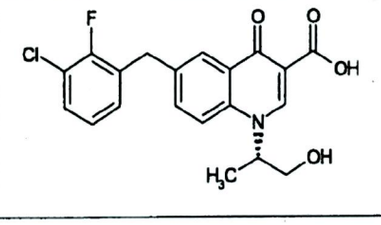
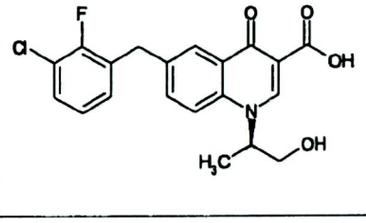
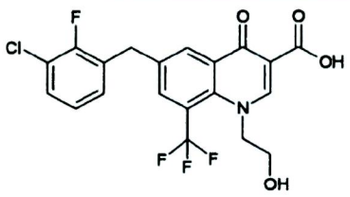
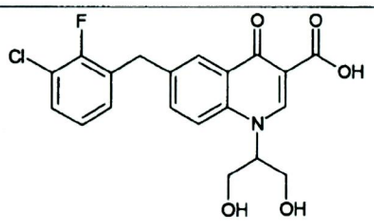
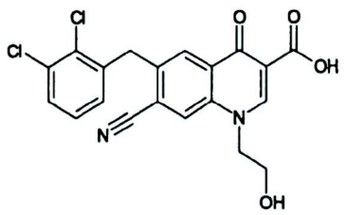
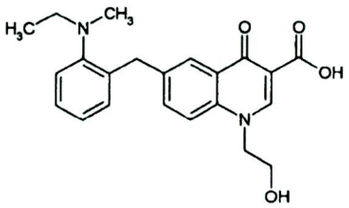
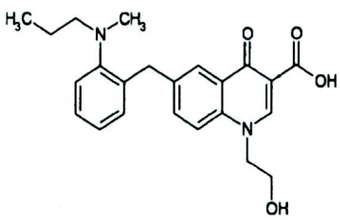
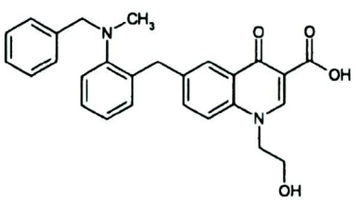
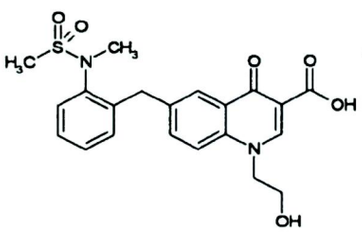
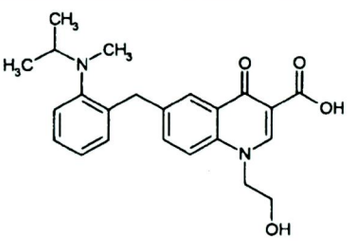
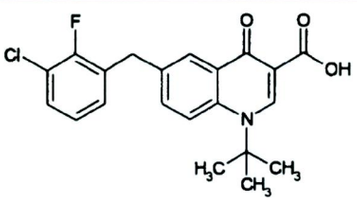
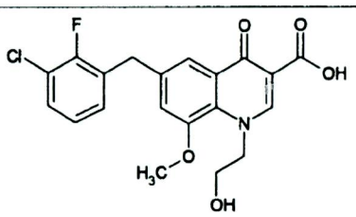
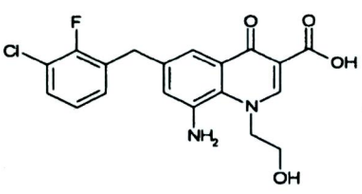
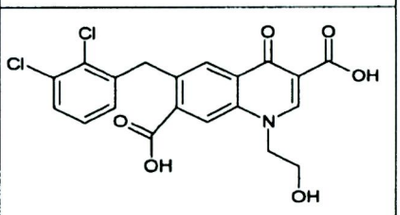
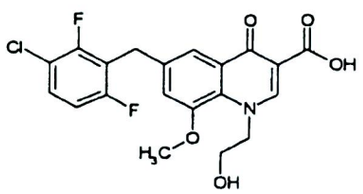
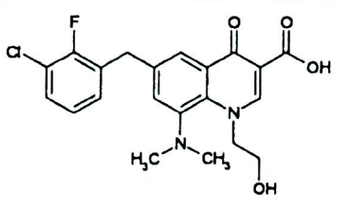
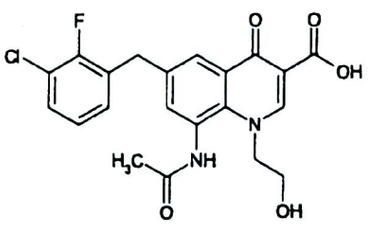
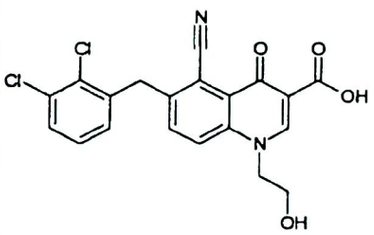
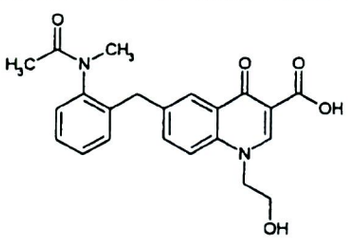
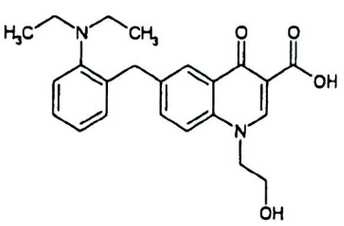
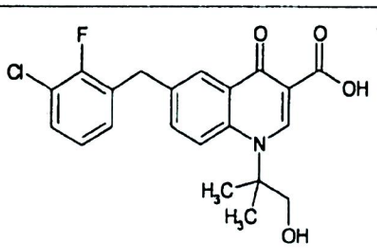
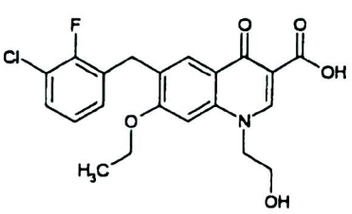
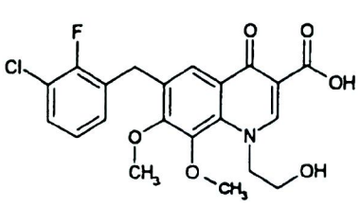
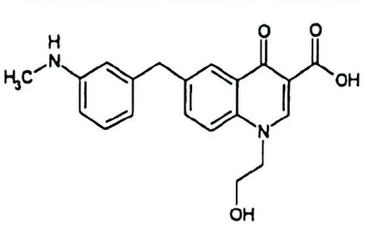
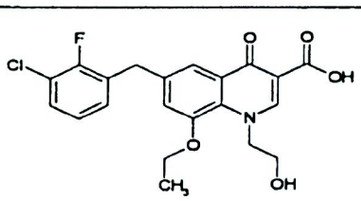
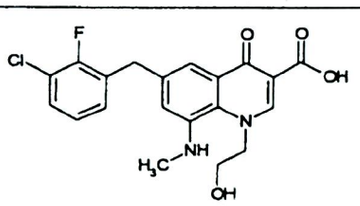
2 – 1		2 – 2	
2 – 3		2 – 4	
2 – 5		2 – 6	
2 – 7		2 – 8	

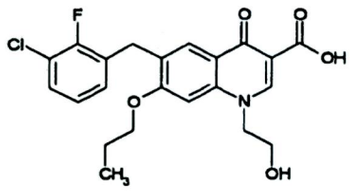
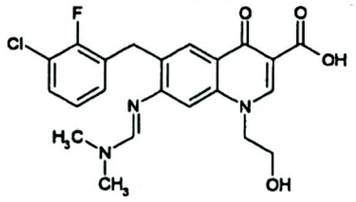
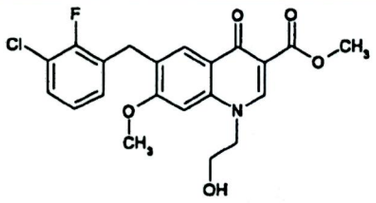
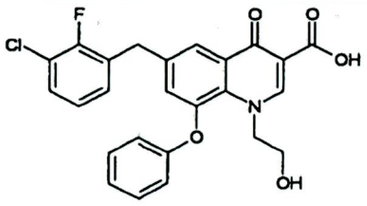
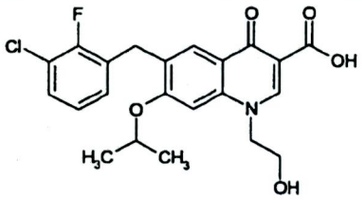
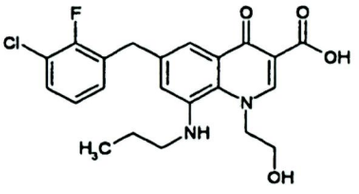
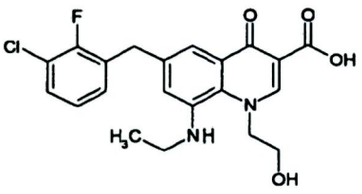
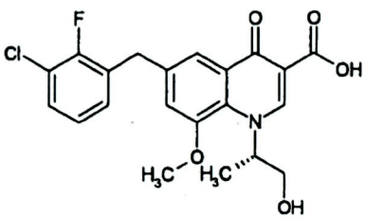
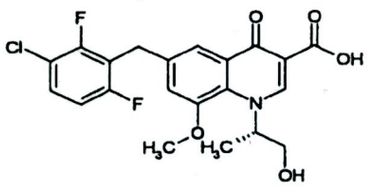
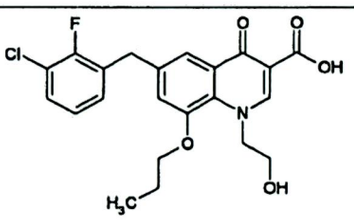
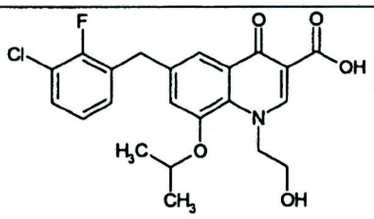
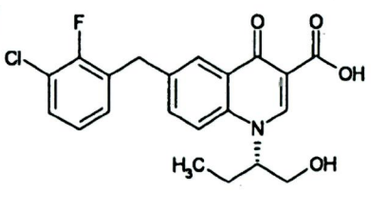
Tabla 3

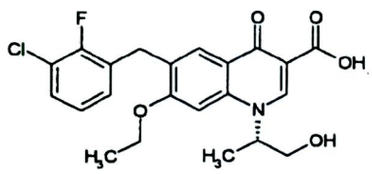
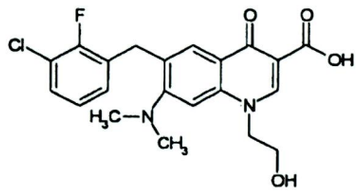
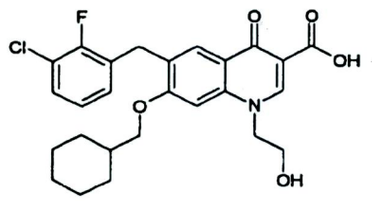
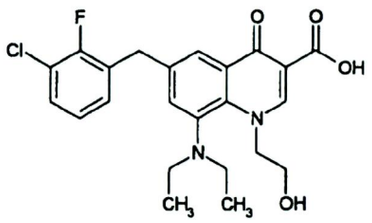
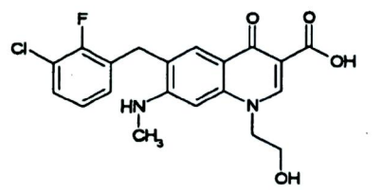
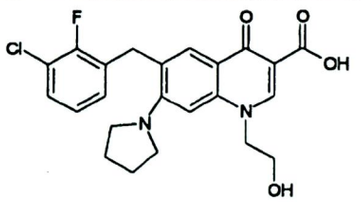
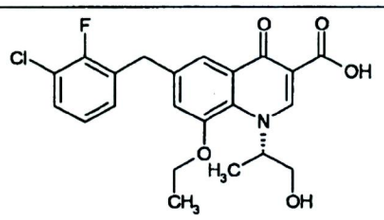
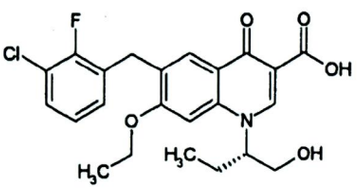
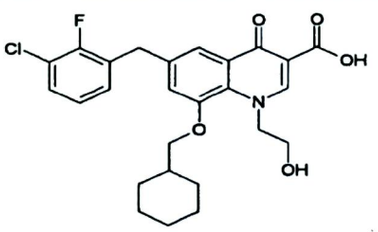
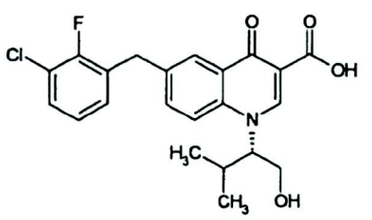
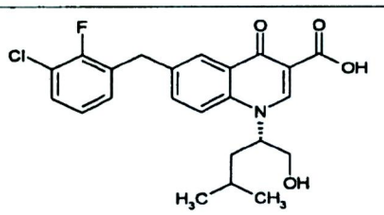
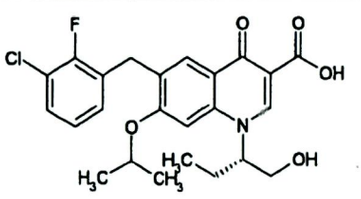
3 – 1		3 – 2	
3 – 3		3 – 4	
3 – 5		3 – 6	
3 – 7		3 – 8	
3 – 9		3 – 1 0	
3 – 1 1		3 – 1 2	

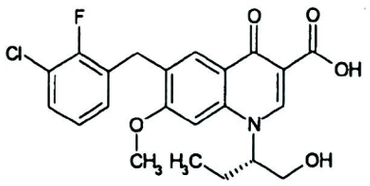
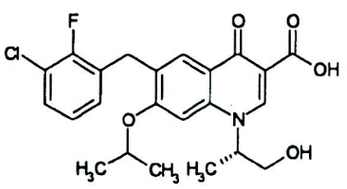
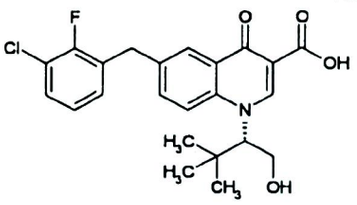
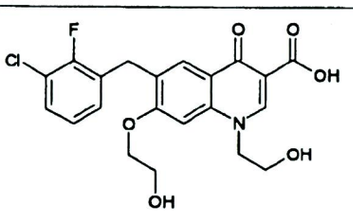
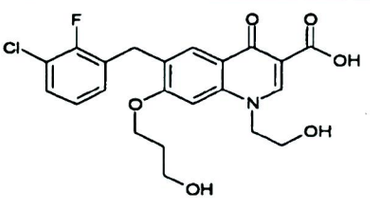
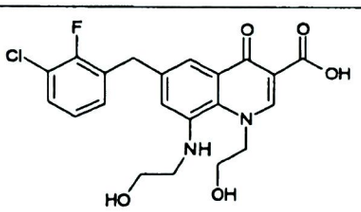
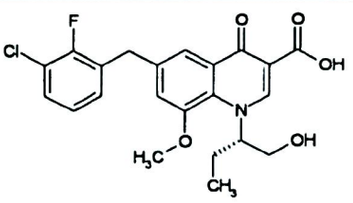
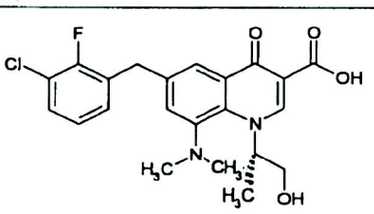
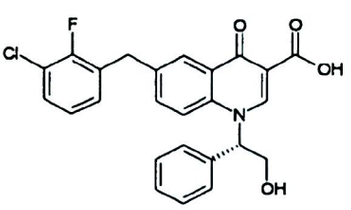
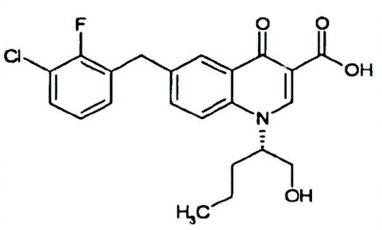
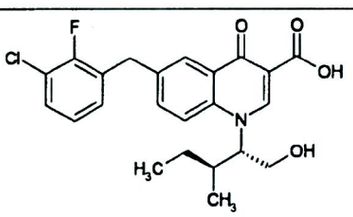
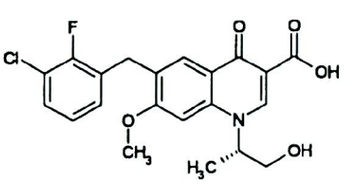
3－13		3－14	
3－15		3－16	
3－17		3－18	
3－19		3－20	
3－21		3－22	
3－23		3－24	

3－25		3－26	
3－27		3－28	
3－29		3－30	
3－31		3－32	
3－33		3－34	
3－35		3－36	

3－37		3－38	
3－39		3－40	
3－41		3－42	
3－43		3－44	
3－45		3－46	
3－47		3－48	

3－49		3－50	
3－51		3－52	
3－53		3－54	
3－55		3－56	
3－57		3－58	
3－59		3－60	

3－61		3－62	
3－63		3－64	
3－65		3－66	
3－67		3－68	
3－69		3－70	
3－71		3－72	

3－73		3－74	
3－75		3－76	
3－77		3－78	
3－79		3－80	
3－81		3－82	
3－83		3－84	

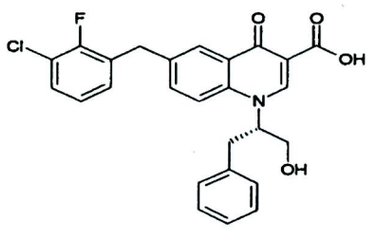
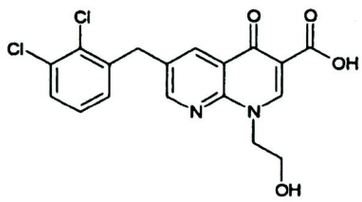
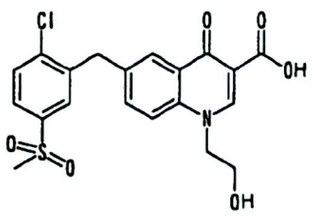
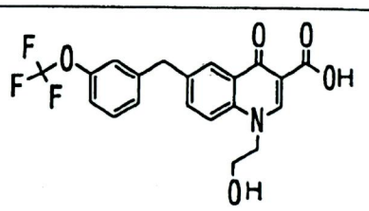
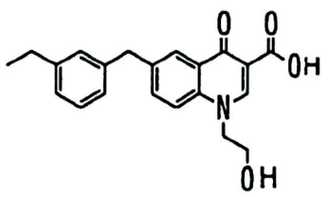
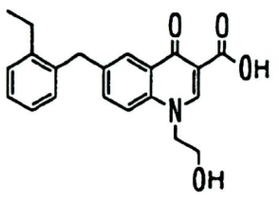
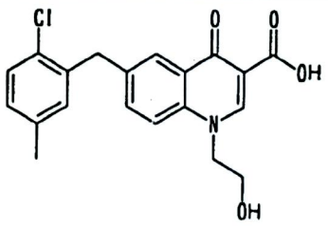
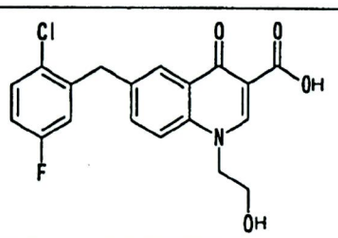
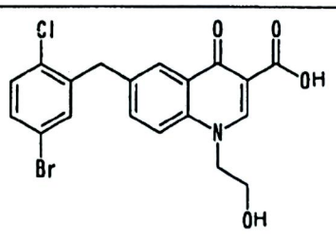
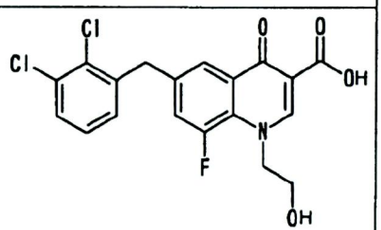
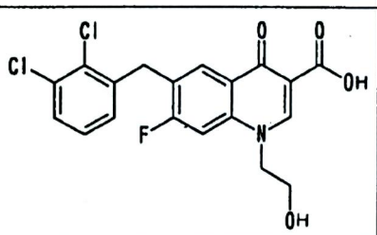
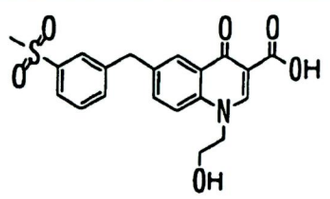
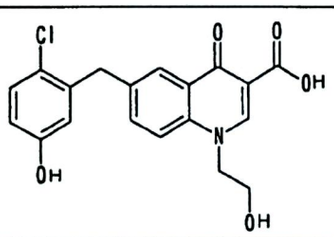
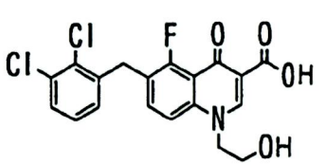
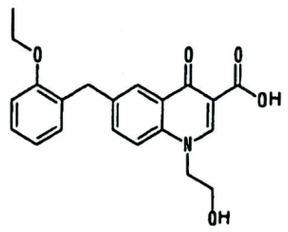
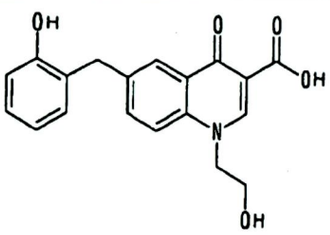
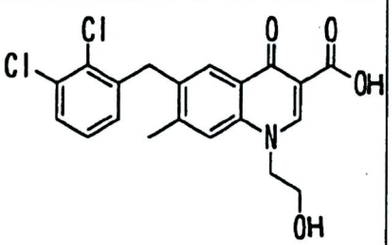
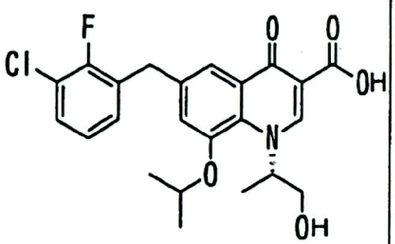
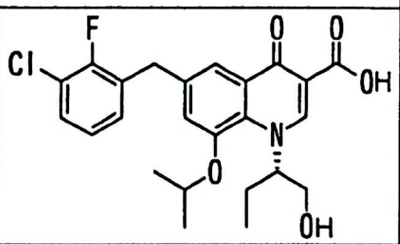
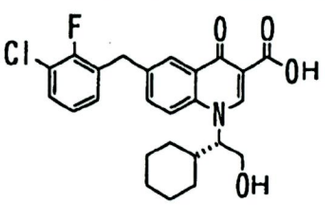
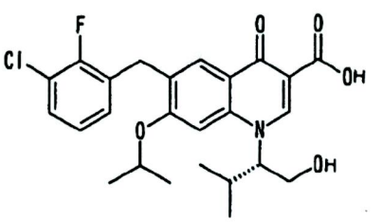
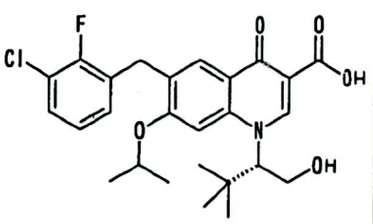
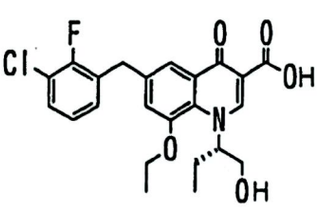
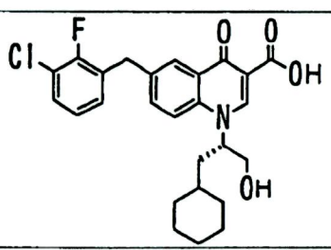
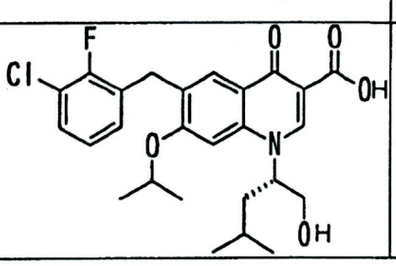
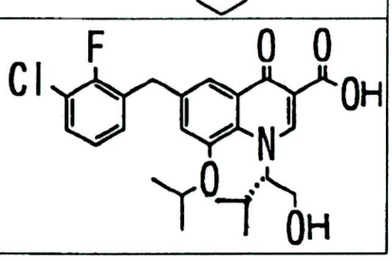
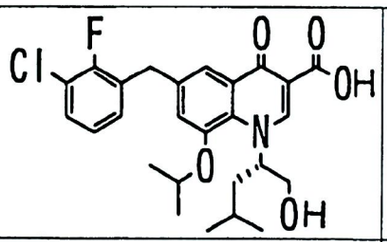
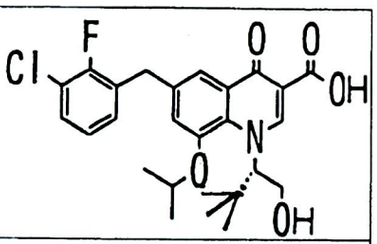
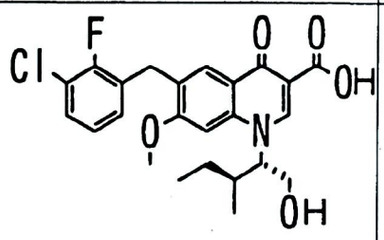
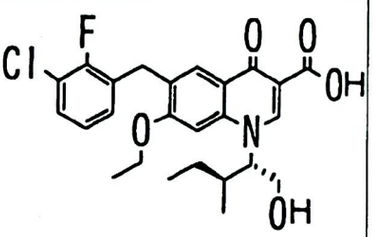
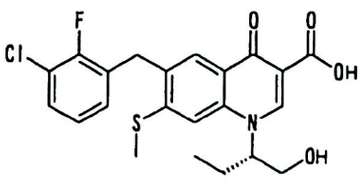
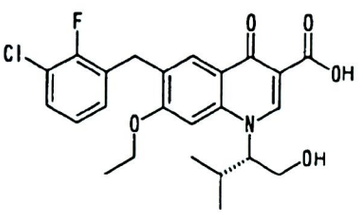
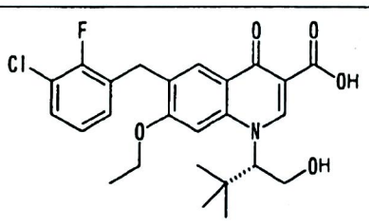
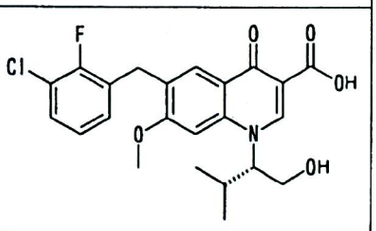
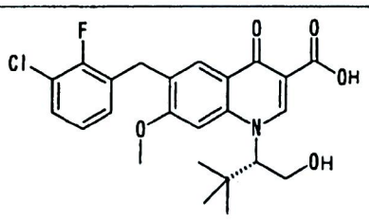
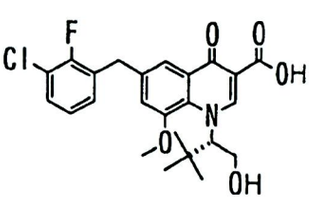
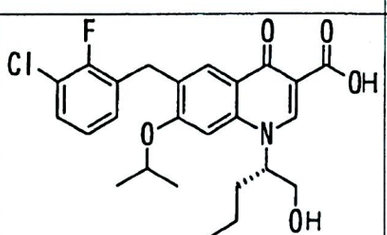
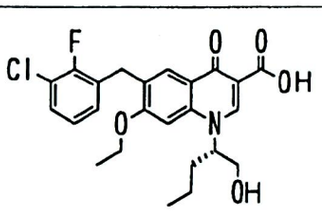
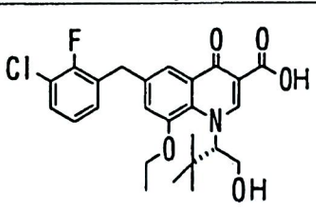
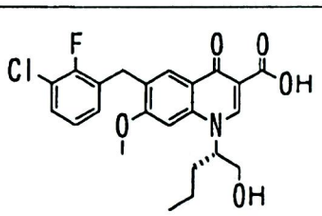
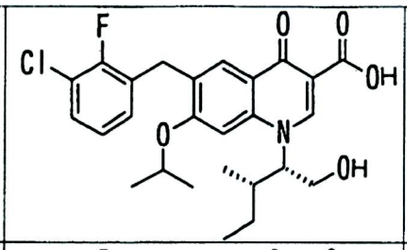
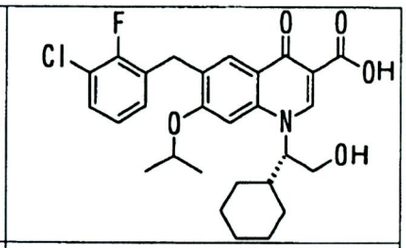
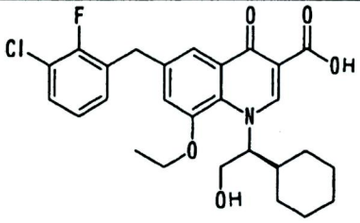
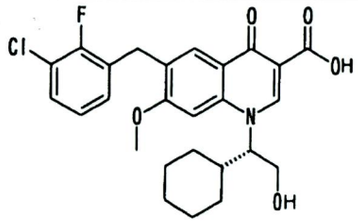
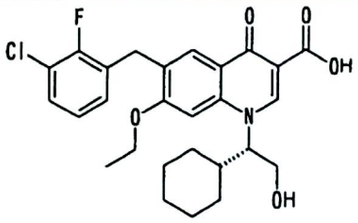
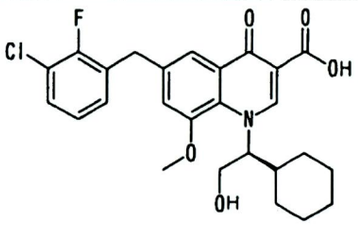
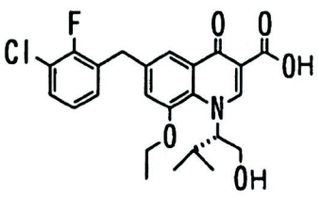
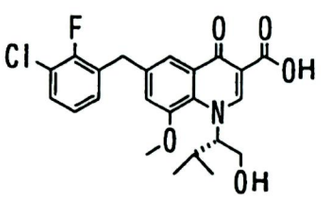
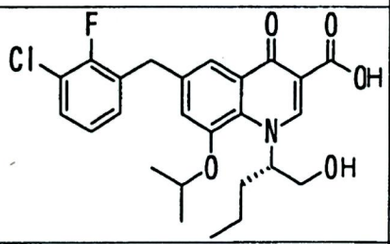
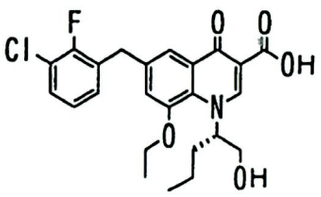
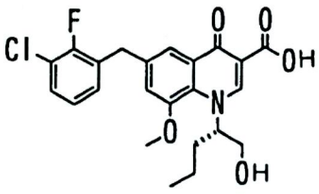
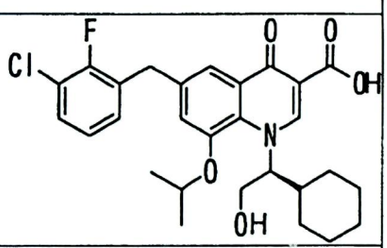
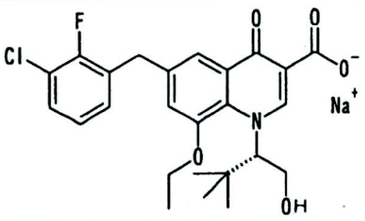
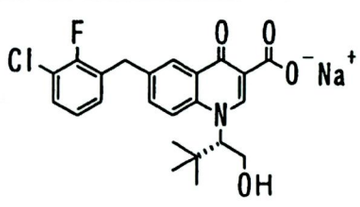
3－85		3－86	

Tabla 4

4 – 1		4 – 2	
4 – 3		4 – 4	
4 – 5		4 – 6	
4 – 7		4 – 8	
4 – 9		4 – 10	
4 – 11		4 – 12	

4－13		4－14	
4－15		4－16	
4－17		4－18	
4－19		4－20	
4－21		4－22	
4－23		4－24	

4－25		4－26	
4－27		4－28	
4－29		4－30	
4－31		4－32	
4－33		4－34	
4－35		4－36	
4－37		4－38	

4－39		4－40	
4－41		4－42	
4－43		4－44	
4－45		4－46	
4－47		4－48	
4－49		4－50	
4－51		4－52	

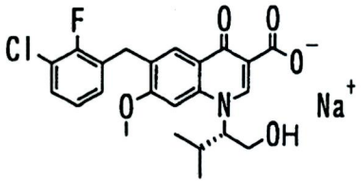
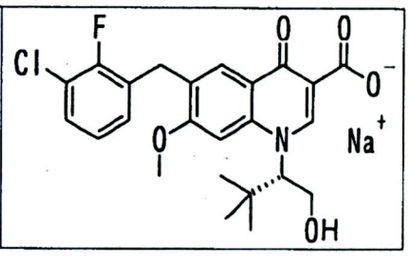
4－53		4－54	

Tabla 5

Ej.No.	Actividad de enzima IC_{50} (μM)	Ej. No.	Actividad de enzima IC_{50} (μM)
1-1	0.029	1-2	0.033
1-3	0.36	1-4	0.24
1-6	0.14	1-7	0.067
1-8	0.046	1-9	0.017
1-10	0.072	1-11	0.18
1-12	0.71	1-13	0.14
1-14	0.075	1-15	0.23
1-16	0.032	1-17	0.084
1-18	0.12	1-19	0.081
1-20	0.69	1-21	0.074
1-22	0.11	1-23	0.19
1-24	0.29	1-25	0.16
1-26	0.18	1-27	0.076
1-28	0.059	1-29	0.24
1-30	0.14	1-31	0.17
1-32	0.068	1-33	0.14
1-34	0.35	1-36	0.18
1-37	0.11	1-38	0.17
1-39	0.18	1-40	0.11
1-41	0.21	1-42	0.13
1-43	0.024	1-44	0.051

1-45	0.21	1-46	0.42
1-47	0.098	1-48	0.38
1-49	0.053	1-50	0.11
1-51	0.18	1-63	0.02
1-64	0.056	1-65	0.12
1-66	0.049	1-67	0.79
1-68	0.049	1-69	0.074
1-70	0.082	1-71	0.013
1-72	0.025	1-73	0.031
1-74	0.098	1-75	0.016
1-76	0.028	1-77	0.063
1-78	0.59	1-79	0.077
1-80	0.35	1-86	0.15
1-87	0.14	1-88	0.45
1-92	0.28	1-93	0.37
1-96	0.23	1-97	0.13
2-1	0.17	2-2	0.18
2-3	0.11	2-4	0.018
2-5	0.30	2-6	0.092
2-7	0.079	2-8	0.085

Tabla 6

Ej. No.	Actividad de enzima IC_{60} (μM)	Ej. No.	Actividad de enzima IC_{60} (μM)
3-1	0.47	3-2	0.2
3-3	0.19	3-4	0.011
3-5	0.024	3-6	0.011
3-8	0.34	3-9	0.084
3-10	0.018	3-12	0.016
3-13	0.029	3-14	0.014
3-17	0.013	3-20	0.01
3-21	0.03	3-22	0.79
3-23	0.0072	3-24	0.039
3-25	0.069	3-26	0.011
3-27	0.075	3-33	0.0087
3-34	0.011	3-35	0.011
3-36	0.051	3-37	0.011
3-38	0.015	3-39	0.049
3-42	0.72	3-43	0.018

3-44	0.0096	3-45	0.015
3-47	0.0086	3-48	0.021
3-49	0.0079	3-50	0.018
3-52	0.012	3-53	0.0079
3-54	0.0064	3-55	0.0087
3-56	0.012	3-57	0.015
3-58	0.008	3-59	0.008
3-60	0.0055	3-61	0.0076
3-62	0.027	3-63	0.017
3-64	0.018	3-65	0.015
3-66	0.048	3-67	0.0064
3-69	0.0043	3-72	0.0038
3-73	0.0033	3-74	0.0049
3-76	0.0085	3-77	0.0089
3-78	0.016	3-79	0.0067
3-80	0.0088	3-86	0.14

Tabla 7

Ej. No.	Actividad de enzima IC_{50} (μM)	Ej. No.	Actividad de enzima IC_{50} (μM)
4-1	0.86	4-4	0.55
4-5	0.13	4-6	0.46
4-7	0.13	4-8	0.033
4-9	0.021	4-11	0.22
4-12	0.065	4-13	0.30
4-15	0.031	4-16	0.0071
4-17	0.0031	4-18	0.0020
4-19	0.0029	4-20	0.0017
4-21	0.0045	4-22	0.0029
4-23	0.0038	4-24	0.0025
4-25	0.0019	4-26	0.0015
4-27	0.0029	4-28	0.0027
4-29	0.0045	4-30	0.0029
4-31	0.0021	4-32	0.0029
4-33	0.0020	4-34	0.0039
4-35	0.0043	4-36	0.0037
4-37	0.0019	4-38	0.0033
4-39	0.0041	4-40	0.0043
4-41	0.0023	4-42	0.0023
4-43	0.0028	4-44	0.0024
4-45	0.0034	4-46	0.0050
4-47	0.0023	4-48	0.0030
4-49	0.0057	4-50	0.0031

Los datos de RMN y EM de los compuestos de los Ejemplos ilustrados en Tabla 1 a Table 4 indicadas precedentemente se describen a continuación.

Ejemplo 1-1

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,75(2H; t; J=4,7Hz); 4,36(2H; s); 4,60(2H; t; J=4,8Hz); 4,98(1H; brs); 7,37-7,39(1H; m); 7,45(1H; dd; J=1,4; 7,6Hz); 7,57(1H; dd; J=1,5; 8,0Hz); 7,81(1H; dd; J=2,1; 8,9Hz); 8,02(1H; d; J=8,8Hz); 8,15(1H; d; J=1,8Hz); 8,86(1H; s), 15,18(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 392

Ejemplo 1-2

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,78 (2H; m); 4,35 (2H; s); 4,64 (2H; m); 5,00 (1H; m); 7,39 (2H; m); 7,47 (1H; m); 7,58 (1H; m); 8,00 (1H; m); 8,81 (1H; s); 14,80 (1H; s)

EM (ESI): M^+409

Ejemplo 1-3

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,85(3H; s); 3,41(2H; m); 4,37(2H; s); 4,63(2H; t; J=5,6Hz); 7,25-7,29(1H; m); 7,39(1H; dd; J=7,8; 7,8Hz); 7,47(1H; dd; J=1,5; 7,7Hz); 7,58(1H; dd; J=1,5; 7,8Hz); 7,84(1H; dd; J=2,0; 8,9Hz); 8,00(1H; d; J=8,9Hz); 8,15(1H; d; J=1,8Hz); 8,91(1H; s)

EM (ESI): M^+ 469

Ejemplo 1-4

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,38 (2H; s); 4,46 (2H; t; J= 5,9 Hz); 4,90 (2H; t; J= 5,9 Hz); 6,84 (1H; s); 7,14 (1H; s); 7,37-7,47 (3H; m); 7,59 (1H; m); 7,82 (1H; m); 8,01 (1H; m); 8,15 (1H; s), 8,66 (1H, s), 14,99 (1H, s)

EM (ESI): M^+441

Ejemplo 1-5

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,87 (3H; s); 3,12 (3H; s); 4,35 (2H; s); 5,59 (2H; s); 7,38-7,45 (2H; m); 7,57 (1H; m); 7,71-7,76 (2H; m); 8,12 (1H; s); 8,94 (1H; s)

EM (ESI): M^+432

Ejemplo 1-6

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,64 (3H; d; J= 4,4); 4,35 (2H; s); 5,24 (2H; s); 7,35-7,47 (2H; m); 7,56-7,65 (2H; m); 7,80 (1H; m); 8,13 (1H; s); 8,32 (1H; q; J= 4,4 Hz); 9,00 (1H; s)

EM (ESI): M^+418

Ejemplo 1-7

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,36 (2H; s); 5,23 (2H; s); 7,35-7,45 (2H; m); 7,54-7,65 (3H; m); 7,83-7,88 (2H; m); 8,13 (1H; s); 9,01 (1H; s)

EM (ESI): M^+404

Ejemplo 1-8

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,57 (6H; d; J= 6,5 Hz); 4,37 (2H; s); 5,24 (1H; m); 7,38 (1H; dd; J= 7,7; 7,7 Hz) 7,46 (1H; dd; J= 1,6; 7,7 Hz); 7,58 (1H; dd; J= 1,6; 7,7 Hz); 7,85 (1H; dd; J= 2,1; 8,9 Hz); 8,15-8,18 (2H; m); 8,86 (1H; s)

EM (ESI): M^+389

Ejemplo 1-9

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,35 (2H; s); 5,98 (2H; s); 7,37-7,44 (4H; m); 7,57 (1H; m); 7,83 (1H; m); 8,10-8,12 (2H; m); 8,99 (1H; s)

EM (ESI): M^+440

Ejemplo 1-10

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,85 (2H; m); 4,36 (2H; s); 4,74 (2H; m); 7,38-7,46 (2H; m); 7,58 (1H; m); 7,85 (1H; m); 8,00 (1H; m); 8,14 (1H; s); 9,00 (1H; s)

EM (ESI): M^+419

Ejemplo 1-11

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,74 (2H; dt; J= 4,8; 5,6 Hz); 4,59 (2H; t; J= 4,9 Hz); 4,66 (2H; s); 4,98 (1H; t; J= 5,6 Hz); 7,48-7,53 (4H; m); 7,85-8,08 (5H; m); 8,18 (1H; m); 8,83 (1H; s); 15,24 (1H; brs)

EM (ESI): M^+373

Ejemplo 1-12

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,70 (2H; m); 3,72 (3H; s); 4,27 (2H; s); 4,38 (2H; m); 4,96 (1H; br); 7,32-7,41 (2H; m); 7,54 (1H; dd; J= 1,8; 7,3 Hz); 7,61 (1H; dd; J= 2,2; 8,8 Hz); 7,76 (1H; d; J= 8,8 Hz); 8,00 (1H; d; J= 2,2 Hz); 8,55 (1H; s)

EM (ESI): M^+405

Ejemplo 1-13

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,67 (2H; m); 4,37 (2H; s); 4,73 (2H; m); 6,97 (1H; br); 7,38-7,48 (3H; m); 7,58 (1H; m); 7,87 (1H; m); 8,01 (1H; m); 8,15 (1H; s); 8,93 (1H; s)

EM (ESI): M^+418

Ejemplo 1-14

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,30 (3H; s); 4,34 (2H; s); 5,62 (2H; s); 7,37 (1H; m); 7,44 (1H; m); 7,55 (1H; m); 7,72-7,78 (2H; m); 8,10 (1H; s); 8,90 (1H; s)

EM (ESI): M^+403

Ejemplo 1-15

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,31 (2H; s); 5,84 (2H; s); 7,26-7,41 (7H; m); 7,55 (1H; m); 7,73 (1H; m); 7,83 (1H; m); 8,13 (1H; m); 9,23 (1H; s); 15,18 (1H; brs)

EM (ESI): M^+437

Ejemplo 1-16

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,12 (2H; t; J= 7,3 Hz); 4,38 (2H; s); 4,78 (2H; t; J= 7,3 Hz); 7,20-7,28 (5H; m); 7,37-7,47 (3H; m); 7,58 (1H; m); 7,85 (1H; m); 8,09 (1H; m); 8,15 (1H; s); 8,79 (1H; s); 15,07 (1H; brs)

EM (ESI): M^+451

Ejemplo 1-17

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,13 (2H; tt; J= 7,3; 7,6 Hz); 2,70 (1H; t; J= 7,6 Hz); 4,36 (2H; s); 4,58 (2H; t; J= 7,3 Hz); 7,15-7,24 (5H; m); 7,38-7,44 (3H; m); 7,57 (1H; m); 7,82 (1H; m); 7,96 (1H; m); 8,13 (1H; s); 8,98 (1H; s); 15,14 (1H; brs)

EM (ESI): M^+465

X138
1140

Ejemplo 1-18

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,89 (6H; d; J= 6,7 Hz); 2,16 (1H; tq; J= 6,7; 7,6 Hz); 4,37 (2H; s); 4,39 (2H; d; J= 7,6 Hz); 7,38-7,47 (2H; m); 7,58 (1H; m); 7,83 (1H; dd; J= 2,0; 8,9 Hz); 8,02 (1H; d; J= 8,9Hz); 8,14 (1H; d; J= 2,0 Hz); 8,97 (1H; s); 15,15 (1H; brs)

EM (ESI): M^+403

Ejemplo 1-19

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,61-1,64(2H; m); 1,76-1,84(2H; m); 2,60(2H; t; J=7,5Hz); 4,36(2H; s); 4,56(2H; t; J=7,2Hz); 7,15-7,17(3H; m); 7,22-7,24(2H; m); 7,38-7,40(1H; m); 7,44(1H; m); 7,56-7,59(1H; m); 7,82(1H; d; J=2Hz); 7,96(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; d; J=1,8Hz); 9,01(1h; s); 15,15(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 514

Ejemplo 1-20

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 4,28(2H; s); 5,73(2H; s); 7,02(1H; d; J=7,6Hz); 7,27-7,43(11H; m); 7,55(1H; d; J=7,6Hz); 7,60-7,62(1H; m); 8,08(1H; d; J=1,6Hz); 8,92(1H; s); 14,97(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 502

Ejemplo 1-21

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,45-1,49(2H; m); 1,81-1,85(2H; m); 3,42(2H; t; J=6,3Hz); 4,36(2H; s); 4,56(2H; t;

J=7,4Hz); 7,38(1H; dd; J=7,7; 7,8Hz); 7,44-7,46(1H; m); 7,57(1H; dd; J=1,4; 7,8Hz); 7,83(1H; dd; J=2,0; 8,8Hz); 8,0(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; d; J=1,8Hz); 9,01(1H; s); 15,18(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 420

Ejemplo 1-22

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,32(2H; s); 6,16(2H; s); 7,32-7,42(4H; m); 7,51-7,55(2H; m); 7,77-7,89(3H; m); 8,06-8,12(2H; m); 9,31(1H; s); 15,02(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 494

Ejemplo 1-23

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,31(2H; s); 5,83(2H; s); 7,19-7,21(1H; m); 7,33-7,43(2H; m); 7,54-7,59(2H; m); 7,68-7,79(3H; m); 8,12(1H; s); 9,25(1H; s); 15,05(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 508

Ejemplo 1-24

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,18(6H; s); 2,64(2H; br); 4,36(2H; s); 4,63(2H; br); 7,38-7,40(1H; m); 7,45(1H; d; J=1,3Hz); 7,56-7,58(1H; m); 7,84(1H; m); 8,00(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; d; J=1,7Hz); 8,90(1H; s); 15,15(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 419

Ejemplo 1-25

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,93-1,98(2H; m); 3,45(2H; t; J=5,6Hz); 4,36(2H; s); 4,59(2H; t; J=7,0Hz); 4,68(1H; br);

7,37(1H; dd; J=7,7; 7,8Hz); 7,44-7,468(1H; m); 7,57(1H; d; J=7,8Hz); 7,83-7,99(1H; m); 8,00(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; s); 8,96(1H; s); 15,16(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 406

Ejemplo 1-26

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,21(3H; s); 3,70(2H; t; J=4,8Hz); 4,36(2H; s); 4,75(2H; t; J=4,8Hz); 7,38(1H; dd; J=7,7; 7,7Hz); 7,44-7,47(1H; m); 7,58(1H; dd; J=1,6; 7,8Hz); 7,83(1H; dd; J=2,1; 8,9Hz); 8,04(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; d; J=2,0Hz); 8,89(1H; s); 15,14(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 406

Ejemplo 1-27

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,36(2H; s); 5,68(2H; q; J=8,7Hz); 7,38(1H; dd; J=7,7; 7,7Hz); 7,46(1H; dd; J=1,7; 7,7Hz); 7,89(1H; dd; J=2,1; 8,9Hz); 8,13-8,16(2H; m); 9,11(1H; s); 14,71(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 430

Ejemplo 1-28

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,34(2H; s); 4,78(2H; s); 7,34-7,44(2H; m); 7,55-7,57(1H; m); 7,69(1H; d; J=8,7Hz); 7,76(1H; d; J=9,0Hz); 8,09(1H; s); 8,85(1H; s); 15,37(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 406

Ejemplo 1-29

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,04(3H; s); 3,27-3,38(2H; m); 4,37(2H; s); 4,78(2H; t; J=6,8Hz); 7,37-7,39(1H; m); 7,45-7,47(1H; m); 7,58-7,61(1H; m); 7,85-7,87(1H; m); 8,03-8,05(1H; m); 8,15(1H; s); 8,73(1H; s); 8,81(1H; s)

EM (ESI): M^+ 473

Ejemplo 1-30

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,20(3H; d; J=6,2Hz); 3,96(1H; br); 4,15-4,23(1H; m); 4,36(2H; s); 4,65-4,69(1H; m); 5,02(1H; br); 7,37(1H; dd; J=7,7; 8,0Hz); 7,45(1H; d; J=6,6Hz); 7,57(1H; d; J=8,1Hz); 7,81(1H; d; J=8,8Hz); 8,03(1H; d; J=9,1Hz); 8,13(1H; s); 8,84(1H; s)

EM (ESI): M^+ 406

Ejemplo 1-31

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,19 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,00 (1H; br); 7,27-7,40 (4H; m); 7,86 (1H; m); 8,02 (1H; m); 8,26 (1H; m); 8,86 (1H; s); 15,29 (1H; s)

EM (ESI): M^+357

Ejemplo 1-32

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,10(3H; s); 2,95(2H; t; J=6,6Hz); 4,37(2H; s); 4,76(2H; t; J=6,6Hz); 7,38(1H; dd; J=7,7; 7,8Hz); 7,45-7,47(1H; m); 7,58(1H; dd; J=1,5; 7,9Hz); 7,90(1H; dd; J=2,0; 8,9Hz); 8,00(1H; d; J=8,9Hz); 8,15(1H; d; J=1,8Hz); 9,02(1H; s); 15,12(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 422

Ejemplo 1-33

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,75(2H; s); 4,33(2H; s); 4,60(2H; t; J=4,8Hz); 4,98(1H; br); 7,30-7,33(1H; m); 7,39-7,42(2H; m); 7,80(1H; dd; J=1,7; 8,9Hz); 8,02(1H; d; J=8,9Hz); 8,09(1H; s); 8,85(1H; s); 15;14(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 375

Ejemplo 1-34

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,33-1,44(4H; m); 1,75-1,81(2H; m); 3,36-3,38(2H; m); 4,54(2H; t; J=7,2Hz); 7,38(1H; dd; J=7,7; 7,7Hz); 7,46(1H; d; J=6,1Hz); 7,57(1H; d; J=7,8Hz); 7,83(1H; d; J=8,7Hz); 8,00(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; s); 9,01(1H; s); 15,19(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 1-35

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,33-2,45(4H; br); 2,64(2H; t; J=6,2Hz); 3,52(2H; t; J=4,4Hz); 4,27(2H; s); 4,40(2H; br); 7,34-7,42(2H; m); 7,55-7,60(2H; m); 7,71(1H; d; J=8,6Hz); 8,04(1H; s); 8,57(1H; s)

EM (ESI): M^+ 461

Ejemplo 1-36

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,08(3H; s); 4,37(2H; s); 7,37(1H; dd; J=7,7; 7,7Hz); 7,44-7,46(1H; m); 7,57(1H; dd;

J=1,7; 7,8Hz); 7,84-7,87(1H; m); 7,92(1H; d; J=8,8Hz); 8,12(1H; s); 9,01(1H; s); 15,20(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 362

Ejemplo 1-37

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,41(3H; t; J=7,1Hz); 4,36(2H; s); 4,58(2H; q; J=7,1Hz); 7,38(1H; dd; J=7,8; 7,7Hz); 7,44-7,46(1H; m); 7,57(1H; dd; J=1,5; 7,9Hz); 7,83(1H; dd; J=2,1; 8,8Hz); 8,01(1H; d; J=8,8Hz); 8,14(1H; s); 9,02(1H; s); 15,18(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 376

Ejemplo 1-38

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,90(3H; t; J=7,3Hz); 1,77-1,85(2H; m); 4,36(2H; s); 4,51(2H; t; J=7,3Hz); 7,38(1H; dd; J=7,8; 7,6Hz); 7,44-7,46(1H; m); 7,58(1H; dd; J=1,7; 7,8Hz); 7,83(1H; dd; J=2,1; 8,8Hz); 8,02(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; d; J=2,0Hz); 9,02(1H; s); 15,18(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 390

Ejemplo 1-39

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,90(3H; t; J=7,3Hz); 1,30-1,37(2H; m); 1,74-1,79(2H; m); 4,36(2H; s); 4,54(2H; t; J=7,3Hz); 7,38(1H; dd; J=7,6; 7,8Hz); 7,46(1H; dd; J=1,7; 7,6Hz); 7,58(1H; dd; J=1,7; 7,8Hz); 7,83(1H; dd; J=2,1; 8,9Hz); 8,00(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; d; J=2,0Hz); 9,01(1H; s); 15,18(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 404

Ejemplo 1-40

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,27-1,29(2H; m); 1,47-1,50(2H; m); 1,59-1,66(4H; m); 2,31-2,40(1H; m); 4,36(2H; s); 4,51(2H; d; J=7,6Hz); 7,38-7,47(2H; m); 7,57(1H; dd; J=1,5; 7,8Hz); 7,82(1H; dd; J=2,0; 8,8Hz); 8,05(1H; d; J=8,9Hz); 8,14(1H; d; J=1,8Hz); 9,0281H; s); 15,16(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 430

Ejemplo 1-41

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,11(3H; s); 3,77(2H; t); 4;37(2H; s); 4,99(2H; t); 7,35-7,41(1H; m); 7,47(1H; d); 7,58(1H; d; J=7,8Hz); 7,83-7,92(2H; m); 8,16(1H; s); 9,05(1H; s)

EM (ESI): M^+ 454

Ejemplo 1-42

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,10(4H; br); 1,54-1,65(4H; br); 1,83(1H; br); 4,36(2H; s); 4,40(2H; d; J=7,4Hz); 7,38(1H; dd; J=7,7; 7,8Hz); 7,45-7,48(1H; m); 7,58(1H; dd; J=1,6; 7,8Hz); 7,81-7,84(1H; m); 8,02(1H; d; J=8,9Hz); 8,13(1H; s); 8,93(1H; s); 15,17(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 444

Ejemplo 1-43

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,37(2H; s); 4,49-4,56(1H; m); 4,77-4,82(1H; m); 4,91-4,97(1H; m); 5,81(1H; d; J=4,7Hz);

7,30-760(8H; m); 7,81(1H; d; J=11,0Hz); 8,08(1H; d; J=8,9Hz); 8,17(1H; d); 8,93(1H; s); 15,19(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 468

Ejemplo 1-44

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,37(2H; s); 4,72-4,76(1H; m); 4,92(2H; t; J=4,6Hz); 4,98-5,01(1H; m); 7,38(1H; dd; J=7,8; 8,1Hz); 7,44-7,46(1H; m); 7,58(1H; dd; J=1,6; 7,9Hz); 7,84(1H; dd; J=2,1; 9,0Hz); 8,03(1H; d; J=9,3Hz); 8,15(1H; d; J=1,8Hz); 8,78(1H; s); 8,98(1H; s)

EM (ESI): M^+ 394

Ejemplo 1-45

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,21(2H; br); 4,27(2H; s); 4,65(2H; br); 7,20-7,28(2H; m); 7,33-7,41(2H; m); 7,54-7,70(5H; m); 7,77(1H; d; J=8,7Hz); 8,05(1H; s); 8,50(1H; s); 8,52(1H; s)

EM (ESI): M^+ 453

Ejemplo 1-46

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,93(2H; t); 4,35(2H; s); 4,48(2H; s); 7,38(1H; dd; J=7,7; 7,7Hz); 7,45(1H; d; J=6,2Hz); 7,57(1H; d; J=7,7Hz); 7,82(1H; d); 8,02(1H; d; J=9,1Hz); 8,13(1H; s); 8,92(1H; s)

EM (ESI): M^+ 391

Ejemplo 1-47

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,13(6H; s); 4,35(2H; s); 4,50(2H; s); 4,90(1H; brs); 7,35-7,46(2H; m); 7,57(1H; d; J=7,7Hz); 7,78(1H; d; J=7,1Hz); 8,10(1H; s); 8,19(1H; d; J=9,0Hz); 8,88(1H; s); 15,22(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 420

Ejemplo 1-48

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,68(3H; s); 3,46(2H; br); 4,36(2H; s); 4,56(2H; br); 7,38-7,60(3H; m); 7,81-8,13(4H; m); 8,80(1H; s)

EM (ESI): M^+ 433

Ejemplo 1-49

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,00(3H; t; J=7,0Hz); 3,41(2H; br); 3,82(2H; q); 4,36(2H; s); 4,57(2H; br); 7,24(1H; m); 7,38(1H; m); 7,46(1H; m); 7,58(1H; m); 7,83(1H; m); 8,03(1H; m); 8,13(1H; s); 8,82(1H; s)

EM (ESI): M^+ 463

Ejemplo 1-50

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75(2H; m); 4,26(2H; s); 4,61(2H; t; J=4,8Hz); 5,00(1H; br); 7,17-7,36(3H; m); 7,83(1H; dd; J=2,0; 8,8Hz); 8,03(1H; d; J=8,9Hz); 8,21(1H; s); 8,87(1H; s); 15,22(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 360

Ejemplo 1-51

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75(2H; m); 4,28(2H; s); 4,61(2H; t; J=4,8Hz); 5,00(1H; br); 7,24-7,28(1H; m); 7,44-7,55(2H; m); 7,80(1H; dd; J=2,1; 8,8Hz); 8,02(1H; d; J=8,9Hz); 8,13(1H; d; J=1,9Hz); 8,86(1H; s); 15,22(1H; s)

EM (ESI): M^+ 376

Ejemplo 1-52

^{1}H RMN ($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 1,42(3H; t; J=7,1Hz); 4,05(2H; s); 4,40(2H; q; J=7,1Hz); 5,35(2H; s); 7,13-7,28(8H; m); 7,33-7,35(2H; m); 8,41(1H; d; J=2,0Hz); 8,58(1H; s)

EM (ESI): M^+ 398

Ejemplo 1-53

^{1}H RMN ($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 4,10(2H; s); 5,48(2H; s); 7,13-7,50(12H; m); 8,41(1H; d; J=1,9Hz); 8,87(1H; s); 14,96(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 370

Ejemplo 1-54

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,16(2H; s); 5,44(2H; s); 7,19-7,34(5H; m); 7,74(1H; d; J=8,8Hz); 7,83(1H; dd; J=2,0; 8,9Hz); 8,22(1H; d; J=1,9Hz); 9,08(1H; s); 13,58(1H; brs); 15,13(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 338

Ejemplo 1-55

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,89(3H; t; J=7,3Hz); 1,25-1,35(5H; m); 1,66-1,76(2H; m); 4,09(2H; s); 4,21(2H; q; J=7,1Hz); 4,34(2H; t; J=7,2Hz); 7,20-7,33(5H; m); 7,66(1H; dd; J=2,1; 8,7Hz); 7,74(1H; d; J=8,7Hz); 8,06(1H; d; J=1,9Hz); 8,64(1H; s)

EM (ESI): M^+ 364

Ejemplo 1-56

^{1}H RMN ($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 0,99(3H; t; J=7,3Hz); 1,43(2H; m); 1,84-1,94(2H; m); 4,15(2H; s); 4,28(2H; t; J=7,4Hz); 7,20-7,34(5H; m); 7,52(1H; d; J=8,8Hz); 7,65(1H; dd; J=2,1; 8,8Hz); 8,42(1H; d; J=1,9Hz); 8,72(1H; s); 15,04(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 336

Ejemplo 1-57

^{1}H RMN ($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 1,41(3H; t; J=7,2Hz); 3,85(3H; s); 4,11(2H; s); 4,39(2H; q; J=7,2Hz); 7,17-7,35(6H; m); 7,51(1H; dd; J=2,4; 8,4Hz); 8,42(1H; d; J=1,8Hz); 8,45(1H; s)

EM (ESI): M^+ 322

Ejemplo 1-58

^{1}H RMN ($CDCl_3$ 300MHz) (δ) ppm: 3,99(3H; s); 4,16(2H; s); 7,19-7,33(5H; m); 7,52(1H; d; J=8,7Hz); 7,68(1H; dd; J=2,0; 8,7Hz); 8,41(1H; s); 8,72(1H; s)

EM (ESI): M^+ 294

1149
1151

Ejemplo 1-59

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,08-2,15(2H; m); 2,69(2H; t; J=7,8Hz); 4,16(2H; s); 4,57(2H; t; J=7,3Hz); 7,15-7,31(10H; m); 7,81(1H; dd; J=2,0; 8,8Hz); 7,92(1H; d; J=8,8Hz); 8,20(1H; d; J=1,9Hz); 8,96(1H; s); 15,21(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 398

Ejemplo 1-60

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,11(2H; t; J=7,3Hz); 4,18(2H; s); 4,77(2H; t; J=7,4Hz); 7,19-7,35(10H; m); 7,86(1H; d; J=8,7Hz); 8,06(1H; d; J=8,8Hz); 8,22(1H; s); 8,76(1H; s); 15,14(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 384

Ejemplo 1-61

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,99-2,03(2H; m); 2,37(2H; t; J=7,1Hz); 4,17(2H; s); 4,54(2H; t; J=7,3Hz); 7,21-7,34(5H; m); 7,87(1H; dd; J=2,0; 8,8Hz); 8,05(1H; d; J=8,8Hz); 8,21(1H; d; J=1,9Hz); 8,98(1H; s); 12,01(1H; brs); 15,28(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 366

Ejemplo 1-62

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,15(2H; s); 5,48(2H; s); 7,06-7,10(1H; m); 7,20-7,22(1H; m); 7,28-7,34(6H; m); 7,56-7,58(2H; m); 7,74(1H; d; J=8,8Hz); 7,848,9Hz); 8,23(1H; s); 9,10(1H; s); 10,63(1H; brs); 15,18(1H; brs)

557

EM (ESI): M^+ 413

Ejemplo 1-63

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,72 (2H; m); 4,26 (2H; s); 4,35 (2H; m); 5,23 (1H; br); 7,32-7,41 (2H; m); 7,53-7,58 (2H; m); 7,72 (1H; m); 8,05 (1H; s); 8,63 (1H; s)

EM (ESI): M^+391

Ejemplo 1-64

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,72 (2H; m); 4,23 (2H; s); 4,35 (2H; m); 5,24 (1H; br); 7,25-7,40 (3H; m); 7,57 (1H; m); 7,72 (1H; m); 8,03 (1H; s); 8,63 (1H; s)

EM (ESI): M^+375

Ejemplo 1-65

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,12 (2H; t; J= 7,3 Hz); 4,31 (2H; s); 4,78 (2H; t; J= 7,3 Hz); 7,20-7,36 (7H; m); 7,46-7,48 (2H; m); 7,86 (1H; m); 8,09 (1H; m); 8,15 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,08 (1H; brs)

EM (ESI): M^+417

Ejemplo 1-66

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,79 (2H; m); 4,39 (2H; s); 4,65 (2H; m); 5,04 (1H; m); 7,31-7,47 (3H; m); 7,88 (1H; m); 8,07 (1H;m); 8,19 (1H; m); 8,90 (1H; s); 15,25 (1H; s)

EM (ESI): M^+375

Ejemplo 1-67

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,74 (2H; m); 4,35 (2H; s); 4,62 (2H; m); 5,00 (1H; br); 7,62 (1H; m); 7,81 (1H; m); 7,90 (1H; m); 8,02-8,13 (2H; m); 8,23 (1H; m); 8,32 (1H; m); 8,87 (1H; s)

EM (ESI): M^+368

Ejemplo 1-68

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,09 (3H; s); 4,35 (2H; s); 5,75 (2H; s); 7,37 (1H; m); 7,44 (1H; m); 7,55 (1H; m); 7,83 (1H; m); 8,01 (1H; m); 8,12 (1H; m); 9,10 (1H; s)

EM (ESI): M^+407

Ejemplo 1-69

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,20 (3H; s); 4,36 (2H; s); 6,22 (2H; s); 7,36-7,47 (2H; m); 7,58 (1H; m); 7,86 (1H; m); 8,12-8,15 (2H; m); 9,04 (1H; s)

EM (ESI): M^+439

Ejemplo 1-70

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,22 (9H; s); 4,36 (2H; s); 5,99 (2H; s); 7,35-7,46 (3H; m); 7,58 (1H; m); 7,84 (1H; m); 8,08-8,11 (2H; m); 8,95 (1H; s); 14,75 (1H; br)

EM (ESI): M^+496

Ejemplo 1-71

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,62 (3H; d; J= 4,7 Hz); 4,36 (2H; s); 6,11 (2H; s); 7,36-7,47 (2H; m); 7,54-7,60 (2H; m); 7,84 (1H; m); 8,10-8,13 (2H; m); 8,98 (1H; s); 14,79 (1H; br)

EM (ESI): M^+454

Ejemplo 1-72

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,77 (6H; s); 4,37 (2H; s); 6,20 (2H; s); 7,39 (1H; dd; J= 7,8; 7,8 Hz); 7,47 (1H; dd; J= 1,7; 7,8 Hz); 7,59 (1H; dd; J= 1,7; 7,8 Hz); 7,89 (1H; m); 8,11-8,14 (2H; m); 9,04 (1H; s); 14,69 (1H; br)

EM (ESI): M^+468

Ejemplo 1-73

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; br); 4,36 (2H; s); 4,60 (2H; m); 5,00 (1H; br); 7,39-7,49 (2H; m); 7,82 (1H; m); 8,04 (1H; m); 8,11 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,14 (1H; brs)

EM (ESI): M^+393

Ejemplo 1-74

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,41 (1H; m); 3,51 (1H; m); 3,82 (1H; m); 4,26 (1H; m); 4,36 (2H; s); 4,79 (1H; m); 4,93 (1H; m); 5,19 (1H; m); 7,38 (1H; m); 7,46 (1H; m); 7,58 (1H; m); 7,84 (1H; m); 7,97 (1H; m); 8,15 (1H; m); 8,84 (1H; s)

EM (ESI): M^+421

Ejemplo 1-75

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,32 (2H; s); 5,98 (2H; s); 7,31-7,43 (5H; m); 7,80 (1H; m); 8,06 (1H; m); 8,12 (1H; m); 8,99 (1H; m); 14,81 (1H; brs)

EM (ESI): M^+424

Ejemplo 1-76

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,62 (3H; d; J= 4,4 Hz); 4,32 (2H; s); 6,11 (2H; s); 7,30-7,43 (3H; m); 7,53 (1H; q; J= 4,4 Hz); 7,84 (1H; m); 8,06 (1H; s); 8,12 (1H; m); 8,98 (1H; m); 14,74 (1H; s)

EM (ESI): M^+438

Ejemplo 1-77

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,77 (6H; s); 4,33 (2H; s); 6,19 (2H; s); 7,27-7,44 (3H; m); 7,89 (1H; m); 8,06-8,14 (2H; m); 9,03 (1H; s); 14,64 (1H; s)

EM (ESI): M^+452

Ejemplo 1-78

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,74 (2H; dt; J= 4,8; 5,6 Hz); 4,17 (2H; s); 4,60 (2H; t; J= 4,8 Hz); 4,99 (1H; t; J= 5,6 Hz); 7,20-7,32 (5H; m); 7,82 (1H; m); 7,99 (1H; m); 8,21 (1H; m); 8,84 (1H; s); 15,27 (1H; s)

EM (ESI): M^+323

Ejemplo 1-79

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,34 (3H; s); 3,75 (2H; br); 4,30 (2H; s); 4,61 (2H; t; J= 4,7 Hz); 5,00 (1H; br); 7,21-7,31 (3H; m); 7,81 (1H; dd; J= 2,0; 8,9 Hz); 8,01 (1H; d; J= 8,9 Hz); 8,15 (1H; d; J= 2,0 Hz); 8,86 (1H; s); 15,23 (1H; s)

EM (ESI): M^+371

Ejemplo 1-80

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,76 (2H; m); 4,31 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,01 (1H; m); 7,23 (1H; m); 7,36-7,47 (2H; m); 7,65 (1H; m); 7,81 (1H; m); 8,02 (1H; m); 8,14 (1H; m); 8,86 (1H; s)

EM (ESI): M^+401

Ejemplo 1-81

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,26 (3H; s); 3,75 (2H; m); 4,12 (2H; s); 4,60 (2H; m); 4,99 (1H; m); 7,10-7,18 (4H; m); 7,80 (1H; m); 7,99 (1H; m); 8,20 (1H; m); 8,85 (1H; s); 15,29 (1H; s)

EM (ESI): M^+337

Ejemplo 1-82

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,73 (2H; dt; J= 4,8; 5,2 Hz); 3,84 (3H; s); 4,28 (2H; s); 4,60 (2H; t; J= 4,8 Hz); 5,00 (1H; t; J= 5,2 Hz); 7,04-7,07 (2H; m); 7,30 (1H; m); 7,79 (1H; m); 8,00 (1H; m); 8,11 (1H; m); 8,84 (1H; s); 15,22 (1H; s)

EM (ESI): M^+387

Ejemplo 1-83

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,50 (2H; s); 4,62 (2H; m); 7,60-8,15 (5H; m); 8,35 (1H; s); 8,68 (1H; m); 8,87 (1H; s); 15,25 (1H; br)

EM (ESI): M^+324

Ejemplo 1-84

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,33 (2H; s); 4,62 (2H; m); 7,57 (2H; d; J= 6,3 Hz); 7,89 (1H; dd; J= 2,1; 8,7 Hz); 8,07 (1H; d; J= 8,7 Hz); 8,32 (1H; d; J= 2,1 Hz); 8,62 (1H; d; J= 6,3 Hz); 8,88 (2H; s)

EM (ESI): M^+324

Ejemplo 1-85

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,21 (3H; s); 3,77 (2H; m); 4,61 (2H; m); 4,66 (2H; s); 5,02 (1H; m); 7,38 (1H; m); 7,55 (1H; m); 7,68 (1H; m); 7,81 (1H; m); 8,00-8,05 (2H; m); 8,19 (1H; m); 8,87 (1H; s)

EM (ESI): M^+401

Ejemplo 1-86

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,73 (2H; m); 4,15 (2H; s); 4,58 (2H; m); 5,00 (1H; m); 7,23-7,50 (10H; m); 7,88-7,92 (2H; m); 8,83 (1H; s)

EM (ESI): M^+399

Ejemplo 1-87

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,30 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,00 (1H; br); 7,26-7,38 (2H; m); 7,43-7,49 (2H; m); 7,82 (1H; m); 8,02 (1H; m); 8,14 (1H; m); 8,86 (1H; s); 15,32 (1H; s)

EM (ESI): M^+357

Ejemplo 1-88

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,74 (2H; m); 4,25 (2H; s); 4,60 (2H; m); 4,98 (1H; br); 7,25-7,53 (6H; m); 7,59-7,66 (3H; m); 7,87 (1H; m); 8,10 (1H; m); 8,29 (1H; m); 8,85 (1H; s); 15,30 (1H; s)

EM (ESI): M^+399

Ejemplo 1-89

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,79 (2H; m); 4,33 (2H; s); 4,64 (2H; m); 5,03 (1H; m); 7,57-7,65 (3H; m); 7,76 (1H; m); 7,91 (1H;m); 8,06 (1H; m); 8,32 (1H; m); 8,90 (1H; s); 15,31 (1H; s)

EM (ESI): M^+391

Ejemplo 1-90

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,30 (3H; t; J= 6,8 Hz); 3,74 (2H; m); 3,98 (2H; q; J= 6,8 Hz); 4,12 (2H; s); 4,60 (2H; m); 5,01 (1H; m); 6,76 (1H; m); 6,82-6,84 (2H; m); 7,20 (1H; m); 7,82 (1H; m); 7,99 (1H; m); 8,22 (1H; m); 8,85 (1H; s)

EM (ESI): M^+367

Ejemplo 1-91

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,25 (2H; s); 4,61 (2H; m); 7,53 (1H; m); 7,66-7,71 (2H; m); 7,83-7,89 (2H; m); 8,02 (1H; m); 8,28 (1H; m); 8,87 (1H; s)

EM (ESI): M^+348

Ejemplo 1-92

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,48 (3H; m); 3,74 (2H; m); 4,26 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,09 (1H; br); 7,19 (1H; m); 7,39 (2H; m); 7,82 (1H; m); 8,04 (1H; m); 8,13 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,22 (1H; s)

EM (ESI): M^+403

Ejemplo 1-93

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,24 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,02 (1H; br); 7,38-7,47 (4H; m); 7,80 (1H; m); 8,03 (1H; m); 8,16 (1H; m); 8,86 (1H; s); 15,23 (1H; s)

EM (ESI): M^+407

Ejemplo 1-94

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,76 (2H; m); 3,99 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,01 (3H; m); 6,41 (3H; m); 6,93 (1H; m); 7,78 (1H; m); 8,00 (1H; m); 8,20 (1H; m); 8,86 (1H; s)

EM (ESI): M^+338

Ejemplo 1-95

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,00 (3H; s); 3,76 (2H; m); 4,13 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,01 (1H; m); 6,98 (1H; m); 7,23

(1H; m); 7,43 (2H; m); 7,81 (1H; m); 8,01 (1H; m); 8,21 (1H; m); 8,86 (1H; s); 9,87 (1H; s)

EM (ESI): M^+380

Ejemplo 1-96

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,73 (2H; m); 4,18 (2H; s); 4,59 (2H; m); 4,98 (1H; br); 7,26 (1H; s); 7,29 (1H; m); 7,39 (1H; m); 7,53 (1H; m); 7,99 (1H; s); 8,24 (1H; m); 8,85 (1H; s); 15,25 (1H; s)

EM (ESI): M^+401

Ejemplo 1-97

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,28 (3H; s); 3,75 (2H; m); 4,25 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,04 (1H; br); 7,13 (1H; s); 7,29-7,36 (2H; m); 7,81 (1H; m); 8,03 (1H; m); 8,13 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,24 (1H; s)

EM (ESI): M^+371

Ejemplo 1-98

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,59 (6H; s); 3,75 (2H; m); 4,33 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,00 (1H; m); 7,59-7,64 (3H; m); 7,73 (1H; m); 7,87 (1H; m); 8,03 (1H; m); 8,27 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,27 (1H; s)

EM (ESI): M^+430

Ejemplo 1-99

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,26 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,00 (1H; br); 7,21 (1H; m); 7,38-7,51 (2H; m); 7,83 (1H; m); 8,03 (1H; m); 8,22 (1H; s); 8,87 (1H; s)

EM (ESI): M^+375

Ejemplo 1-100

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,76 (2H; m); 4,26 (2H; s); 4,61 (2H; m); 4,99 (1H; m); 7,25 (1H; m); 7,61 (1H; m); 7,81 (1H; m); 8,04 (1H; m); 8,16 (1H; m); 8,87 (1H; s); 15,16 (1H; s)

EM (ESI): M^+393

Ejemplo 1-101

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,79(2H; m); 4,01(3H; s); 4,19(2H; s); 4,64-4,65(2H; m); 5,02(1H; t; J=5,5Hz); 7,25(1H; d; J=1,6Hz); 7,31-7,35(2H; m); 7,56-7,58(1H; m); 7,82(1H; s); 8,78(1H; s); 15,38(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 422

Ejemplo 1-102

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,19 (2H; m); 1,30 (2H; m); 3,83 (1H; m); 4,37 (2H; s); 7,38 (1H; m); 7,46 (1H; m); 7,57 (1H; m); 7,89 (1H; m); 8,12 (1H; m); 8,24 (1H; m); 8,73 (1H; s); 15,05 (1H; s)

EM (ESI): M^+387

Ejemplo 2-1

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,37 (2H; s); 6,88 (2H; brs); 7,35-7,47 (2H; m); 7,58 (1H; m); 7,87 (1H; dd; J= 2,1; 8,9 Hz); 8,08 (1H; d; J= 2,1 Hz); 8,16 (1H; d; J= 8,9 Hz); 8,86 (1H; s); 15,24 (1H; brs)

EM (ESI): M^+362

Ejemplo 2-2

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,75 (3H; brs); 4,36 (2H; s); 7,35 (1H; m); 7,42 (1H; m); 7,54 (1H; m); 7,72 (1H; m); 7,85 (1H; m); 8,10 (1H; s); 9,03 (1H; s); 11,61 (1H; brs)

EM (ESI): M^+420

Ejemplo 2-3

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,16(3H; s); 4,36(2H; s); 7,35-7,45(2H; m); 7,58(1H; dd; J=1,8; 7,8Hz); 7,76-7,85(2H; m); 8,10(1H; s); 8,96(1H; s); 12,02(1H; brs); 14,77(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 405

Ejemplo 2-4

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,32 (3H; s); 4,37 (2H; s); 7,38 (1H; m); 7,46 (1H; m); 7,58 (1H; m); 7,86 (1H; m); 8,06-8,10 (2H; m); 8,82 (1H; s); 14,60 (1H; br)

EM (ESI): M^+440

Ejemplo 2-5

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,46 (3H; s); 3,53 (3H; s); 4,37 (2H; s); 7,38 (1H; dd; J= 7,8; 7,8 Hz); 7,47 (1H; dd; J=

2,1; 7,8 Hz); 7,58 (1H; dd; J= 2,1; 7,8 Hz); 7,88 (1H; dd; J= 1,8; 8,7 Hz); 7,97 (1H; d; J= 8,7 Hz); 8,12 (1H; d; J= 1,8 Hz); 9,11 (1H; s); 15,54 (1H; brs)

EM (ESI): M^+454

Ejemplo 2-6

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,96 (6H; s); 4,36 (2H; s); 7,38 (1H; dd; J= 7,8; 7,8 Hz); 7,46 (1H; dd; J= 2,0; 7,8 Hz); 7,57 (1H; dd; J= 2,0; 7,8 Hz); 7,86 (1H; dd; J= 2,2; 8,8 Hz); 8,12 (1H; d; J= 2,2 Hz); 8,25 (1H; d; J= 8,8 Hz); 9,25 (1H; s); 15,14 (1H; brs)

EM (ESI): M^+390

Ejemplo 2-7

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,84 (3H; d); 4,35 (2H; s); 7,19 (1H; q); 7,38 (1H; m); 7,45 (1H; m); 7,55 (1H; m); 7,85 (1H; m); 8,09-8,11 (2H; m); 8,99 (1H; m)

EM (ESI): M^+376

Ejemplo 2-8

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,09 (3H; t; J= 7,1 Hz); 3,13 (2H; dq; J= 6,1; 7,1 Hz); 4,36 (2H; s); 7,19 (1H; t; J= 6,1 Hz); 7,38 (1H; dd; J= 7,7; 7,7 Hz); 7,46 (1H; dd; J= 1,7; 7,7 Hz); 7,58 (1H; dd; J= 1,7; 7,8 Hz); 7,85 (1H; dd; J= 2,1; 8,8 Hz); 8,10 (1H; d; J= 2,1 Hz); 8,15 (1H; d; J= 8,8 Hz); 8,99 (1H; s); 15,14 (1H; brs)

EM (ESI): M^+390

Ejemplo 3-1

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 3,79 (3H; s); 4,28 (2H; s); 4,57 (2H; m); 5,02 (1H; m); 7,17 (1H; m); 7,32 (1H; m); 7,57 (2H; m); 7,76 (1H; m); 8,83 (1H; m); 15,75 (1H; s)

EM (ESI): M^+421

Ejemplo 3-2

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,24 (3H; s); 3,77 (2H; dd; J= 5,2; 5,6Hz); 4,27 (2H; s); 4,61 (2H; t; J= 5,2Hz); 5,05 (1H; t; J= 5,6Hz); 7,23 (2H; m); 7,34 (1H; m); 7,76 (1H; m); 8,03 (1H; m); 8,08 (1H; m); 8,86 (1H; s); 15,23 (1H; s)

EM (ESI): M^+371

Ejemplo 3-3

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,73 (5H; s); 4,21 (2H; s); 4,61 (2H; t; J= 4,8Hz); 5,01 (1H; t; J= 5,2Hz); 5,02 (1H; m); 7,12 (1H; m); 7,25 (1H; m); 7,37 (1H; m); 7,81 (1H; m); 8,01 (1H; m); 8,19 (1H; m); 8,86 (1H; s); 15,26 (1H; s)

EM (ESI): M^+387

Ejemplo 3-4

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,80 (2H; m); 4,01 (3H; s); 4,12 (2H; s); 4,65 (2H; m); 5,02 (1H; m); 7,17-7,50 (4H; m); 8,03 (1H; s); 8,81 (1H; s); 15,45 (1H; s)

EM (ESI): M^+405

Ejemplo 3-5

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,74 (2H; t); 4,17 (2H; s); 4,56 (2H; t); 5,02 (1H; br); 7,20(1H; m);7,31 (1H; m); 7,38 (1H; m); 7,52-7,56 (2H; m); 8,86 (1H; s); 13,63 (1H; s)

EM (ESI): M^+407

Ejemplo 3-6

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,78 (2H; t); 4,18 (2H; s); 4,44-4,49 (2H; m); 5,08 (1H; t); 7,20-7,25 (2H; m); 7,34-7,40 (1H; m); 7,56 (1H; d); 7,82 (1H; s); 8,77 (1H; s); 11,10-11,30 (1H; br); 15,49 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 408

Ejemplo 3-7

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,68 (3H; d; J=4,4Hz); 3,74 (2H; t; J=4,8Hz); 4,04 (2H; s); 4,60 (2H; t; J=4,8Hz); 5,01 (1H; t); 5,27 (1H; q; J=5,2Hz); 6,51-6,56 (2H; m); 6,95 (1H; d); 7,07-7,09 (1H; m); 7,78 (1H; d; J=9,2Hz); 7,98 (1H; d; J=8,8Hz); 8,21 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,33 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 353

Ejemplo 3-8

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,62 (6H; s); 3,74 (2H; t); 4,24 (2H; s); 4,60 (2H; t; J=4,8Hz); 5,01 (1H; t); 6,97-7,05 (2H; m); 7,21 (2H; m); 7,77 (1H; d; J=11,2Hz); 7,97 (1H; d); 8,16 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,29 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 367

Ejemplo 3-9

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 4,35 (2H; s); 7,11 (1H; d; J=8,8Hz); 7,37-7,40 (1H; m); 7,44 (1H; d); 7,56 (1H; d); 7,69-7,74 (6H; m); 8,19 (1H; s); 8,68 (1H; s); 14,99 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 424

Ejemplo 3-10

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,84-3,95 (4H; m); 4,36 (2H; s); 5,11-5,19 (3H; m); 7,38 (1H; m); 7,45 (1H; d); 7,57 (1H; d); 7,82 (1H; d; J=9,2Hz); 8,15 (1H; d; J=8,8Hz); 8,90 (1H; s); 15,21 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 422

Ejemplo 3-11

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,76 (2H; t); 4,05 (2H; s); 4,59 (2H; t); 5,00 (1H; t); 6,61 (1H; d); 6,64 (1H; s); 6,70 (1H; d; J=8,0Hz); 7,09-7,11 (1H; m); 7,81 (1H; d; J=8,8Hz); 8,00 (1H; d; J=8,8Hz); 8,21 (1H; s); 8,86 (1H; s); 9,30 (1H; s); 15,30 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 340

Ejemplo 3-12

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,80-1,90 (2H; m); 2,45-2,50 (2H; m); 2,60-2,70 (2H; m); 4,36 (2H; s); 5,11-5,16 (1H; m); 7,38-7,40 (1H; m); 7,45 (1H; d); 7,57 (1H; d); 7,81 (1H; d; J=8,8Hz); 7,93 (1H; d); 8,14 (1H; s); 8,68 (1H; s); 15,16 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 402

Ejemplo 3-13

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,70-1,90 (4H; m); 1,91-2,00 (2H; m); 2,20-2,30 (2H; m); 4,37 (2H; s); 5,20-5,30 (1H; m); 7,38-7,40 (1H; m); 7,45 (1H; d); 7,57 (1H; d); 7,86 (1H; d); 8,16 (1H; d); 8,19 (1H; s); 8,75 (1H; s); 15,16 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 416

Ejemplo 3-14

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,70-3,80 (2H; m); 3,96 (3H; s); 4,32 (2H; s); 4,81 (2H; t); 4,90 (1H; t); 7,35-7,43 (2H; m); 7,54-7,59 (2H; m); 7,69 (1H; s); 8,69 (1H; s);15,16 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 422

Ejemplo 3-15

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,88 (3H; s); 2,95 (3H; s); 3,70-3,80 (2H; m); 4,21 (2H; s); 4,61 (2H; t); 4,99 (1H; t); 7,20-7,23 (1H; m); 7,33 (1H; s); 7,37-7,38 (2H; dx2); 7,86 (1H; d); 8,02 (1H; d; J=8,8Hz); 8,26 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,30 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 395

Ejemplo 3-16

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,71 (6H; s); 3,70-3,76 (2H; m); 4,58 (2H; s); 4,60 (2H; t; J=5,2Hz); 5,02 (1H; t); 7,42 (1H; d); 7,51 (1H; m); 7,64 (1H; m); 7,80 (1H; d); 7,84 (1H;

d); 8,01 (1H; d; J=8,8Hz); 8,11 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,25 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 431

Ejemplo 3-17

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,73-3,75 (2H; m); 4,24 (2H; s); 4,61 (2H; t); 5,00 (1H; t; J=5,6Hz); 7,31 (1H; m); 7,48-7,51 (1H; m); 7,84 (1H; d); 8,02 (1H; d); 8,21 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,22 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 394

Ejemplo 3-18

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,70-3,80 (2H; m); 4,56 (2H; s); 4,60 (2H; t); 5,00 (1H; t); 7,38-7,43 (2H; m); 7,52-7,54 (1H; m); 7,78 (1H; d); 7,87 (1H; d; J=7,8Hz); 7,98 (1H; d; J=8,9Hz); 8,11 (1H; s); 8,84 (1H; s); 12,60-13,00 (1H; br); 15,29 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 368

Ejemplo 3-19

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,74-3,77 (2H; m); 4,58 (2H; s); 4,61 (2H; t); 5,02 (1H; t; J=5,6Hz); 7,29 (1H; d); 7,46 (1H; m); 7,56 (1H; m); 7,70 (1H; m); 7,81 (1H; d); 7,87 (1H; d); 8,01 (1H; s); 8,18 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,27 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 417

Ejemplo 3-20

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,37 (3H; t; J=6,9Hz); 3,70-3,80 (2H; m); 4,22 (2H; s); 4,28 (2H; q; J=6,9Hz); 4,65 (2H; t); 5,00 (1H; t); 7,30-7,34 (3H; m); 7,60 (1H; d); 7,92 (1H; s); 8,80 (1H; s); 15,44 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 436

Ejemplo 3-21

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,76 (2H; m); 4,40 (2H; s); 4,63 (2H; t; J=5,1Hz); 5,02 (1H; t; J=5,6Hz); 7,20 (1H; d; J=6,3Hz); 7,35-7,39 (1H; m); 7,62 (1H; d; J=6,3Hz); 8,00 (1H; s); 8,32 (1H; s); 8,89 (1H; s); 15,87 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 426

Ejemplo 3-22

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,80 (2H; t; J=5,3Hz); 4,48 (2H; s); 4,75 (2H; t; J=4,6Hz); 5,06 (1H; t; J=5,6Hz); 7,24 (1H; d; J=6,3Hz); 7,39-7,42 (1H; m); 7,65 (1H; d; J=6,7Hz); 7,95 (1H; s); 8,40 (1H; s); 9,00 (1H; s); 14,62 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 460

Ejemplo 3-23

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,53 (3H; d; J=6,4Hz); 3,76-3,83 (2H; m); 4,26 (2H; s); 5,19-5,23 (2H; m); 7,20-7,22 (1H; m); 7,41-7,49 (2H; m); 7,86 (1H; d); 8,17 (1H; d; J=8,8Hz); 8,24 (1H; s); 8,88 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 390

Ejemplo 3-24

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,53 (3H; d; J=6,8Hz); 3,76-3,82 (2H; m); 4,26 (2H; s); 5,19-5,23 (2H; m); 7,22-7,24 (1H; m); 7,41-7,49 (2H; m); 7,86 (1H; d); 8,17 (1H; d; J=9,2Hz); 8,24 (1H; s); 8,88 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 390

Ejemplo 3-25

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,40-3,50 (2H; m); 4,34 (2H; s); 4,57 (2H; t); 4,89 (1H; t); 7,24-7,27 (1H; m); 7,45-7,51 (2H; m); 8,35 (1H; s); 8,45 (1H; s); 9,00 (1H; s); 14,30-14,40 (1H; br)

EM (ESI): M^+ 444

Ejemplo 3-26

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,84-3,96 (4H; m); 4,26 (2H; s); 5,13-5,18 (3H; m); 7,19-7,21 (1H; m); 7,40-7,48 (2H; m); 7,84 (1H; d; J=9,2Hz); 8,15 (1H; d; J=8,8Hz); 8,23 (1H; s); 8,90 (1H; s); 15,24 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 406

Ejemplo 3-27

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,77 (2H; t; J=5,2Hz); 4,53 (2H; s); 4,68 (2H; t; J=4,8Hz); 5,01 (1H; t; J=5,6Hz); 7,32 (1H; d; J=6,0Hz); 7,39-7,43 (1H; m); 7,64 (1H; d; J=6,4Hz); 8,07 (1H; s); 8,79 (1H; s); 8,96 (1H; s); 14,61 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 417

Ejemplo 3-28

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,97 (3H; t; J=7,2Hz); 2,58 (3H; s); 2,84 (2H; q; J=7,2Hz); 3,77 (2H; t); 4,21 (2H; s); 4,60 (2H; t); 5,00 (1H; t); 7,00-7,02 (1H; m); 7,12 (1H; d); 7,20-7,24 (2H; m); 7,78 (1H; d; J=8,8Hz); 7,98 (1H; d; J=8,8Hz); 8,17 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,31 (1H; s)

EM (ESI): M^+381

Ejemplo 3-29

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,78 (3H; t; J=7,2Hz); 1,42 (2H; m); 2,56 (3H; s); 2,76 (2H; t; J=6,8Hz); 3,74 (2H; t); 4,23 (2H; s); 4,60 (2H; t; J=4,8Hz); 5,02 (1H; t; J=5,6Hz); 7,00-7,03 (1H; m); 7,09 (1H; d); 7,20-7,21 (2H; m); 7,77 (1H; d; J=9,2Hz); 7,99 (1H; d; J=8,8Hz); 8,15 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,30 (1H; s)

EM (ESI): M^+395

Ejemplo 3-30

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,52 (3H; s); 3,77 (2H; t; J=4,8Hz); 4,01 (2H; s); 4,30 (2H; s); 4,61 (2H; t); 4,90-5,10 (1H; br); 7,03-7,09 (2H; m); 7,20-7,26 (7H; m); 7,76 (1H; d); 7,98 (1H; d); 8,17 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,30 (1H; s)

EM (ESI): M^+443

Ejemplo 3-31

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,94 (3H; s); 3,09 (3H; s); 3,75 (2H; m); 4,13-4,18 (1H; m); 4,44-4,48 (1H; m); 4,61 (2H;

t); 5,02 (1H; t; J=5,6Hz); 7,33-7,37 (3H; m); 7,52 (1H; d; J=9,2Hz); 7,81 (1H; d); 8,01 (1H; d; J=8,8Hz); 8,15 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,27 (1H; s)

EM (ESI): M^+431

Ejemplo 3-32

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,01 (6H; d); 2,52 (3H; s); 3,12-3,19 (1H; m); 3,73-3,75 (2H; m); 4,20 (2H; s); 4,60 (2H; t); 5,02 (1H; t); 7,00-7,02 (1H; m); 7,11 (1H; d); 7,19-7,22 (2H; m); 7,77 (1H; d; J=8,8Hz); 7,98 (1H; d; J=9,2Hz); 8,18 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,31 (1H; s)

EM (ESI): M^+395

Ejemplo 3-33

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,86 (9H; s); 4,26 (2H; s); 7,22-7,24 (1H; m); 7,42-7,49 (2H; m); 7,79 (1H; d; J=9,2Hz); 8,28 (1H; s); 8,39 (1H; d; J=8,8Hz); 8,98 (1H; s); 15,16 (1H; s)

EM (ESI): M^+388

Ejemplo 3-34

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,71 (2H; m); 3,96 (3H; s); 4,21 (2H; s); 4,81 (2H; t); 4,89 (1H; t); 7,19-7,24 (1H; m); 7,40-7,52 (3H; m); 7,77 (1H; s); 8,68 (1H; s); 15,17 (1H; s)

EM (ESI): M^+406

Ejemplo 3-35

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,09 (2H; s); 4,83 (2H; t); 5,33 (1H; t); 5,81 (2H; s); 7,15 (1H; s); 7,15-7,24 (1H; m); 7,36 (1H; m); 7,48 (1H; m); 7,57 (1H; s); 8,77 (1H; s); 15,37 (1H; s)

EM (ESI): M^+391

Ejemplo 3-36

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,79 (2H; t); 4,60 (2H; s); 4,68 (2H; t); 5,05 (1H; t); 7,11 (1H; d; J=6,0Hz); 7,30-7,34 (1H; m); 7,57 (1H; d; J=6,8Hz); 8,02 (1H; s); 8,38 (1H; s); 8,95 (1H; s); 13,60-14,00 (1H; br); 14,88 (1H; s)

EM (ESI): M^+436

Ejemplo 3-37

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,70-3,72 (2H; m); 4,98 (3H; s); 4,23 (2H; s); 4,81 (2H; t); 4,89 (1H; t); 7,20-7,26 (1H; m); 7,50 (1H; s); 7,62-7,67 (2H; m); 8,68 (1H; s); 15,10 (1H; s)

EM (ESI): M^+424

Ejemplo 3-38

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,67 (6H; s); 3,39 (2H; m); 4,21 (2H; s); 4,72 (1H; t); 4,97 (2H; t); 7,20-7,22 (1H; m); 7,40-7,50 (2H; m); 7,65 (1H; s); 7,84 (1H; s); 15,10 (1H; s)

EM (ESI): M^+419

Ejemplo 3-39

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,10 (3H; s); 4,50-4,60 (2H; m); 4,23 (2H; s); 4,65 (2H; t); 5,00 (1H; t); 7,20-7,30 (1H; m); 7,40-7,50 (2H; m); 7,65 (1H; s); 8,20 (1H; s); 8,83 (1H; s); 10,20 (1H; s); 15,00 (1H; s)

EM (ESI): M^+433

Ejemplo 3-40

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,74-3,75 (2H; m); 4,55 (2H; s); 4,65 (2H; t); 5,00 (1H; t); 7,17 (1H; d; J=6,3Hz); 7,34-7,39 (1H; m); 7,62 (1H; d; J=6,6Hz); 7,73 (1H; d; J=9,3Hz); 8,34 (1H; d; J=9,3Hz); 8,97 (1H; s); 14,62 (1H; s)

EM (ESI): M^+417

Ejemplo 3-41

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,45 (3H; s); 2,97 (3H; s); 3,74-3,76 (2H; m); 4,12 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,03 (1H; t; J=5,6Hz); 7,24-7,30 (1H; m); 7,30-7,39 (3H; m); 7,76 (1H; d); 8,01 (1H; d; J=8,8Hz); 8,13 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,23 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 395

Ejemplo 3-42

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,88 (6H; t; J=7,2Hz); 2,91 (4H; q; J=6,8Hz); 3,75 (2H; m); 4,23 (2H; s); 4,60 (2H; t); 5,02 (1H; t; J=5,6Hz); 7,00-7,06 (1H; m); 7,14-7,25 (3H; m);

7,77 (1H; d); 7,98 (1H; d; J=8,8Hz); 8,16 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,32 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 395

Ejemplo 3-43

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,78 (6H; s); 3,99 (2H; s); 4,25 (2H; s); 4,23 (2H; s); 5,52 (1H; br); 7,20-7,22 (1H; m); 7,42-7,49 (2H; m); 7,76 (1H; d; J=9,2Hz); 8,27 (1H; s); 8,34 (1H; d; J=9,2Hz); 9,05 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 404

Ejemplo 3-44

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,36 (3H; t; J=6,9Hz); 3,70-3,80 (2H; m); 4,12 (2H; s); 4,24 (2H; q; J=7,0Hz); 4,62 (2H; t); 5,00 (1H; t); 7,16-7,27 (3H; m); 7,40-7,50 (1H; m); 8,12 (1H; s); 8,80 (1H; s); 15,50 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 420

Ejemplo 3-45

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,70-3,80 (2H; m); 3,84 (3H; s); 3,85 (3H;s); 4,19 (2H; s); 4,75 (2H; t); 4,92 (1H; t; J=5,6Hz); 7,21-7,28 (2H; m); 7,45-7,50 (1H; m); 7,95 (1H; s); 8,75 (1H; s); 15,09 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 436

Ejemplo 3-46

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,62 (3H; s); 3,74 (2H; m); 4,02 (2H; s); 4,61 (2H; t); 5,01 (1H; t); 5,50-5,60 (1H; m);

6,30-6,43 (3H; m); 6,95-7,01 (1H; m); 7,82 (1H; d); 7,99 (1H; d; J=8,8Hz); 8,21 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,33 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 353

Ejemplo 3-47

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,42 (3H; t; J=6,8Hz); 3,70-3,80 (2H; m); 4,20-4,23 (4H; m); 4,84-5,00 (3H; m); 7,20-7,30 (1H; m); 7,40-7,49 (3H; m); 7,77 (1H; s); 8,67 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 420

Ejemplo 3-48

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,78 (3H; s); 3,60-3,70 (2H; m); 4,16 (2H; s); 4,75-4,79 (2H; m); 5,38 (1H; t); 6,20-6,27 (1H; m); 7,07 (1H; s); 7,20-7,23 (1H; m); 7,39-7,49 (3H; m); 8,80 (1H; s); 15,32 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 405

Ejemplo 3-49

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,94 (3H; t; J=7,2Hz); 1,72-1,78 (2H; m); 3,77 (2H; m); 4,13-4,14 (4H; m); 4,62 (2H; t); 5,00 (1H; br); 7,12-7,18 (2H; m); 7,26 (1H; s); 7,44-7,46 (1H; m); 8,13 (1H; s); 8,79 (1H; s); 15,49 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-50

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,00 (3H; s); 3,08 (3H; s); 3,75-3,77 (2H; m); 4,16 (2H; s); 4,57 (2H; t); 5,00 (1H; t;

J=5,6Hz); 7,09-7,18 (2H; m); 7,24 (1H; s); 7,40-7,41 (1H; m); 7,85 (1H; s); 8,01 (1H; s); 8,72 (1H; s); 15,67 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 446

Ejemplo 3-51

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,72 (3H; s); 3,72-3,80 (2H; m); 3,95 (3H; s); 4,06 (2H; s); 4,40-4,50 (2H; m); 5,00 (1H; t); 7,12 (1H; s); 7,15-7,19 (2H; m); 7,40-7,45 (1H; m); 7,88 (1H; s); 8,51 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 420

Ejemplo 3-52

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,77 (2H; m); 4,17 (2H; s); 4,72 (2H; t; J=4,8Hz); 4,97 (1H; t; J=5,6Hz); 7,08 (2H; d; J=7,6Hz); 7,09-7,25 (2H; m); 7,31-7,36 (2H; m); 7,43-7,49 (3H; m); 8,04 (1H; s); 7,76 (1H; s); 15,02 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 468

Ejemplo 3-53

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,24 (6H; d; J=7,2Hz); 3,75 (2H; t); 4,08 (2H; s); 4,61 (2H; t); 4,99-5,04 (2H; m); 7,11-7,20 (2H; m); 7,28 (1H; s); 7,43-7,45 (1H; m); 8,17 (1H; s); 8,79 (1H; s); 15,52 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-54

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,99 (3H; t; J=7,3Hz); 1,60-1,70 (2H; m); 3,00-3,10 (2H; m); 3,70-3,80 (2H; m); 4,15 (2H;

s); 4,82 (2H; t); 5,50 (1H; t); 6,20 (1H; t); 7,08 (1H; s); 7,10-7,20 (1H; m); 7,40-7,51 (3H; m); 8,78 (1H; s); 15,30-15,40 (1H; br)

EM (ESI): M^+ 433

Ejemplo 3-55

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,24 (3H; t; J=6,9Hz); 3,08 (2H; m); 3,71-3,80 (2H; m); 4,15 (2H; s); 4,83 (2H; t); 5,43 (1H; t); 6,21 (1H; t); 7,10 (1H; s); 7,17-7,23 (1H; m); 7,36-7,52 (3H; m); 8,78 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 419

Ejemplo 3-56

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,53 (3H; d; J=6,8Hz); 3,72 (2H; m); 3,99 (3H; s); 4,21 (2H; s); 5,12 (1H; t); 5,70-5,90 (1H; m); 7,20-7,21 (1H; m); 7,40-7,55 (3H; m); 7,76 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,00-15,20 (1H; br)

EM (ESI): M^+ 420

Ejemplo 3-57

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,52 (3H; d; J=6,8Hz); 3,71 (2H; t); 4,00 (3H; s); 4,23 (2H; s); 5,10 (1H; t); 5,80-5,90 (1H; m); 7,20-7,30 (1H; m); 7,51 (1H; s); 7,60-7,67 (2H; m); 8,85 (1H; s); 14,90-15,10 (1H; br)

EM (ESI): M^+ 438

Ejemplo 3-58

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,03 (3H; d; J=8,4Hz); 1,78-1,87 (2H; m); 3,73-3,75 (2H; m); 4,12 (2H; t); 4,20 (2H; s); 4,85 (2H; t); 4,92 (1H; t); 7,20 (1H; m); 7,39-7,51 (3H; m); 7,76 (1H; s); 8,68 (1H; s); 15,17 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-59

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,35 (6H; s); 3,72-3,75 (2H; m); 4,20 (2H; s); 4,83-4,91 (4H; m); 7,20 (1H; m); 7,39-7,49 (3H; m); 7,74 (1H; s); 8,66 (1H; s); 15,18 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-60

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,86 (3H; t; J=7,3Hz); 1,80-2,10 (2H; m); 3,70-3,90 (2H; m); 4,26 (2H; s); 5,00-5,10 (1H; m); 5,17 (1H; t; J=5,4Hz); 7,19-7,24 (1H; m); 7,39-7,51 (2H; m); 7,84 (1H; d; J=8,8Hz); 8,20 (1H; d; J=8,8Hz); 8,23 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,24 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 404

Ejemplo 3-61

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,36 (3H; t; J=6,9Hz); 1,52 (3H; d; J=6,6Hz); 3,78-3,80 (2H;m); 4,12 (2H; s); 4,26 (2H; q; J=7,0Hz); 5,21-5,30 (2H; m); 7,16-7,24 (2H; m); 7,40-7,46 (2H; m); 8,14 (1H; s); 8,81 (1H; s); 15,40-15,60 (1H; br)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-62

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,88 (6H; s); 3,70-3,80 (2H; m); 4,22 (2H; s); 4,60-4,70 (2H; m); 5,05 (1H; t); 7,20-7,31 (3H; m); 7,50-7,60 (1H; m); 7,80 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,30-15,40 (1H; br)

EM (ESI): M^+ 419

Ejemplo 3-63

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,90-1,29 (5H; m); 1,62-1,80 (6H; m); 3,75-3,78 (2H; m); 3,96 (2H; d; J=10,8Hz); 4,13 (2H; s); 4,60-4,62 (2H; m); 5,02 (1H; t); 7,06-7,24 (2H; m); 7,14 (1H; s); 7,42-7,44 (1H; m); 8,16 (1H; s); 8,79 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 488

Ejemplo 3-64

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,85-0,89 (6H; m); 2,96-3,00 (2H; m); 3,10-3,20 (2H; m); 3,33-3,40 (2H; m); 4,22 (2H; s); 4,74 (1H; t); 5,09-5,10(2H; m); 7,20 (1H; m); 7,38-7,47 (2H; m); 7,59 (1H; s); 7,89 (1H; s); 8,72 (1H; s); 15,08 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 447

Ejemplo 3-65

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,91 (3H; d; J=4,7Hz); 3,75-3,81 (2H; m); 4,01 (2H; s); 4,50-4,55 (2H; m); 5,04(1H; t; J=5,5Hz); 6,59 (1H; s); 6,60-6,68 (1H; m); 7,15-7,24 (2H; m); 7,51-7,55 (1H; m); 7,63 (1H; s); 8,65 (1H; s); 15,90 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 405

Ejemplo 3-66

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,91-2,00 (4H; m); 3,40-3,50 (4H; m); 3,70-3,81; (2H; m); 4,30 (2H; s); 4,50-4,55 (2H; m); 5,05(1H; t); 6,87 (1H; s); 7,10-7,12 (1H; m); 7,18-7,21 (1H; m); 7,49-7,52 (1H; m); 7,72 (1H; s); 8,69 (1H; s); 15,65 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 445

Ejemplo 3-67

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,44 (3H; t); 1,55 (3H; d); 3,70-3,77; (2H; m); 4,19 (2H; s); 4,28 (2H; q; J=8,8Hz); 5,14(1H; t); 5,83-5,90 (1H; m); 7,20 (1H; m); 7,39-7,40 (1H; m); 7,48-7,50 (2H; m); 7,75 (1H; s); 8,86 (1H; s);15,13 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-68

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,86 (3H; t; J=7,3Hz); 1,37 (3H; t; J=6,9Hz); 1,80-2,00; (2H; m); 3,70-3,90 (2H; m); 4,12 (2H; s); 4,20-4,28 (2H; m); 5,00-5,17(2H; m); 7,14-7,30 (2H; m); 7,42-7,49 (2H; m); 8,14 (1H; s); 8,78 (1H; s);15,50 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 3-69

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,09-1,27 (5H; m); 1,68-1,82 (6H; m); 3,71-3,73 (2H; m); 3,99 (2H; d; J=5,6Hz); 4,20 (2H;

s); 4,80-4,85 (2H; m); 4,92(1H; t; J=5,6Hz); 7,20 (1H; m); 7,38-7,40 (1H; m); 7,40-7,53 (2H; m); 7,75 (1H; s); 8,68 (1H; s);15,16 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 488

Ejemplo 3-70

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,70 (3H; d; J=6,4Hz); 1,12 (3H; d; J=6,4Hz); 2,30-2,40 (1H; m); 3,75-3,78 (1H; m); 3,95-4,00 (1H; m); 4,25 (2H; s); 4,80-4,85 (1H; m); 5,18(1H; t); 7,20-7,21 (1H; m); 7,41-7,48 (2H; m); 7,84 (1H; d); 8,21 (1H; s); 8,25 (1H; d; J=9,2Hz); 8,92 (1H; s);15,21 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 418

Ejemplo 3-71

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,85 (3H; d); 0,90 (3H; d); 1,40-1,50 (1H; m); 1,80-1,91 (2H; m); 3,71-3,80 (2H; m); 4,25 (2H; s); 5,15-5,20 (2H; m); 7,20-7,21 (1H; m); 7,41-7,48 (2H; m); 7,84 (1H; d; J=8,8Hz); 8,22 (1H; s); 8,24 (1H; d; J=8,8Hz); 8,83 (1H; s);15,20 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 432

Ejemplo 3-72

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,86 (3H; t; J=7,3Hz); 1,23 (6H; m); 1,80-2,00 (2H; m); 3,70-3,90 (2H; m); 4,09 (2H; s); 5,00-5,18 (3H; m); 7,12-7,21 (2H; m); 7,44-7,47 (2H; m); 8,20 (1H; s); 8,79 (1H; s);15,54 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

HOT 1183

Ejemplo 3-73

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,87 (3H; t; J=7,3Hz); 1,80-2,10 (2H; m); 3,70-3,90 (2H; m); 4,02 (3H; s); 4,11 (2H; s); 5,00-5,19 (2H; m); 7,16-7,24 (2H; m); 7,44-7,48 (2H; m); 8,04 (1H; s); 8,78 (1H; s);15,44 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-74

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,23 (6H; dx2); 1,51 (3H; d; J=6,6Hz); 3,77 (2H; t); 4,09 (2H; s); 4,90-5,10 (1H; m); 5,19-5,30 (2H; m); 7,12-7,21 (2H; m); 7,41-7,47 (2H; m); 8,20 (1H; s); 8,81 (1H; s); 15,55 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 3-75

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,00 (9H; s); 4,07-4,12 (2H; m); 4,30 (2H; s); 5,12-5,14 (2H; m); 7,20-7,25 (1H; m); 7,40-7,45 (1H; m); 7,51-7,53 (1H; m); 7,87 (1H; d); 8,25 (1H; s); 8,41 (1H; d; J=9,2Hz); 8,85 (1H; s); 15,20-15,21 (1H; br)

EM (ESI): M^+ 432

Ejemplo 3-76

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,70-3,81 (4H; m); 4,15 (2H; s); 4,24 (2H; t; J=5,0Hz); 4,60-4,62 (2H; m); 5,00-5,02 (2H; m); 7,15-7,20 (1H; m); 7,32-7,34 (2H; m); 7,44-7,49 (1H; m); 8,06 (1H; s); 8,79 (1H; s); 15,48 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 436

589

Ejemplo 3-77

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,90-1,92 (2H; m); 3,53-3,54 (2H; m); 3,70-3,80 (2H; m); 4,12 (2H; s); 4,20-4,30 (2H; m); 4,60-4,70 (3H; m); 5,02 (1H; t); 7,16-7,22 (2H; m); 7,30 (1H; s); 7,40-7,50 (1H; m); 8,11 (1H; s); 8,80 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 450

Ejemplo 3-78

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,10-3,20 (2H; m); 3,60-3,80 (4H; m); 4,15 (2H; s); 4,78-4,85 (3H; m); 5,30-5,40 (1H; m); 6,10-6,20 (1H; m); 7,15-7,20 (2H; m); 7,30-7,52 (3H; m); 8,77 (1H; s); 15,33 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 435

Ejemplo 3-79

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,89 (3H; t; J=7,4Hz); 1,90-2,00 (2H; m); 3,70-3,80 (2H; m); 3,99 (3H; s); 4,22 (2H; s); 5,15 (1H; t; J=5,4Hz); 5,70-5,80 (1H; m); 7,19-7,24 (1H; m); 7,38-7,52 (2H; m); 7,55 (1H; s); 7,77 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,12 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 434

Ejemplo 3-80

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,59 (3H; d; J=7,2Hz); 2,61 (3H; s); 2,80 (3H; s); 4,20 (2H; s); 4,96 (1H; t; J=5,6Hz); 6,50-6,60 (1H; m); 7,19-7,23 (1H; m); 7,40-7,49 (2H; m); 7,60 (1H; s); 7,80 (1H; s); 8,81 (1H; s); 15,06 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 433

Ejemplo 3-81

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 4,10-4,40 (4H; m); 5,50-5,60 (1H; m); 6,20-6,30 (1H; m); 7,19-7,22 (1H; m); 7,30-7,40 (6H; m); 7,40-7,50 (1H; m); 7,77 (1H; d); 8,00 (1H; d); 8,21 (1H; s); 9,03 (1H; s); 15,11 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 452

Ejemplo 3-82

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,86 (3H; t); 1,18-1,34 (2H; m); 1,87-1,98 (2H; m); 3,73-3,84 (2H; m); 4,25 (2H; s); 5,13-5,17 (2H; m); 7,21 (1H; m); 7,41-7,48 (2H; m); 7,83 (1H; d; J=8,0Hz); 8,19 (1H; d); 8,22 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,22 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 418

Ejemplo 3-83

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,72 (3H; t; J=7,3Hz); 0,90-1,20 (5H; m); 2,10-2,30 (1H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,90-4,10 (1H; m); 4,26 (2H; s); 4,90-5,00 (1H; m); 5,10-5,20 (1H; m); 7,20-7,25 (1H; m); 7,40-7,52 (2H; m); 7,84 (1H; d; J=7,8Hz); 8,23 (1H; s); 8,26(1H; d); 8,92 (1H; s); 15,22 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 432

Ejemplo 3-84

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,54 (3H; d; J=6,6Hz); 3,81-3,82 (2H; m); 4,02 (3H; s); 4,12 (2H; s); 5,22 (1H; t;

J=5,4Hz); 5,23-5,40 (1H; m); 7,15-7,26 (2H; m); 7,44-7,50 (2H; m); 8,05 (1H; s); 8,82 (1H; s); 15,46 (1H; s)

EM (ESI): M- 418

Ejemplo 3-85

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,25-3,38 (2H; m); 3,82-3,89 (2H; m); 4,21 (2H; s); 5,27 (1H; t); 5,40-5,50 (1H; m); 7,10-7,21 (6H; m); 7,30-7,40 (1H; m); 7,40-7,50 (1H; m); 7,77 (1H; d); 8,14 (1H; d); 8,14 (1H; s); 8,96 (1H; s); 15,15 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 466

Ejemplo 3-86

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,70-3,80 (2H; m); 4,42 (2H; s); 4,69 (2H; t); 4,95 (1H; t); 7,37-7,42 (1H; m); 7,51 (1H; d; J=6,2Hz); 7,59 (1H; d; J=7,9Hz); 8,48 (1H; s); 8,99 (1H; s); 9,04 (1H; s); 14,68 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 393

Ejemplo 4-1

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,26 (3H; s); 3,74 (2H; m); 4,42 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,09 (1H; br); 7,78 (1H; m); 7,84 (2H; m); 8,04-8,07 (2H; m); 8,18 (1H; m); 8,86 (1H; s); 15,19 (1H; s)

EM (ESI) : M^+435

Ejemplo 4-2

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,73 (2H; m); 4,23 (2H; s); 4,59 (2H; m); 4,99 (1H; br); 7,20 (1H; m); 7,31-7,34 (2H; m);

7,44 (1H; m); 7,85 (1H; m); 8,01 (1H; s); 8,26 (1H; m); 8,85 (1H; s); 15,27 (1H; s)

EM (ESI): M^+407

Ejemplo 4-3

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,15 (3H; t; J= 7,6 Hz); 2,57 (2H; q; J= 7,6 Hz); 3,73 (2H; m); 4,13 (2H; s); 4,59 (2H; m); 4,99 (1H; m); 7,05 (2H; m); 7,13 (1H; m); 7,20 (1H; m); 7,81 (1H; m); 7,98 (1H; m); 8,21 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,28 (1H; s)

EM (ESI): M^+351

Ejemplo 4-4

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 1,07 (3H; t; J= 7,53 Hz); 2,58 (2H; q; J= 7,53 Hz); 3,76 (2H; m); 4,22 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,02 (1H; m); 7,19-7,23 (4H; m); 7,76 (1H; m); 8,01 (1H; m); 8,09 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,26 (1H; s)

EM (ESI): M^+351

Ejemplo 4-5

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 2,28(3H; s); 3,75(2H; m); 4,24(2H; s); 4,61(2H; m); 5,04(1H; br); 7,13(1H; d; J=8,1Hz); 7,28-7,36(2H; m); 7,81(1H; d; J=6,7Hz); 8,03(1H; d; J=8,9Hz); 8,13(1H; s); 8,86(1H; s); 15,24(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 372

Ejemplo 4-6

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,29 (2H; s); 4,62 (2H; m); 5,07 (1H; m); 7,19 (1H; m); 7,40 (1H; m); 7,52 (1H; m); 7,84 (1H; m); 8,05 (1H; m); 8,19 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,20 (1H; s)

EM (ESI): M^+375

Ejemplo 4-7

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,75(2H; m); 4,29(2H; s); 4,61(2H; t; J=5,0Hz); 5,01(2H; t; J=5,4Hz); 7,45(1H; d); 7,51(1H; d; J=11,2Hz); 7,74(1H; d); 7,84(1H; dd); 8,01(1H; d); 8,15(1H; s); 8,86(1H; s); 15,21(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 436

Ejemplo 4-8

Ejemplo 4-9

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,76 (2H; m); 4,34 (2H; s); 4,59 (2H; m); 5,01 (1H; m); 7,37 (2H; m); 7,62 (1H; m); 8,07 (2H; m); 8,88 (1H; s); 14,99 (1H; s)

EM (ESI): M^+409

Ejemplo 4-10

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,20(3H; s); 3,74(2H; m); 4,31(2H; s); 4,61(2H; t); 5,00(1H; t); 7,55-7,66(2H; m); 7,78(1H; d); 7,84-7,89(2H; m); 8,03(1H; d; J=8,9Hz); 8,30(1H; s); 8,86(1H; s); 15,27(1H; brs)

EM (ESI): M^+ 402

Ejemplo 4-11

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,18 (2H; s); 4,61 (2H; m); 5,02 (1H; m); 6,69 (1H; m); 6,77 (1H; m); 7,23 (1H; m); 7,80 (1H; m); 8,02 (1H; m); 8,15 (1H; s); 8,86 (1H; s); 9,66 (1H; s); 15,24 (1H; s)

EM (ESI): M^+373

Ejemplo 4-12

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 3,75 (2H; m); 4,29 (2H; s); 4,58 (2H; m); 5,00 (1H; s); 7,31 (1H; m); 7,35 (1H; m); 7,58 (1H; m); 7,71 (1H; m); 7,82 (1H; m); 8,86 (1H; s)

EM (ESI): M^+409

Ejemplo 4-13

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,34 (3H; t; J=6,8Hz); 3,73 (2H; m); 4,00 (2H; q; J=6,8Hz); 4,09 (2H; s); 4,59 (2H; m); 5,00 (1H; m); 6,89 (1H; m); 6,95 (1H; m); 7,19 (1H; m); 7,27 (1H; m); 7,83 (1H; m); 7,97 (1H; m); 8,24 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,33 (1H; s)

EM (ESI): M^+367

Ejemplo 4-14

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,73 (2H; m); 4,06 (2H; s); 4,60 (2H; m); 5,05 (1H; m); 6,74 (1H; m); 6,85 (1H; m); 7,05 (1H; m); 7,14 (1H; m); 7,82 (1H; m); 7,99 (1H; m); 8,19 (1H; s); 8,84 (1H; s); 9,55 (1H; s); 15,34 (1H; s)

EM (ESI): M^+339

Ejemplo 4-15

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 2,49 (3H; s); 3,77 (2H; m); 4,27 (2H; s); 4,60 (2H; m); 5,01 (1H; s); 7,17 (1H; m); 7,35 (1H; m); 7,59 (1H; m); 7,78 (1H; s); 7,95 (1H; s); 8,81 (1H; s); 15,22 (1H; s)

EM (ESI): M^+406

Ejemplo 4-16

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 1,35 (3H; d); 1,40 (3H; d); 1,54 (3H; d; J=6,8Hz); 3,72 (2H; m); 4,20 (2H; s); 4,86-4,92 (1H; m); 5,12 (1H; t; J=5,2Hz); 5,80-5,90 (1H; m); 7,20 (1H; m); 7,39-7,52 (3H; m); 7,74 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,13 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 4-17

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,89 (3H; t; J=7,2Hz); 1,35-1,37 (6H; d); 1,88-2,06 (2H; m); 3,73-3,79 (2H; m); 4,20 (2H; s); 4,80-5,00 (1H; m); 5,16 (1H; t); 5,81-5,84 (1H; m); 7,20 (1H; m); 7,40-7,53 (3H; m); 7,75 (1H; s); 8,83 (1H; s); 15,09 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-18

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,80-1,40 (6H; m); 1,40-1,60 (2H; m); 1,70-1,80 (1H; m); 1,80-2,10 (2H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,90-4,00 (1H; m); 4,26 (2H; s); 4,80-5,00 (1H; m); 5,19

(1H; t); 7,22-7,25 (1H; m); 7,42-7,49 (2H; m); 7,85 (1H; d); 8,22 (1H; s); 8,26 (1H; d; J=9,1Hz); 8,95 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 458

Ejemplo 4-19

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,70 (3H; d; J=6,6Hz); 1,14 (3H; d; J=6,4Hz); 1,21-1,24 (6H; m); 2,20-2,40 (1H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,90-4,00 (1H; m); 4,09 (2H; s); 4,80-4,90 (1H; m); 5,00-5,20 (2H; m); 7,12-7,22 (2H; m); 7,43-7,47 (2H; m); 8,19 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,51 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplo 4-20

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,97 (9H; s); 1,18 (3H; d; J=5,9Hz); 1,26 (3H; d; J=6,0Hz); 4,04-4,09 (4H; m); 5,09-5,13 (3H; m); 7,12-7,21 (2H; m); 7,43-7,51 (2H; m); 8,19 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,46 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 490

Ejemplo 4-21

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,89 (3H; t; J=7,6Hz); 1,44 (3H; t); 1,92-2,06 (2H; m); 3,78 (2H; m); 4,19 (2H; s); 4,25 (2H; q); 5,17 (1H; t; 5,6Hz); 5,78-5,83 (1H; m); 7,20 (1H; m); 7,39-7,51 (3H; m); 7,76 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,11 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 4-22

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,80-1,30 (6H; m); 1,50-1,80 (5H; m); 1,80-1,90 (2H; m); 3,60-3,80 (2H; m); 4,26 (2H; s); 5,10-5,20 (2H; m); 7,22 (1H; m); 7,30-7,50 (2H; m); 7,85 (1H;d); 8,23 (1H; d); 8,23 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,20 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 472

Ejemplo 4-23

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,85 (3H; d); 0,91 (3H; d); 1,24-1,27 (6H; m); 1,35-1,43 (1H; m); 1,70-1,80 (1H; m); 1,91-1,95 (1H; m); 3,75-3,80 (2H; m); 4,08 (2H; s); 5,00-5,10 (1H; m); 5,16-5,19 (2H; m); 7,14-7,21 (2H; m); 7,43-7,44 (2H; m); 8,18 (1H; s); 8,79 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 490

Ejemplo 4-24

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,72 (3H; d); 1,09 (3H; d); 1,37-1,40 (6H; m); 2,35-2,38 (1H; m); 3,77-3,79 (1H; m); 3,91-3,94 (1H; m); 4,20 (2H; s); 4,92-4,96 (1H; m); 5,23 (1H; t); 5,74-5,76 (1H; m); 7,21 (1H; m); 7,40-7,53 (3H; m); 7,75 (1H;s); 8,88 (1H; s); 15,08 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplo 4-25

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,84 (3H; d; J=6,8Hz); 0,87 (3H; d; J=6,4Hz); 1,37 (3H; d; J=11,2Hz); 1,42 (3H; d;

J=10,8Hz); 1,83-1,87 (2H; m); 3,79-3,80 (2H; m); 4,20 (2H; s); 4,90-4,96 (1H; m); 5,20 (1H; t); 6,08-6,10 (1H; m); 7,21 (1H; m); 7,39-7,55 (3H; m); 7,75 (1H;s); 8,78 (1H; s); 15,08 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 490

Ejemplo 4-26

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,91 (9H; s); 1,35 (3H; d); 1,44 (3H; d); 4,02-4,03 (2H; m); 4,20 (2H; s); 4,92-4,95 (1H; m); 5,15 (1H; t); 6,43 (1H; t); 7,19-7,21 (1H; m); 7,39-7,48 (2H; m); 7,55 (1H; s); 7,79 (1H;s); 8,80 (1H; s); 15,05 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 490

Ejemplo 4-27

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,76 (3H; t); 0,97-1,03 (2H; m); 1,12 (3H; d); 2,10-2,20 (1H; m); 3,75-3,80 (1H; m); 3,98-4,02 (1H; m); 4,02 (3H; s); 4,11 (2H; s); 4,92-4,95 (1H; m); 5,19 (1H; t); 7,16-7,25 (2H; m); 7,44-7,50 (2H; m); 8,02 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,40 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-28

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,74 (3H; t; J=7,6Hz); 0,99-1,03 (2H; m); 1,11 (3H; d); 1,37 (3H; t; J=6,8Hz); 2,10-2,20 (1H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,96-4,00 (1H; m); 4,11 (2H; s); 4,26 (2H; q; J=7,2Hz); 4,92-5,00 (1H; m); 5,18 (1H; t); 7,14-

7,18 (1H; m); 7,24-7,25 (1H; m);7,40 (1H; s); 7,44-7,46 (1H; m); 8,12 (1H; s); 8,86 (1H; s); 15,46 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplo 4-29

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,89 (3H; t; J=7,3Hz); 1,98-2,01 (2H; m); 2,70 (3H; s); 3,80-3,90 (2H; m); 4,21 (2H; s); 5,10-5,21 (2H; m); 7,15-7,22 (2H; m); 7,49-7,51 (1H; m);7,65 (1H; s); 8,04 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,25 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 450

Ejemplo 4-30

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,70 (3H; d; J=6,5Hz); 1,15 (3H; d; J=6,5Hz); 1,37 (3H; t; J=6,9Hz); 2,30-2,40 (1H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,90-4,00 (1H; m); 4,11 (2H; s); 4,20-4,30 (2H; m); 4,80-4,90 (1H; m); 5,18 (1H; t); 7,14-7,20 (1H; m); 7,24-7,26 (1H; m); 7,43-7,49 (2H; m); 8,13 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,49 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-31

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,97 (9H; s); 1,37 (3H; t; J=6,9Hz); 4,02-4,11 (4H; m); 4,25-4,31 (2H; m); 5,10-5,20 (2H; m); 7,14-7,26 (2H; m); 7,44-7,49 (2H; m); 8,12 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,43 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplo 4-32

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,72 (3H; d; J=6,5Hz); 1,16 (3H; d; J=6,5Hz); 2,30-2,50 (1H; m); 3,70-3,90 (1H; m);3,90-4,00 (1H; m); 4,03 (3H; s); 4,12 (2H; s); 4,80-4,90 (1H; m); 5,19 (1H; t); 7,19-7,25 (2H; m); 7,46-7,51 (2H; m); 8,04 (1H; s); 8,88 (1H; s); 15,44 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 4-33

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,99 (9H; s); 3,99-4,11(7H; m); 5,11-5,20 (2H; m); 7,19-7,25 (2H; m); 7,49-7,52 (2H; m); 8,03 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,39 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-34

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,93 (9H; s); 3,90-4,03(5H; m); 4,22 (2H; s); 5,10 (1H; t); 6,20 (1H; t); 7,20-7,30 (1H; m); 7,40-7,57 (2H; m); 7,60 (1H; s); 7,79 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,05 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-35

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,86 (3H; t; J=7,2Hz); 1,19-1,29 (8H; m); 1,90-1,93 (2H; m); 3,72-3,80 (2H; m); 4,08 (2H; s); 5,02-5,04 (1H; m); 5,10-5,20 (2H; m); 7,11-7,22 (2H; m); 7,43-7,46 (2H; m); 8,18 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,51 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplo 4-36

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,88 (3H; t; J=7,2Hz); 1,20-1,35 (2H; m); 1,36 (3H; t; J=6,8Hz); 1,80-2,00 (2H; m); 3,70-3,80 (2H; m); 4,11 (2H; s); 4,25 (2H; q; J=7,2Hz); 5,17 (1H; t; J=5,6Hz); 7,14-7,18 (1H; m); 7,24-7,26 (1H; m); 7,41 (1H; s); 7,41-7,45 (1H; m); 8,13 (1H; s); 8,78 (1H; s); 15,48 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-37

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,93 (9H; s); 1,49 (3H; t); 4,00 (2H; t; J=6,4Hz); 4,20 (2H; s); 4,22-4,33 (2H; m); 5,12 (1H; t); 6,36 (1H; t; J=6,8Hz); 7,21 (1H; m); 7,39-7,48 (2H; m); 7,54 (1H; s); 7,79 (1H; s); 8,79 (1H; s); 15,04 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplo 4-38

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,89 (3H; t; J=8,0Hz); 1,23-1,40 (2H; m); 1,80-2,00 (2H; m); 3,75-3,90 (2H; m); 4,02 (3H; s); 4,11 (2H; s); 5,10-5,21 (2H; m); 7,16-7,24 (2H; m); 7,44-7,49 (2H; m); 8,03 (1H; s); 8,80 (1H; s); 15,44 (1H; br)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 4-39

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,74 (3H; t; J=7,1Hz); 0,84-1,24 (11H; m); 2,10-2,30 (1H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,90-4,00 (1H; m); 4,09 (2H; s); 4,80-5,17 (3H; m); 7,15-7,22 (2H;

m); 7,40-7,50 (2H; m); 8,19 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,51 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 490

Ejemplo 4-40

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,80-0,89 (1H; m); 1,04-1,30 (11H; m); 1,50-1,60 (2H; m); 1,70-1,80 (1H; m); 1,93-2,01 (2H; m); 3,73-3,76 (1H; m); 3,96-4,00 (1H; m); 4,07 (2H; s); 4,80-4,89 (1H; m); 5,00-5,17 (2H; m); 7,12-7,21 (2H; m); 7,40-7,42 (2H; m); 8,17 (1H; s); 8,87 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 516

Ejemplo 4-41

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,80-1,30 (6H; m); 1,46 (3H; t; J=6,9Hz); 1,50-1,70 (2H; m); 1,70-1,80 (1H; m); 1,90-2,10 (2H; m); 3,70-3,81 (1H; m); 3,92-4,00 (1H; m); 4,20 (3H; s); 4,23 (2H; q; J=6,6Hz); 5,20 (1H; t; J=4,8Hz); 5,70-5,81 (1H; m); 7,19-7,24 (1H; m); 7,38-7,51 (3H; m); 7,77 (1H; s); 8,91 (1H; s); 15,11 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 502

Ejemplo 4-42

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,84-1,30 (6H; m); 1,50-1,70 (2H; m); 1,70-1,90 (1H; m); 1,94-2,10 (2H; m); 3,70-3,79 (1H; m); 3,90-4,00 (1H; m); 4,03 (3H; s); 4,10 (2H; s); 4,80-5,00 (1H; m); 5,19 (1H; m); 7,19-7,30 (2H; m); 7,43-7,48 (2H; m); 8,02 (1H; s); 8,87 (1H; s); 15,45 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 488

Ejemplo 4-43

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,80-1,00 (1H; m); 1,14-1,28 (5H; m); 1,37 (3H; t; J=6,9Hz); 1,50-1,70 (2H; m); 1,70-1,80 (1H; m); 1,90-2,10 (2H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,90-4,00 (1H; m); 4,11 (2H; s); 4,25(2H; q); 4,80-5,00 (1H; m); 5,18 (1H; m); 7,17-7,26 (2H; m); 7,41-7,47 (2H; m); 8,13 (1H; s); 8,89 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 502

Ejemplo 4-44

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,80-1,00 (1H; m); 1,00-1,40 (5H; m); 1,50-1,70 (2H; m); 1,70-1,80 (1H; m); 1,90-2,10 (2H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,90-4,00 (1H; m); 3,98 (3H; s); 4,21(2H; s); 5,20 (1H; m); 5,60-5,70 (1H; m); 7,19-7,25 (1H; m); 7,39-7,54 (3H; m); 7,77 (1H; s); 8,92 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 488

Ejemplo 4-45

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,74 (3H; d; J=4,0Hz); 1,08 (3H; d; J=8,0Hz); 1,45 (3H; t; J=8,0Hz); 2,36-2,40 (2H; m); 3,70-3,80 (1H; m); 3,89-3,93 (1H; m); 4,19 (2H; s); 4,26(2H; q; J=8,0Hz); 5,20 (1H; t; J=8,0Hz); 5,69-5,73(1H; m); 7,17-7,20 (1H; m); 7,39 (1H; m); 7,48-7,51 (2H; m); 7,76 (1H; s); 8,89 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-46

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,73 (3H; d; J=6,8Hz); 1,08 (3H; d; J=6,8Hz); 2,20-2,40 (2H; m); 3,81-3,91 (1H; m); 3,91-3,99 (1H; m); 3,99 (3H; s); 4,22 (2H; s); 5,20 (1H; m); 5,55-5,58(1H; m); 7,10-7,22 (1H; m); 7,41-7,55 (3H; m); 7,77 (1H; s); 8,91 (1H; s); 15,09 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 4-47

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,85 (3H; d; J=7,3Hz); 1,10-1,34 (2H; m); 1,33 (6H; d; J=6,0Hz); 1,70-2,00 (2H; m); 3,75 (2H; m); 4,17(2H; s); 4,80-4,90(1H; m); 5,14 (1H; m); 5,80-6,00(1H; m); 7,10-7,20 (1H; m); 7,30-7,50 (3H; m); 7,72 (1H; s); 8,80 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplo 4-48

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,89 (3H; t); 1,20-1,40 (2H; m); 1,44 (3H; t); 1,80-2,00 (2H; m); 3,78 (2H; m); 4,20 (2H; s); 4,23 (2H; q; J=6,8Hz); 5,16 (1H; t; J=5,6Hz); 5,90-5,92(1H; m); 7,15-7,21 (1H; m); 7,39-7,52 (3H; m); 7,76 (1H; s); 8,84 (1H; s); 15,10 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Ejemplo 4-49

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,89 (3H; t); 1,23-1,35 (2H; m); 1,87-1,96 (2H; m); 3,72-3,79 (2H; m); 3,98 (3H; s); 4,21

(2H; s); 5,15 (1H; t; J=5,2Hz); 5,85-5,88(1H; m); 7,15-7,21 (1H; m); 7,39-7,48 (2H; m); 7,54 (1H; s); 7,76 (1H; s); 8,85 (1H; s); 15,10 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 4-50

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,80-1,00 (1H; m); 1,11-1,20 (4H; m); 1,20-1,30 (1H; m); 1,35 (3H;d); 1,40 (3H; d); 1,55-1,70 (2H; m); 1,72-1,80 (1H; m); 1,95-2,10 (2H; m); 3,77-3,79 (1H; m); 3,95-3,98 (1H; m); 4,20 (2H; s); 4,91-4,94 (1H; m); 5,24 (1H; t); 5,81-5,83(1H; m); 7,15-7,21 (1H; m); 7,39-7,50 (2H; m); 7,53 (1H; s); 7,74 (1H; s); 8,89 (1H; s); 15,09 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 516

Ejemplo 4-51

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,91 (9H; s); 1,48 (3H; t; J=6,9Hz); 3,90-4,00 (2H; m); 4,13 (2H; s); 4,22(2H; q; J=7,0Hz); 4,90-5,00 (1H; m); 6,10-6,20 (1H; m); 7,17-7,22 (1H; m); 7,34-7,36 (2H; m); 7,45-7,50 (1H; m); 7,77 (1H; s); 8,75 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 476

Ejemplo 4-52

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,93 (9H; s); 3,90-4,02 (2H; m); 4,15 (2H; s); 4,80-4,81 (1H; m); 5,05 (1H; m); 7,19-7,21