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 INTEGRASA DE VIH.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** JAPAN TABACCO INC

DOMICILIO

74. **APODERADO** Ana María CASTELLANOS A.

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

TOMO 8/8

(FORMA P-10)

de los mismos solventes.

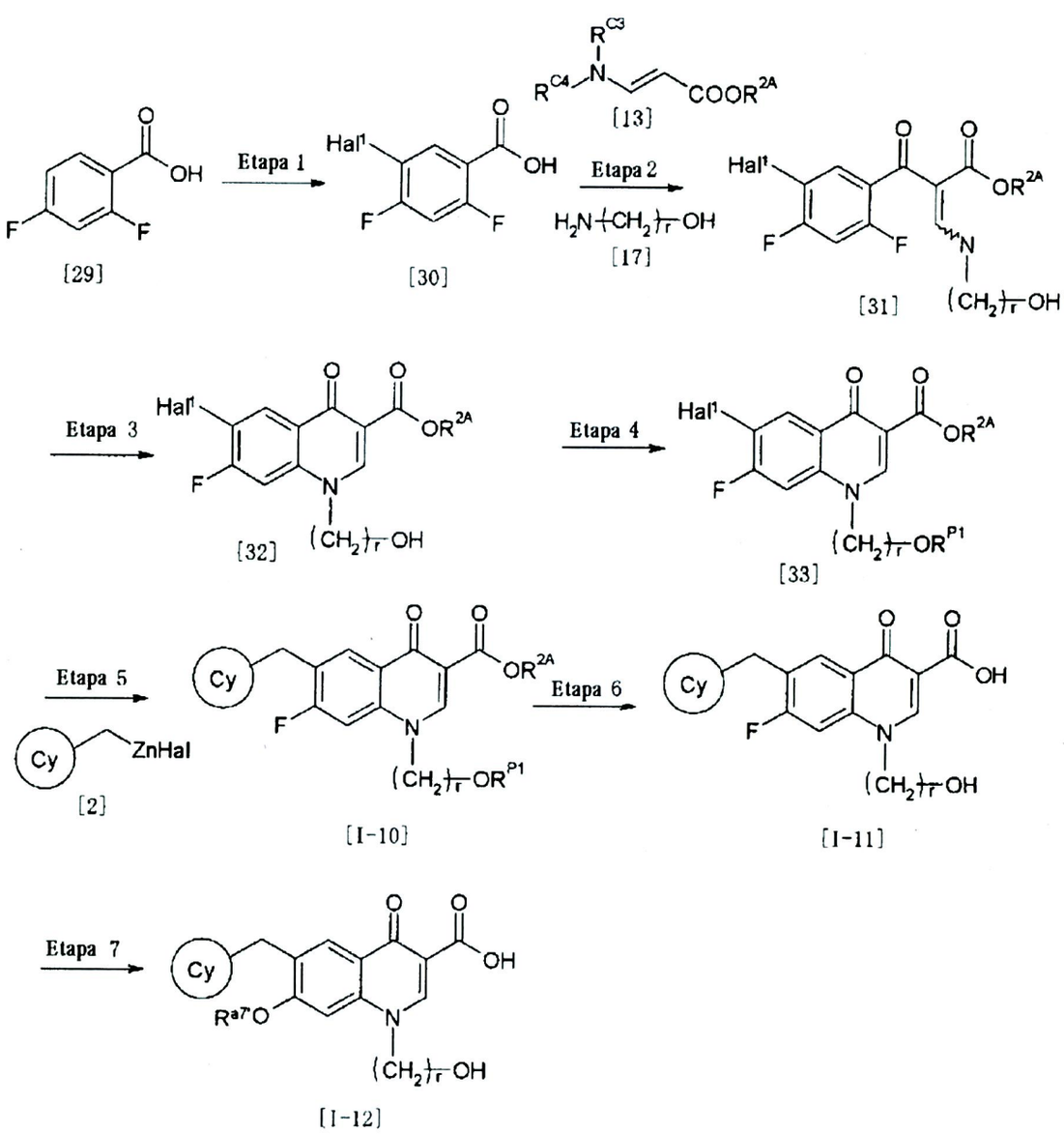
Etapa 7

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

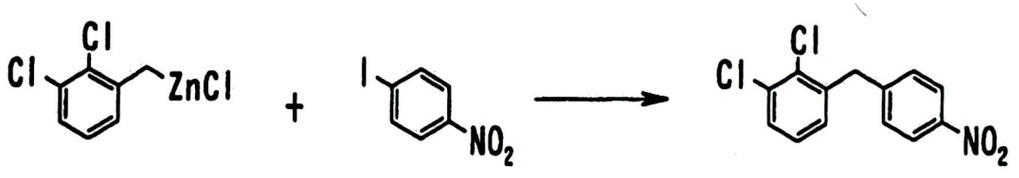
Preparación de una solución de cloruro de 2,3-diclorobencilzinc en THF



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



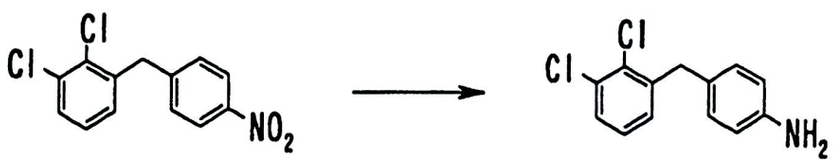
Bajo una corriente de argón, bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (3,2 g; 5,6 mmol) y tri(2-furil)fosfina (2,6 g; 11,2 mmol) se disolvieron en THF (310 ml). A esta solución se agregó por gotas una solución de cloruro de 2,3-diclorobencilzinc (421,7 mmol) en THF que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 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



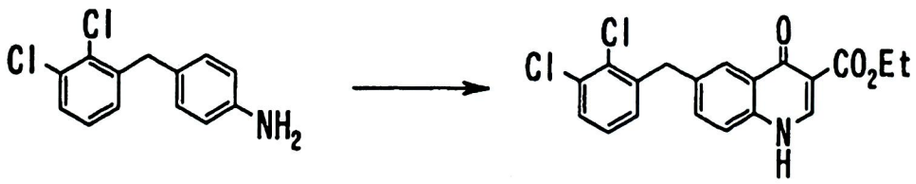
1,2-Dicloro-3-(4-nitrobencil)benceno (25,0 g; 88,6 mmol) que se obtuvo en Etapa 1 se disolvió en ácido acético (400 ml) y se agregó polvo de zinc (70 g; 1,1 mol) por porciones a 0°C. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 1 hr. La mezcla de reacción fue filtró a través de Celite y fue lavada 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



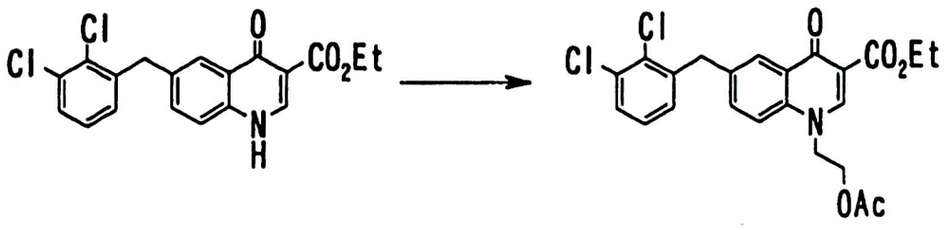
4-(2,3-diclorobencil)fenilamina (10,0 g; 39,7 mmol) que se obtuvo en la Etapa 2 se disolvió en tolueno (100 ml) y etoximetilenmalonato de dietilo (8,8 ml; 43,7 mmol) se agregó. La mezcla fue calentada bajo reflujo por 3 hrs. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y fue agregado difenil 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.

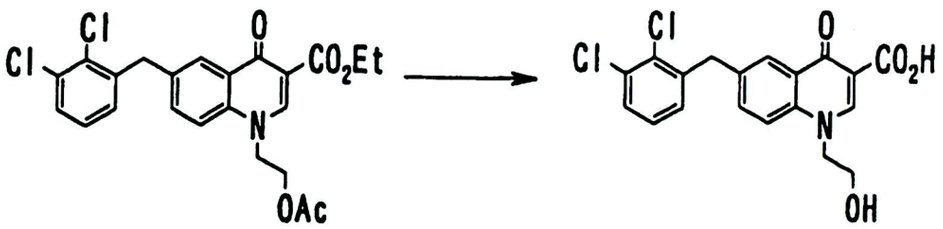


Etil 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato que se obtuvo en la Etapa 3 (400 mg; 1,1 mmol) se suspendió en dimetilformamida (DMF; 8 ml) y 2-bromoetil acetato (152 µl; 1,4 mmol) y se agregó carbonato de potasio (440 mg; 3,2 mmol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 80°C. 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.

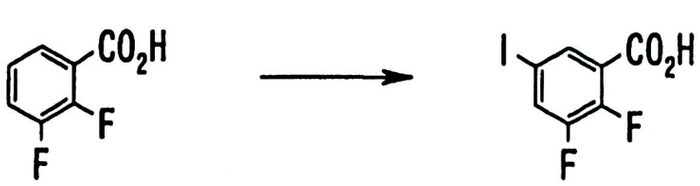
^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 3,75(2H; t; J=4,7Hz); 4,36(2H; s); 4,60(2H; t; J=4,8Hz); 4,98(1H; brs); 7,37-7,39(1H; m); 7,45(1H; dd; J=1,4; 7,6Hz); 7,57(1H; dd; J=1,5; 8,0Hz); 7,81(1H; dd; J=2,1; 8,9Hz); 8,02(1H; d; J=8,8Hz); 8,15(1H; d; J=1,8Hz); 8,86(1H; s); 15,18(1H; brs)

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.

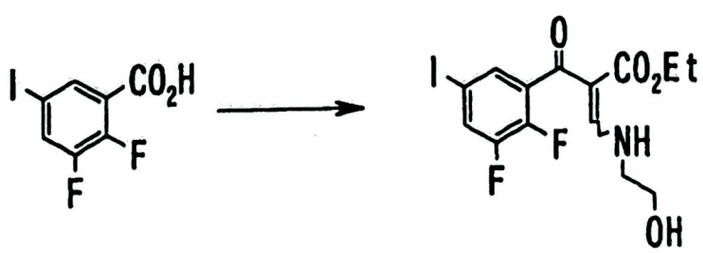


Ácido 2,3-Difluorobenzoico (5,0 g; 31,6 mmol) se disolvió en ácido trifluorometansulfónico (25 ml), y N-iodosuccinimida (8,55 g; 38s0 mmol) se agregó por porciones a 0°C bajo una corriente de argón. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 3 hrs., y la solución de reacción fue vertida en sulfito 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



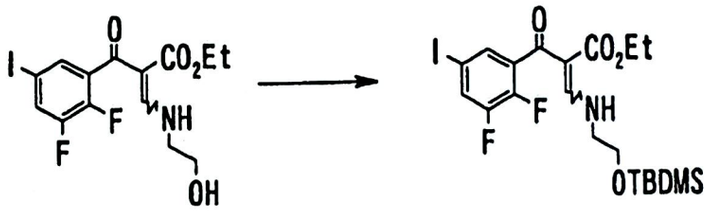
El ácido 2,3-Difluoro-5-iodobenzoico (3,0 g; 10,6 mmol) que se obtuvo en la Etapa 1 fue disuelto en tolueno, y se agregó cloruro de tionilo (3,0 ml; 41,1 mmol) y DMF (la cantidad catalizadora). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 3 hrs. La solución de reacción fue concentrada bajo presión reducida 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



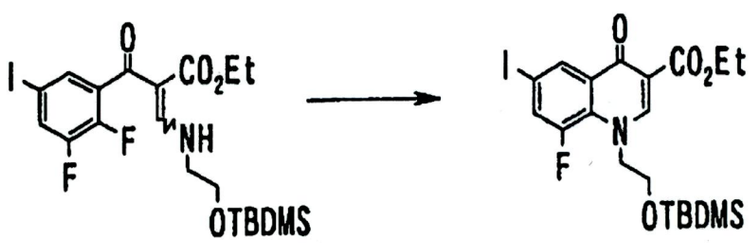
Etil 2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoil)-3-(2-hidroxietilamino)acrilato (2,0 g; 4,7 mmol) que se obtuvo en la Etapa 2 se disolvió en DMF (10 ml), imidazol (705 mg, 10.4

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.



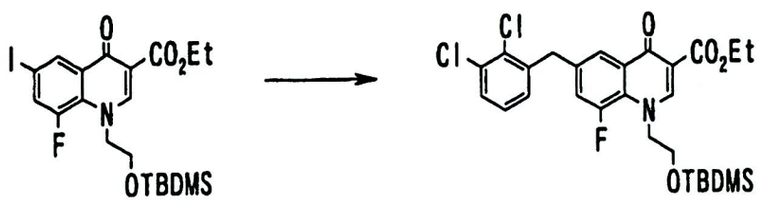
Etil 2-(2,3-difluoro-5-iodobenzoil)-3-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etilamino]acrilato (2,3 g; 4,3 mmol) que se obtuvo en la Etapa 3 se disolvió en THF (25 ml) y se agregó hidruro de sodio (256 mg; 6,4 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla fue agitada a 0°C por 1 hr. Fue agregado 1N ácido clorhídrico (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 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.



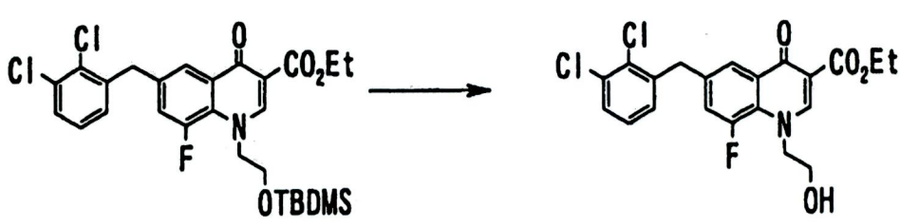
Bajo una corriente de argón, se agregó solución 1M (2,9 ml; 2,9 mmol) de cloruro de 2,3-diclorobencilzinc en THF que se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo de referencia 1 a THF (20 ml), y bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (22 mg, 0,039 mmol), tri(2-furil)fosfina (18 mg, 0,077 mmol) y se agregó 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.



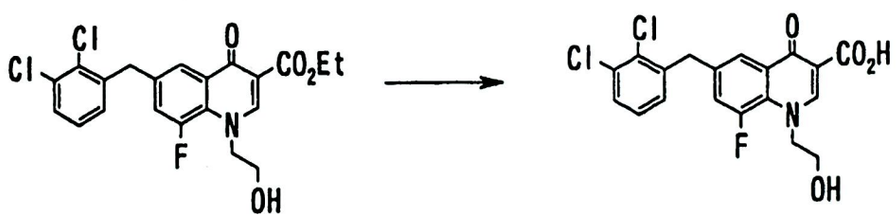
Etil 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-8-fluoro-1-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]-4-oxo-3-quinolincarboxilato (350 mg, 0,63 mmol) que se obtuvo en la Etapa 5 se disolvió

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)

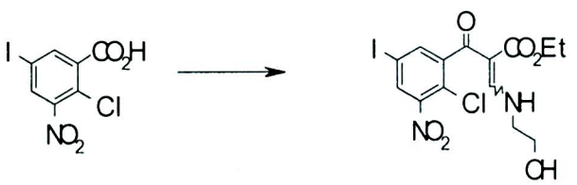
Etapa 2



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

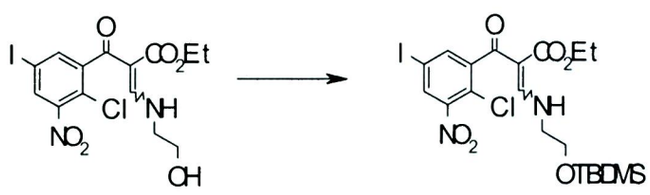


El compuesto (4,99 g; 15,24 mmol) que fue obtenido en la Etapa 2 se disolvió en tolueno (50 ml), y cloruro de tionilo (5.00 ml, 68.54 mmol) y se agregó dimetilformamida (la cantidad catalizadora). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida 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).

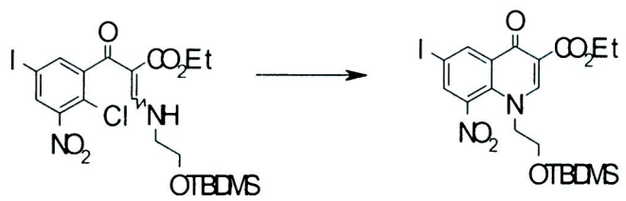
Etapa 4



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.

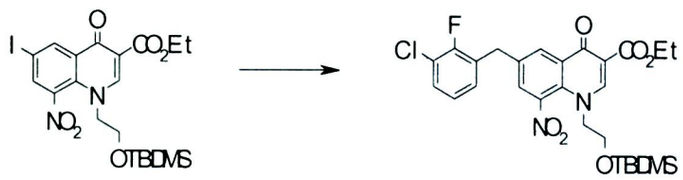
Etapa 5



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

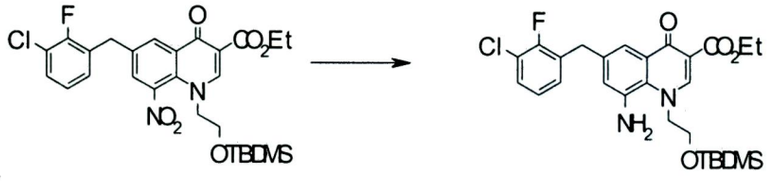


El compuesto (5,00 g; 9,15 mmol) que fue obtenido en la Etapa 5 se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (105 mg, 0,18 mmol) y tri(2-furil)fosfina (85 mg; 0,37 mmol) se agregó bajo una corriente de argón. Una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (11,90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

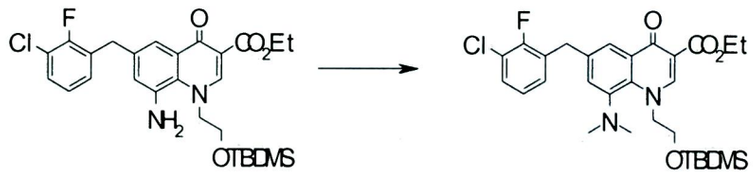
Etapa 7



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)

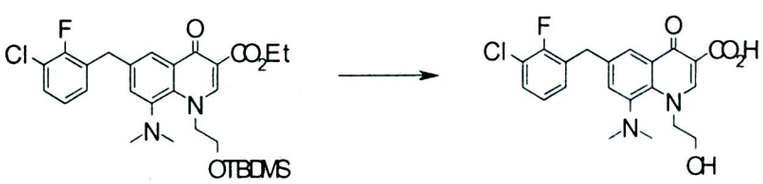
Etapa 8



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



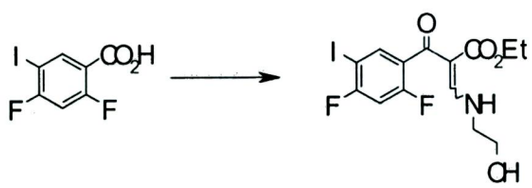
El compuesto (45 mg) que se obtuvo en la Etapa 8 se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml), y se agregó 1M de solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,00 ml; 1,00 mmol)

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

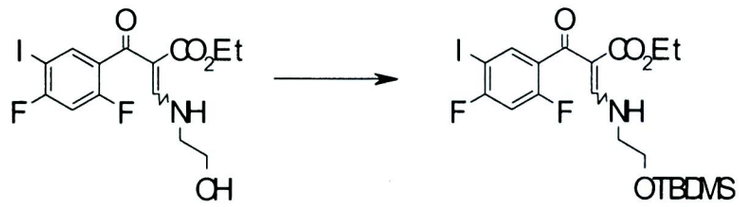
Etapa 1



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.

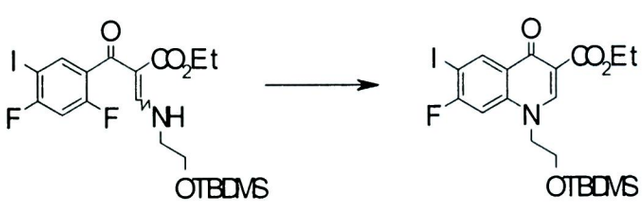
Etapa 2



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

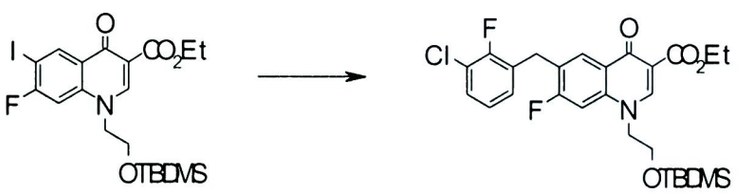


El compuesto (3,22 g; 5,97 mmol) que fue obtenido en la Etapa 2 se disolvió en tetrahidrofurano (35 ml) y se agregó hidruro de sodio (358 mg, 8,95 mmol) con enfriamiento con

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

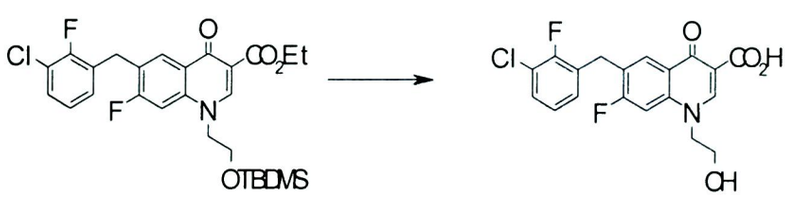


El compuesto (1,00 g; 1,93 mmol) que fue obtenido en la Etapa 3 se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Bajo una corriente de argón, bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (22 mg; 0,039 mmol) y se agregó tri(2-furil)fosfina (18 mg; 0,077 mmol). A esta mezcla se agregó una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc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



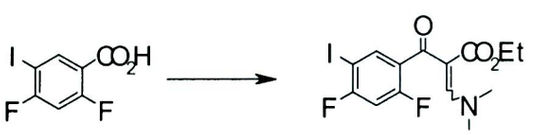
El compuesto (65 mg; 0,17 mmol) que fue obtenido en la Etapa 5 se disolvió en dimetilsulfóxido (2,5ml) y se irradió microonda en el mismo a 50W y a menos de 120°C por 20 min. Después de permitir a la mezcla enfriarse, 10% solución de ácido cítrico acuosa se agregó a la mezcla de reacción, y el precipitado 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

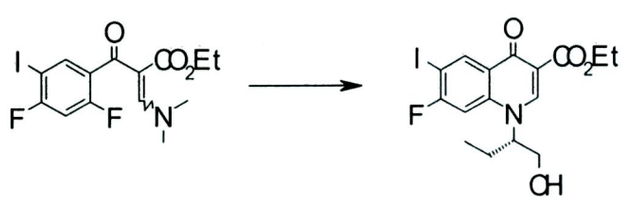
Etapa 1



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

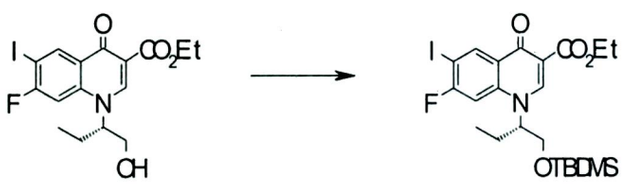


El producto en bruto (7,24 g) que se obtuvo en la Etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se agregó (S)-2-amino-1-butanol (1,89 g; 21,24 mmol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 60°C por 1,5 hrs. Después de permitir a la mezcla enfriarse, la solución de reacción se concentró bajo presión 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

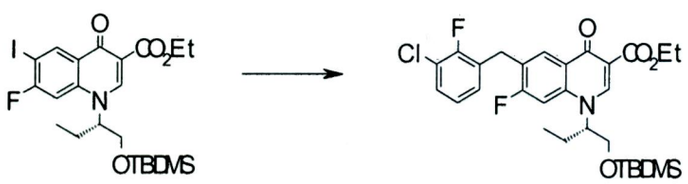


El compuesto (4,69 g; 10,82 mmol) que fue obtenido en la Etapa 2 se disolvió en dimetilformamida (20 ml), e imidazol (950 mg, 13,95 mmol) y se agregó cloruro de terc-butildimetilsililo (1,95 g; 12,96 mmol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 14,5 hrs. Se agregó agua a la mezcla de reacción 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

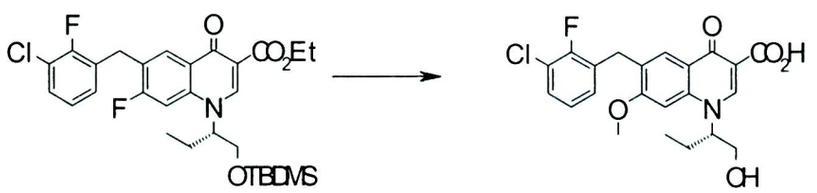


El compuesto (5,06 g; 9,24 mmol) que fue obtenido en la Etapa 3 se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (266 mg, 0,46 mmol) y se agregó tri(2-furil)fosfina (215 mg, 0,92 mmol) bajo una corriente de argón. Se agregó una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (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.

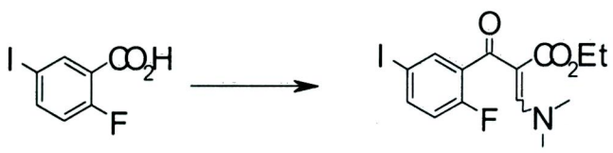
^{1}H RMN(DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,87 (3H; t; J=7,3Hz); 1,80-2,10 (2H; m); 3,70-3,90 (2H; m); 4,02 (3H; s); 4,11 (2H; s);

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



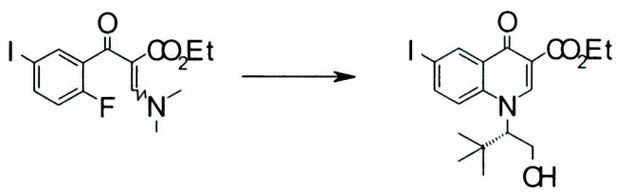
Ácido 2-fluoro-5-iodobenzoico (6,60 g; 24,81 mmol) se disolvió en cloroformo (70 ml) y cloruro de oxalilo (4,30 ml; 49,29 mmol) y se agregó dimetilformamida (cantidad catalizadora). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 3 hrs. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y 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

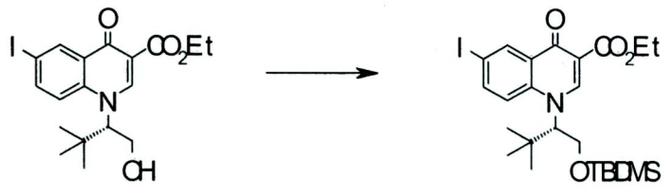
Etapa 2



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).

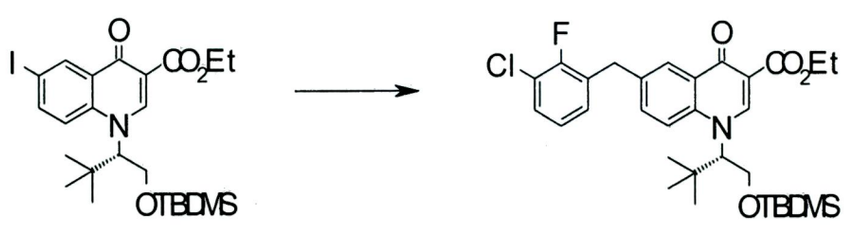
Etapa 3



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

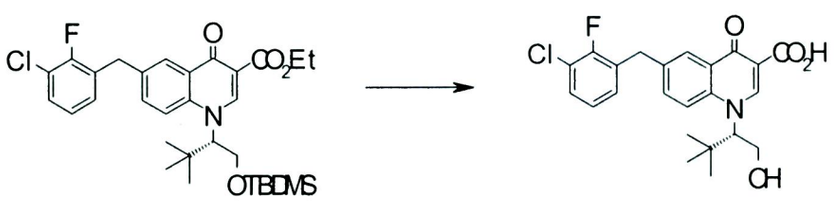


El compuesto (314 mg; 0,56 mmol) que fue obtenido en la

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

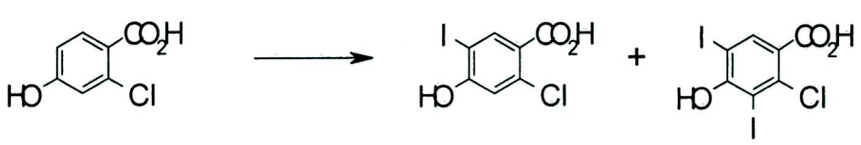
Etapa 4 se disolvió en etanol (2 ml) y se agregó 1N solución de hidróxido de sodio acuosa (1,00 ml; 1,00 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó ácido acético (0,35 ml) a la solución de reacción y la mezcla fue agitada. El precipitado 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

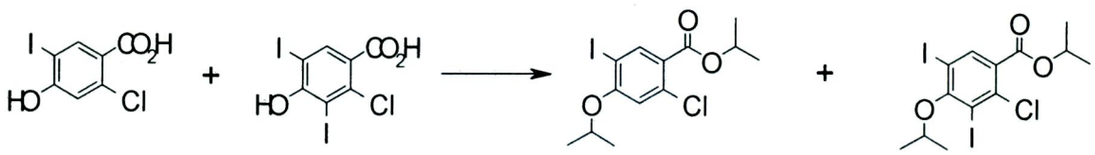
Etapa 1



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).

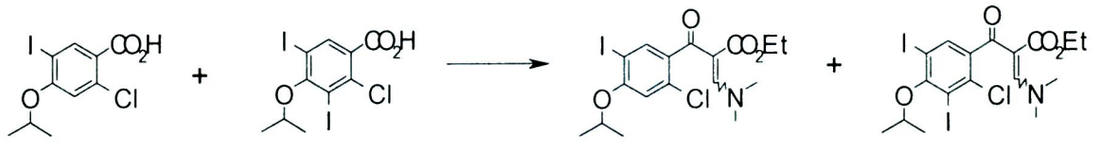
Etapa 3



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).

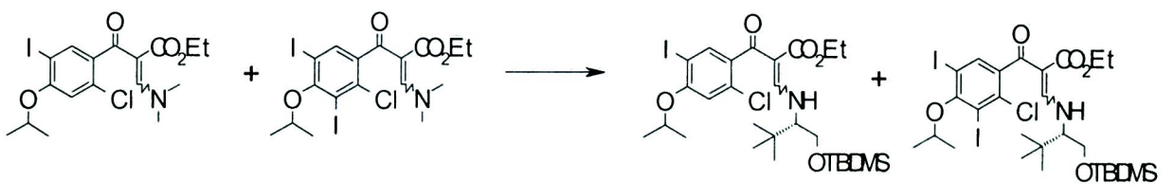
Etapa 4



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.

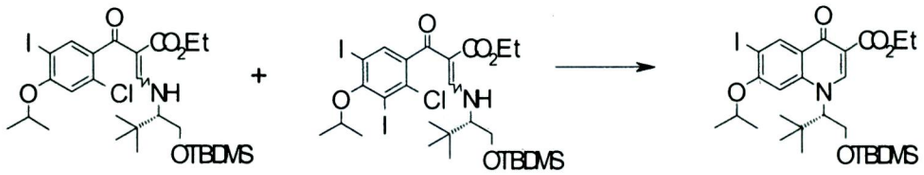
Después de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:1,5 a 1,5:1) para dar un producto objeto como una mezcla (2,71 g).

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).

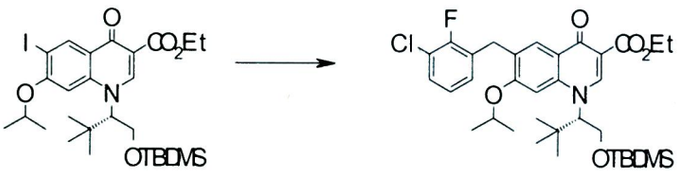
Etapa 6



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



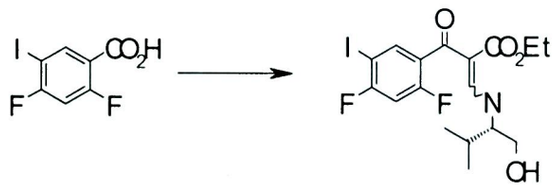
El producto (216 mg) que fue obtenido en la Etapa 7 se disolvió en una mezcla de etanol (2 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), y se agregó 1N solución de hidróxido de sodio acuosa (2,00 ml; 2,00 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hr. Después de permitir a la mezcla enfriarse, se agregó 10% 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

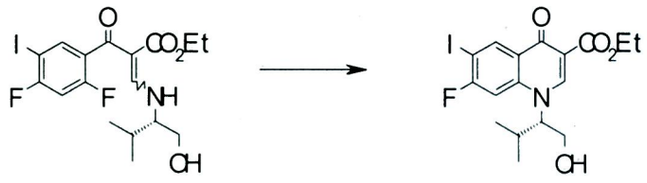
Ejemplo 4-32

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

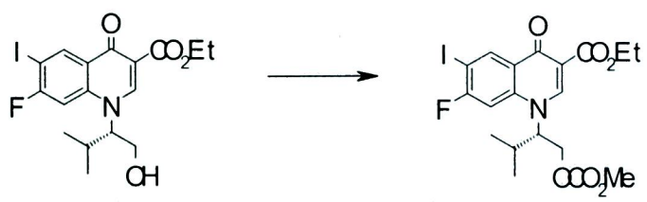


El producto en bruto (1180 g) que fue obtenido en la Etapa 1 se disolvió en dimetilformamida (2500 ml) y se agregó carbonato de potasio finamente molido (292,00 g; 1,06 mol). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 22 hrs. La mezcla de reacción se agregó al agua helada (aproximadamente 10 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

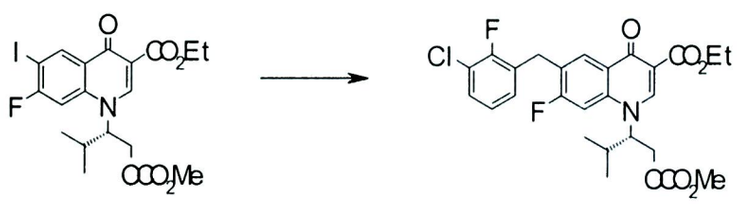
Etapa 3



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)

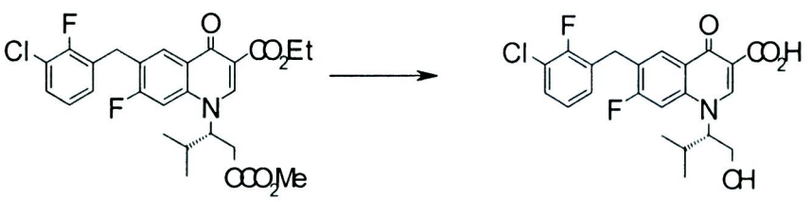
Bajo una corriente de argón, se suspendió polvo de zinc (113,02 g; 1,73 mol) en tetrahidrofurano (350 ml), y 1,2-dibromoetano (1,207 ml; 14,00 mmol) y se agregó cloruro de trimetilsililo (8,88 ml; 70,00 mmol) a 60°C. La mezcla fue agitada con calentamiento a 30 min. Una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilo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



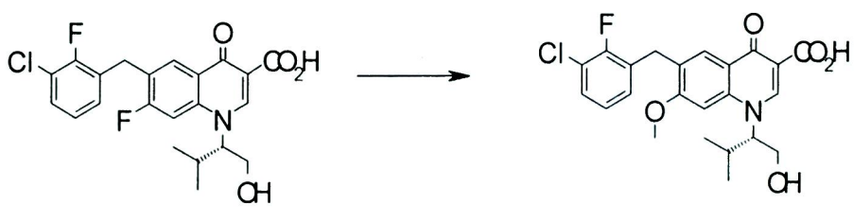
El producto en bruto (849,34 g) que fue obtenido en la Etapa 4 se disolvió en isopropanol (1100 ml) y se agregó 4N solución de hidróxido de sodio acuosa (1050 ml, 4,20 mmol). La mezcla fue agitada con calentamiento a 50°C por 1,5 hrs. El carbón activado (37 g) se agregó a la solución de reacción y la 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,

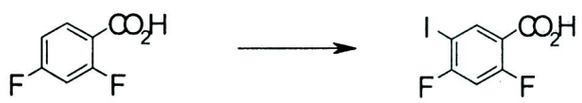
se agregó 6N ácido clorhídrico (1790 ml) adicional y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 2 hrs. Se agregó acetato de etilo (1770 ml) y la mezcla fue agitada y se dividió. La capa orgánica fue lavada dos veces con 10% solución salina (890 ml), y fue secada sobre sulfato de sodio. Después 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

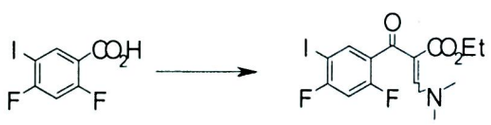


El ácido 2,4-difluorobenzoico (600,00 g; 3,80 mol) se disolvió en ácido sulfúrico conc. (2400 ml) y se agregó N-iodosuccinimida (854,40 g; 3,60 mol) por porciones a menos de 5°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada a la misma temperatura por 3 hrs. La mezcla de reacción fue 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

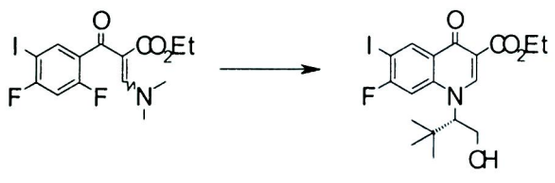


El compuesto (150,00 g; 0,53 mol) que fue obtenido en la Etapa 1 se disolvió en acetato de etilo (750 ml), y cloruro de oxalilo (51,0 ml; 0,581 mol) y se agregó dimetilformamida (cantidad catalizadora). La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente por 3,5 hrs. Después de filtrarse la solución de reacción, 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

1459 1450
1446

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.

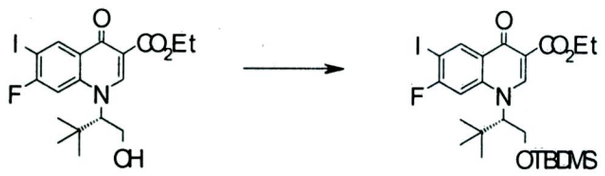
Etapa 3



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).

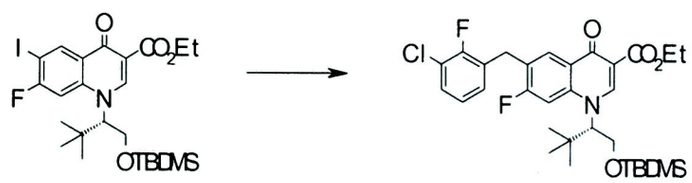
Etapa 4



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).

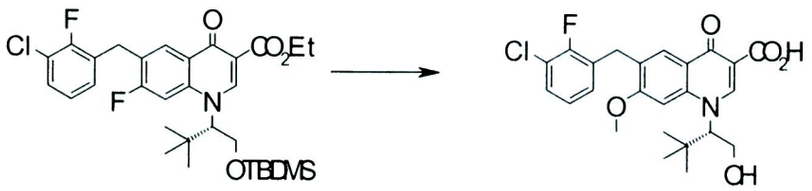
Etapa 5



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



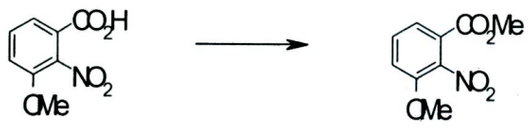
El compuesto (2,41 g; 4,07 mmol) que fue obtenido en la Etapa 5 se disolvió en metanol (20 ml), y 28% de metóxido de sodio en metanol (8,4 ml; 40,70 mmol) y se agregó agua (0,15 ml; 8,14 mmol). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 18 hrs. Se agregó agua (1,4 ml) a la solución de reacción y la mezcla 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



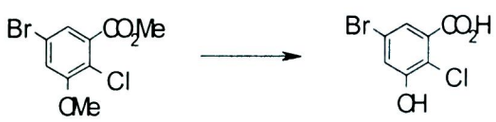
El compuesto (25,11 g; 96,54 mmol) que fue obtenido en la Etapa 3 se suspendió en agua (50 ml) y se agregó ácido clorhídrico conc. (25 ml). Una solución acuosa (100 ml) de nitrito de sodio (7,33 g; 106,22 mmol) se agregó por gotas a 5°C. Después de la realización del agregado, la mezcla fue agitada a la misma temperatura por 5 min. Esta solución de

1465 1456 1452

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

172

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).

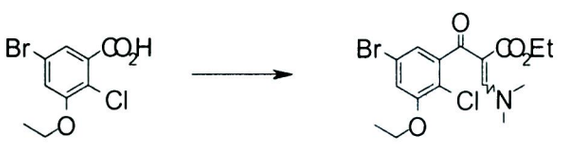
Etapa 7



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).

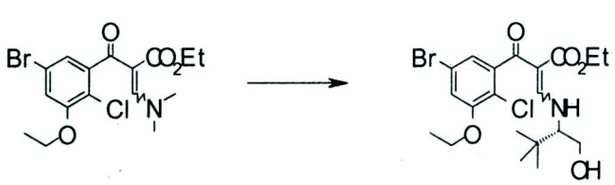
Etapa 8



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.

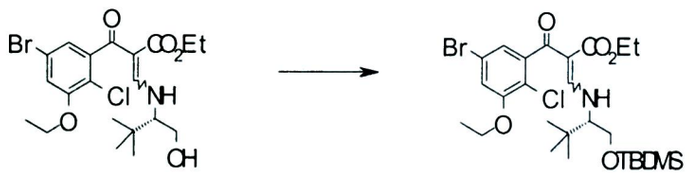
Etapa 9



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

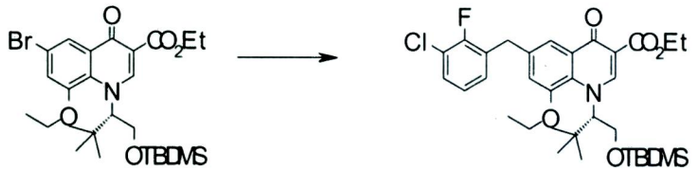


El producto en bruto (159,80 g) que fue obtenido en la

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

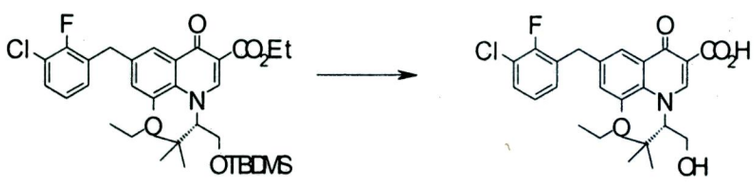


El compuesto (76,50 g; 0,14 mol) que fue obtenido en la Etapa 11 se disolvió en tetrahidrofurano (500 ml), y bajo una corriente de argón, se agregó bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (3,17 g; 5;51 mmol) y tri(2-furil)fosfina (2,56 g; 11,03 mmol). Una solución de bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilzinc (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.

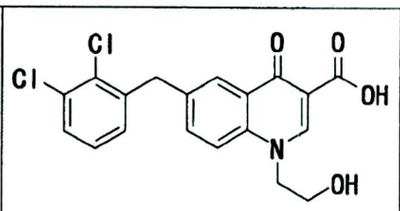
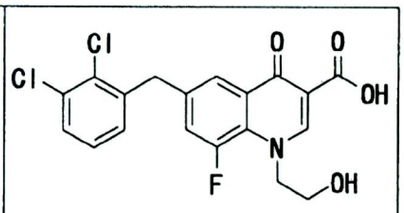
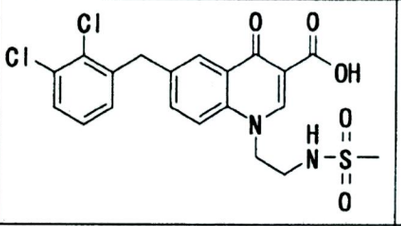
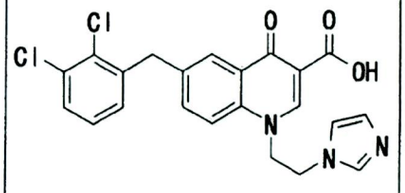
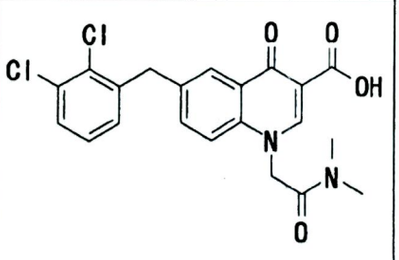
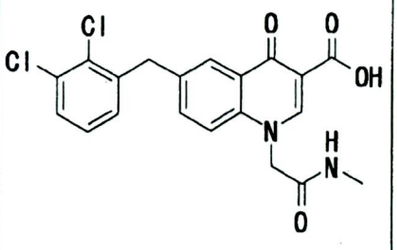
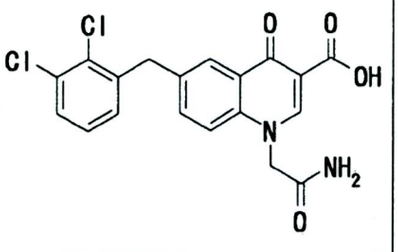
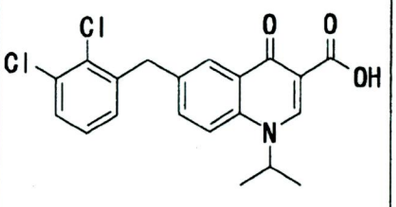
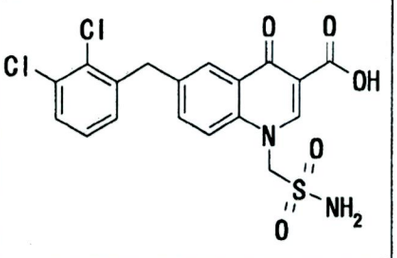
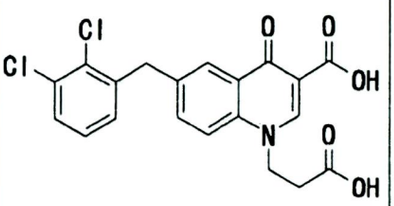
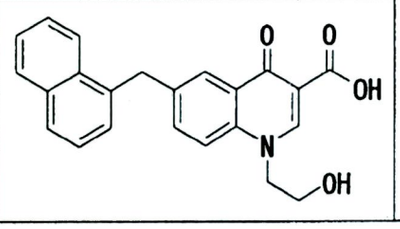
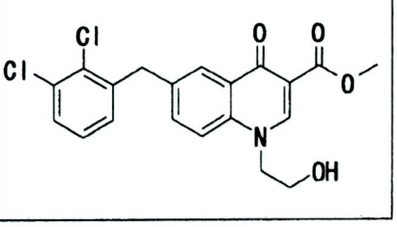
Antes de la prueba de uso combinada, es determinado IC_{50} y CC_{50} de cada agente farmacéutico solo. Se evalúa el efecto de uso de dos drogas basadas en la combinación de cinco concentraciones de agente farmacéutico A y nueve concentraciones de agente farmacéutico B que hna sido determinadas basadas 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.

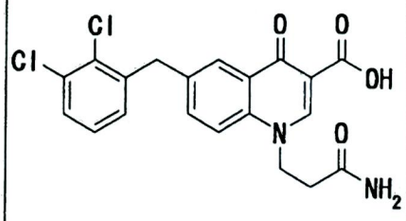
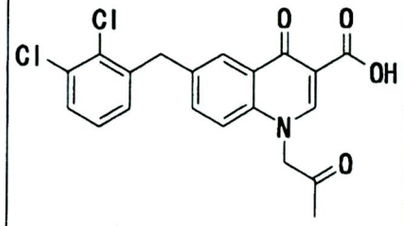
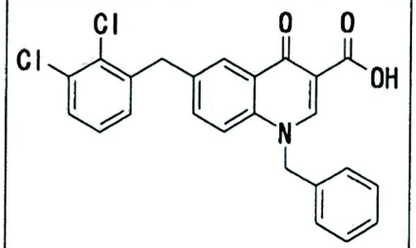
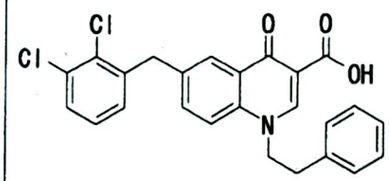
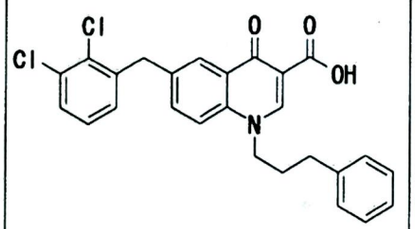
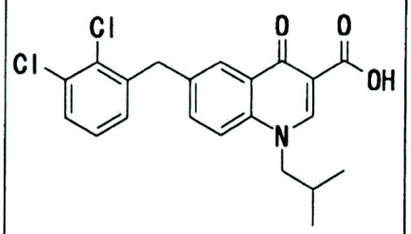
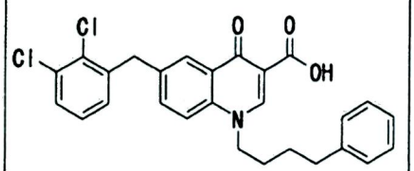
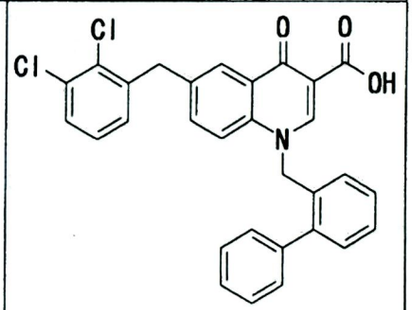
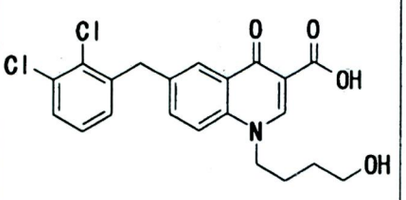
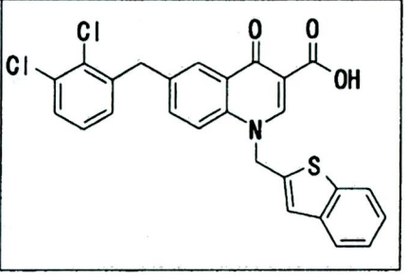
Los datos experimentales de la sustancia de prueba y el agente farmacéutico a ser combinado en el caso de uso único y uso combinado son analizados por los programas de Prichard y Shipman "MacSynergy II" versión 2.01 y "Delta graph" versión 1.5d. Una gráfico tridimensional se crea a un 95% (o 68%, 99%) de nivel de confianza, del por ciento de inhibición a la concentración de cada

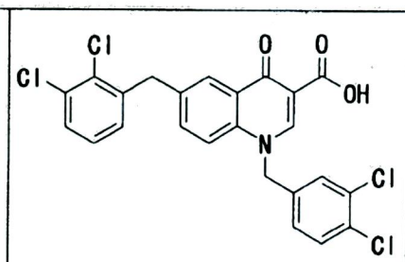
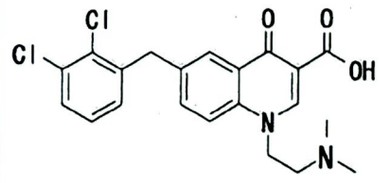
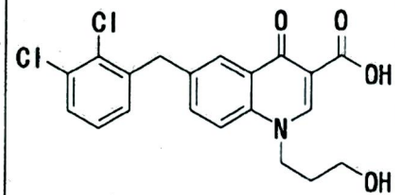
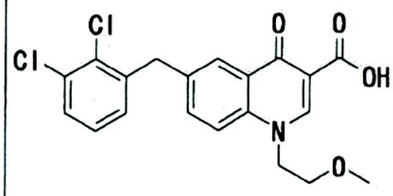
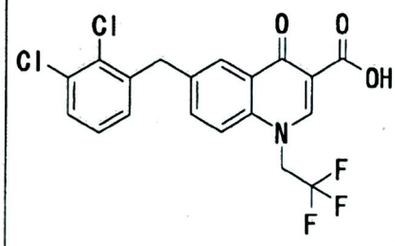
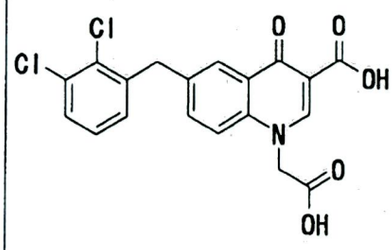
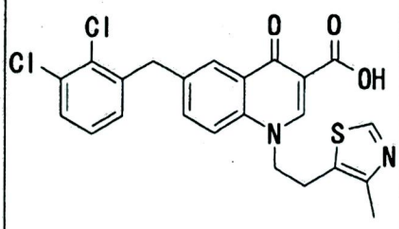
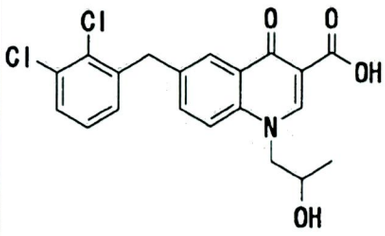
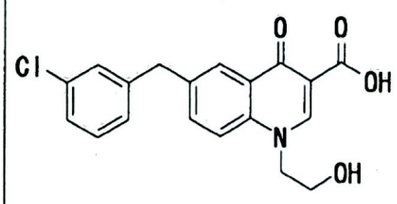
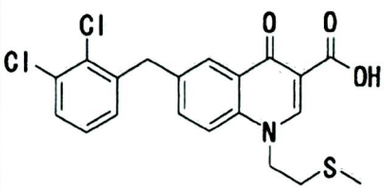
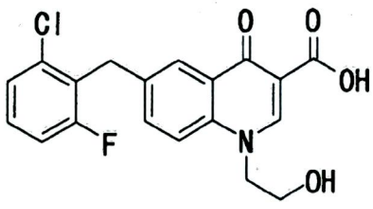
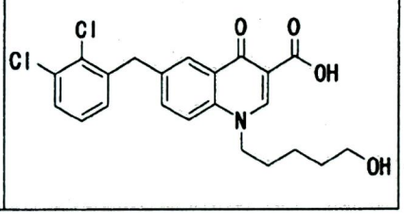
uno de los agentes farmacéuticos que se obtienen de los experimentos por triplicado combinados y se evalúa el efecto de la utilización combinada basada en los valores numéricos de $\mu M^2\%$ calculados de los mismos. El criterio de evaluación se ilustra a continuación.

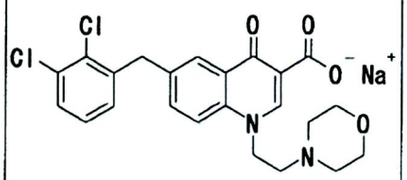
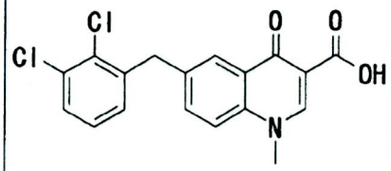
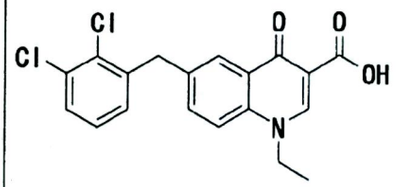
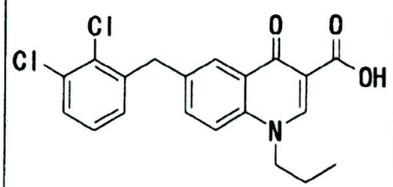
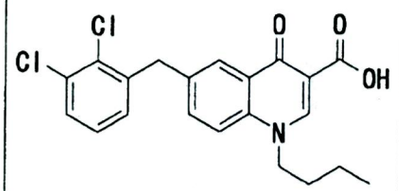
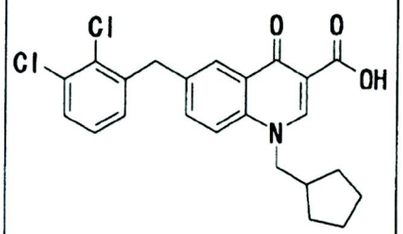
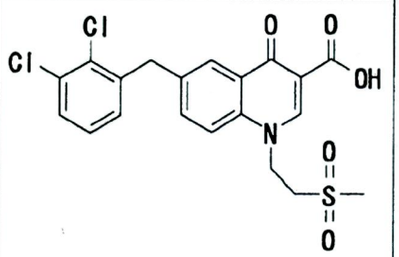
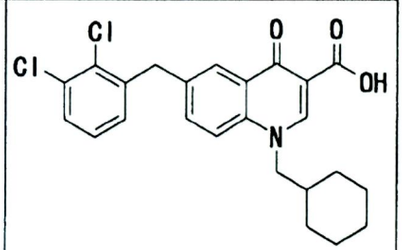
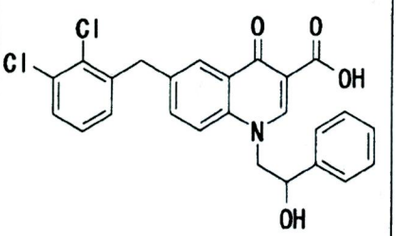
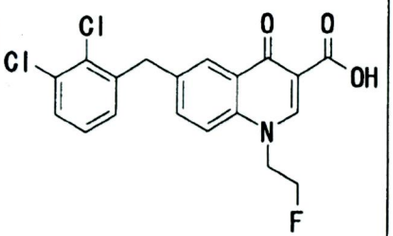
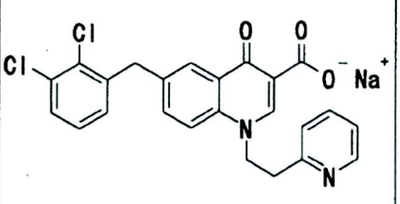
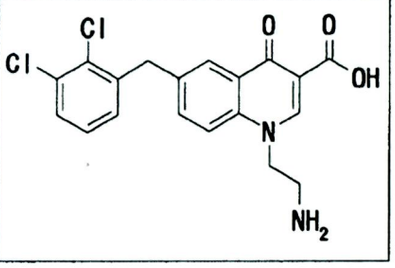
definición de interacción	$\mu M^2\%$
altamente sinérgico	>100
ligeramente sinérgico	+51 a +100
aditivo	+50 a -50
ligeramente antagónico	-51 a -100
muy antagónico	<-100

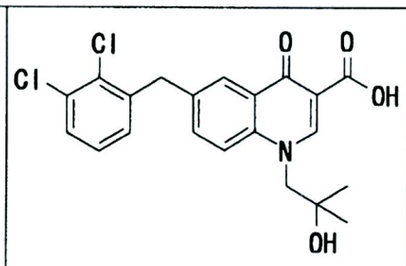
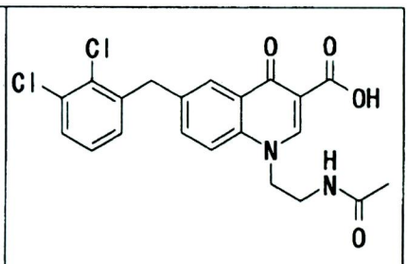
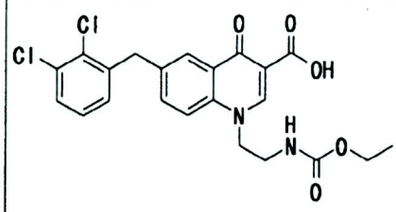
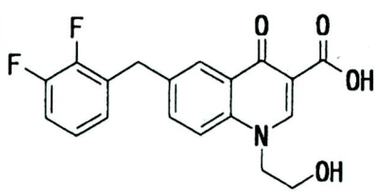
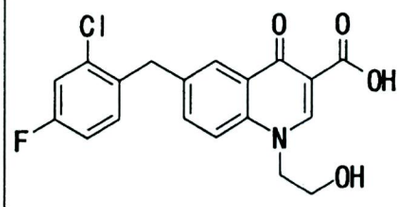
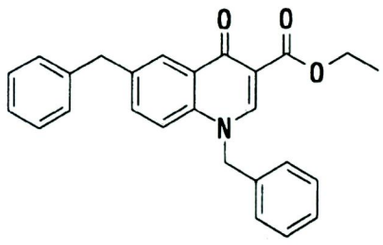
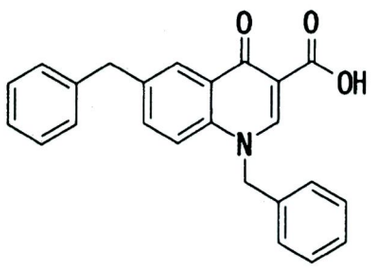
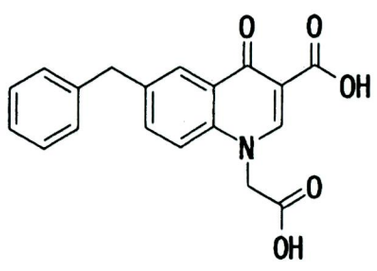
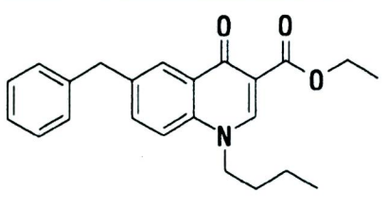
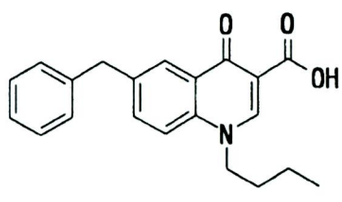
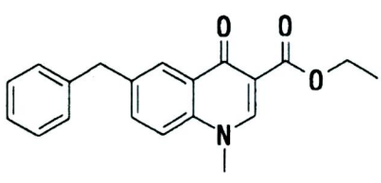
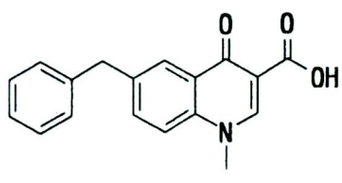
Tabla 1

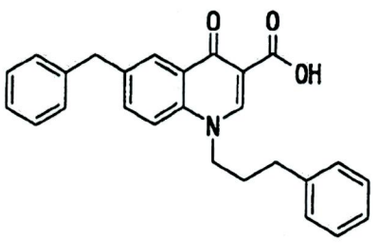
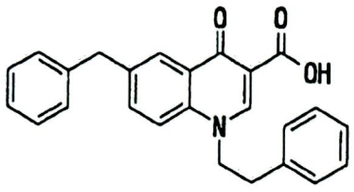
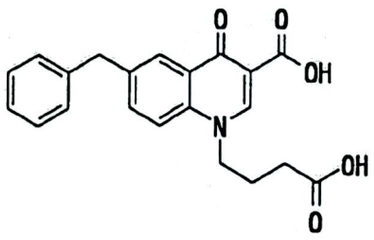
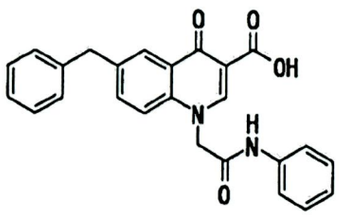
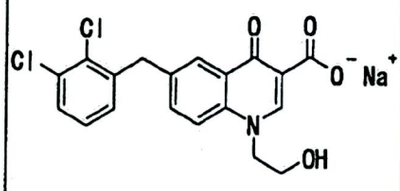
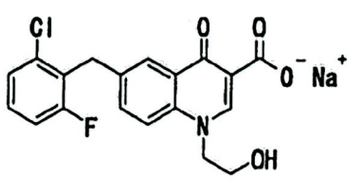
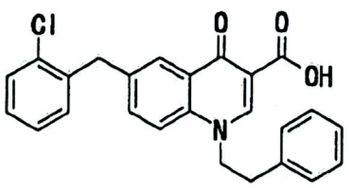
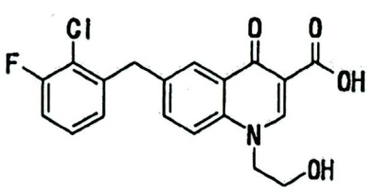
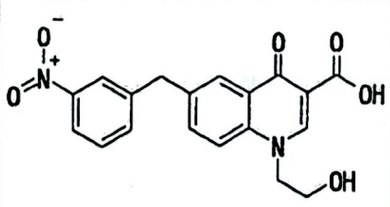
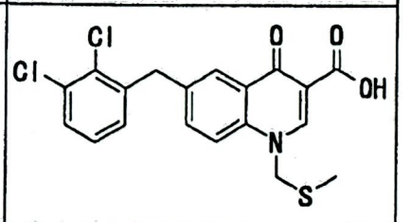
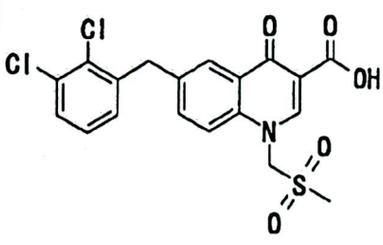
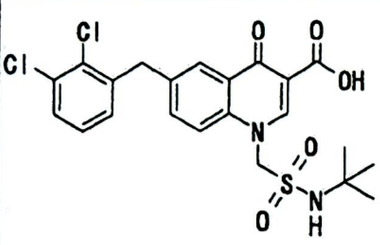
1 – 1		1 – 2	
1 – 3		1 – 4	
1 – 5		1 – 6	
1 – 7		1 – 8	
1 – 9		1 – 1 0	
1 – 1 1		1 – 1 2	

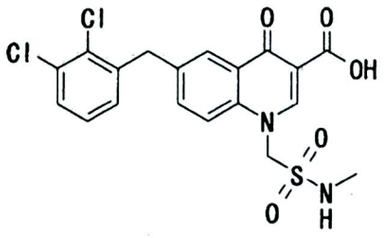
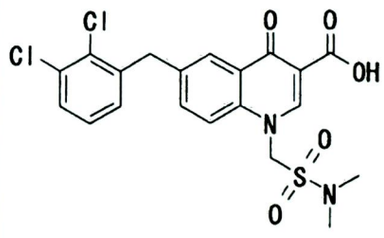
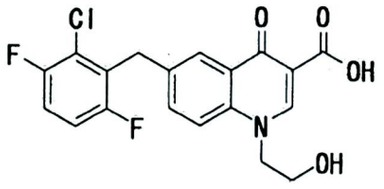
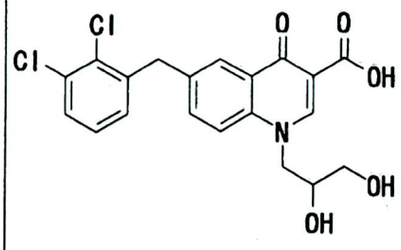
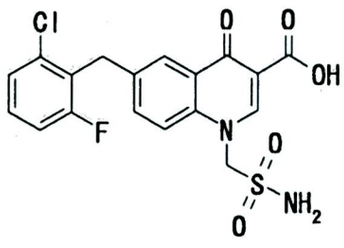
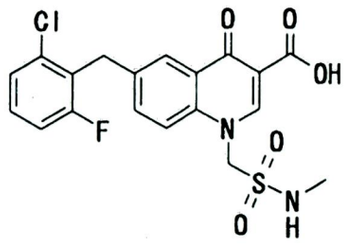
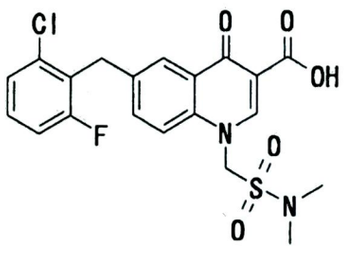
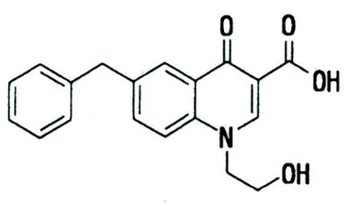
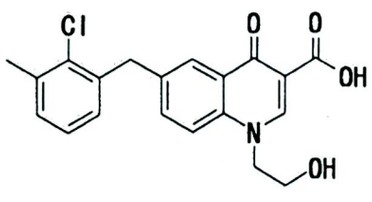
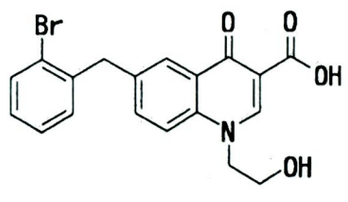
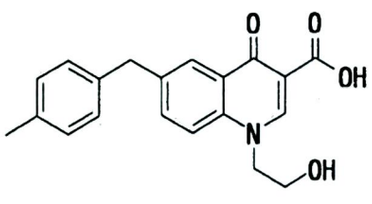
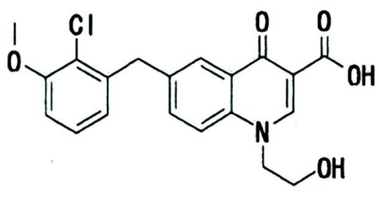
1－13		1－14	
1－15		1－16	
1－17		1－18	
1－19		1－20	
1－21		1－22	

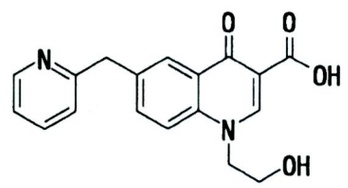
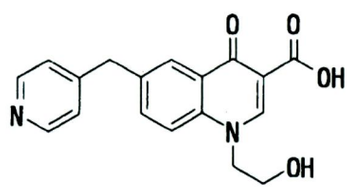
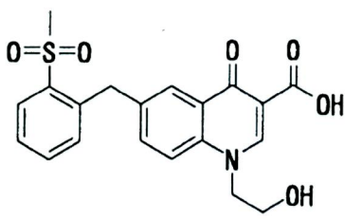
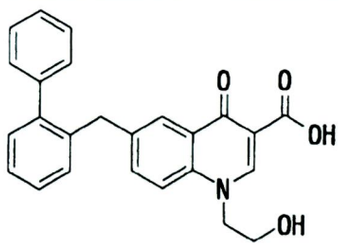
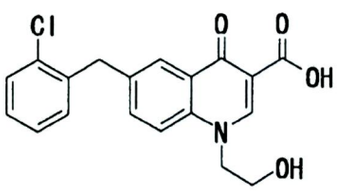
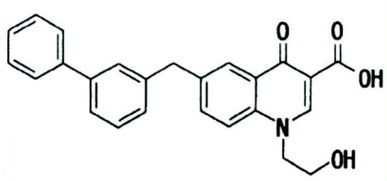
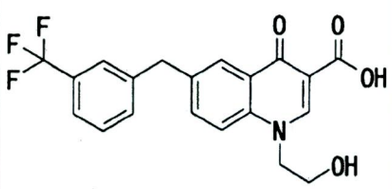
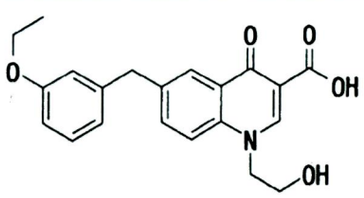
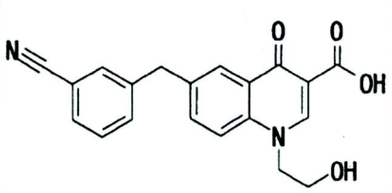
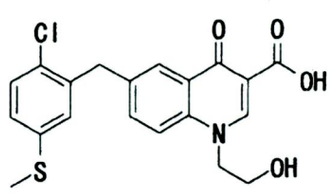
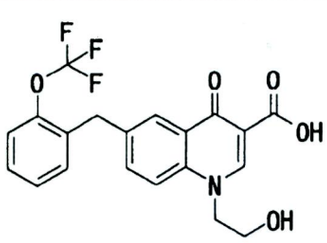
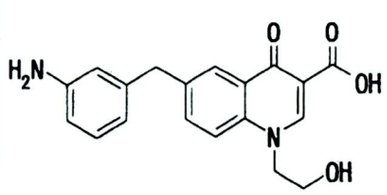
1－23		1－24	
1－25		1－26	
1－27		1－28	
1－29		1－30	
1－31		1－32	
1－33		1－34	

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	

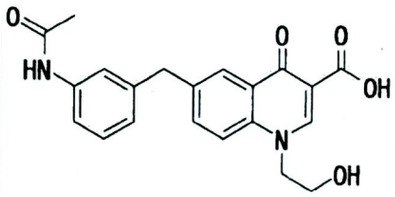
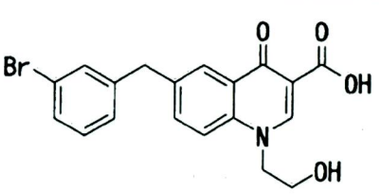
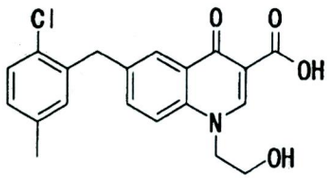
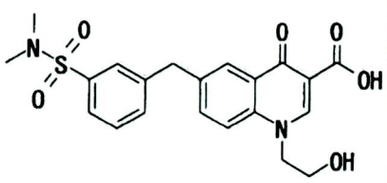
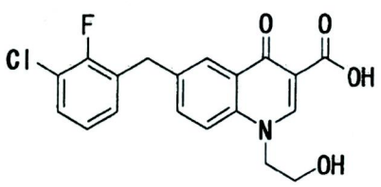
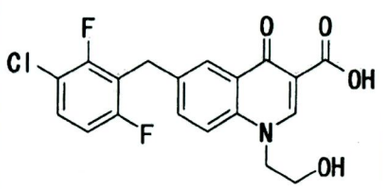
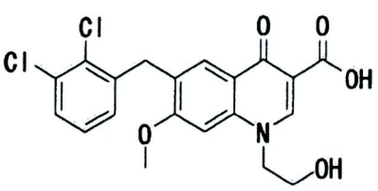
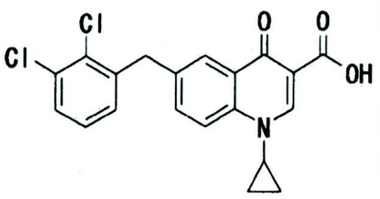
1－95		1－96	
1－97		1－98	
1－99		1－100	
1－101		1－102	

Tabla 2

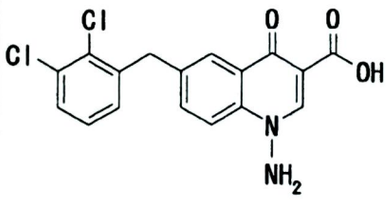
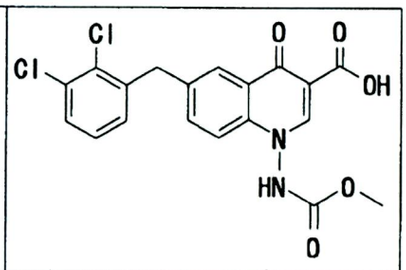
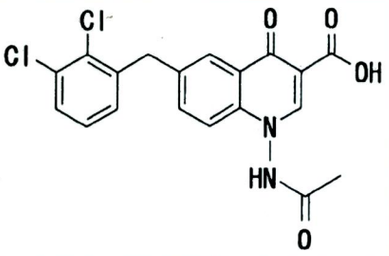
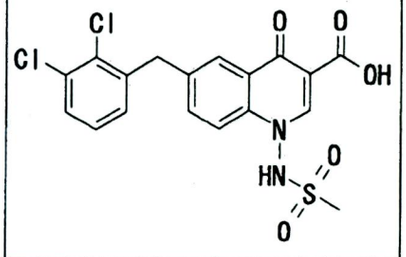
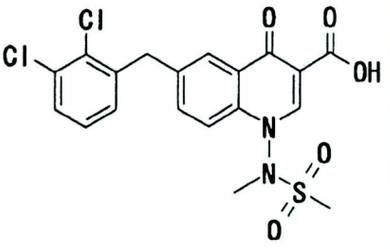
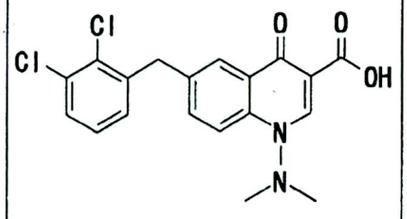
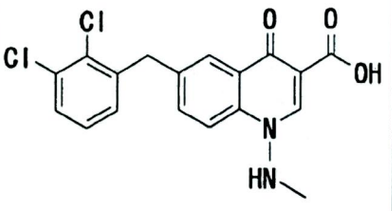
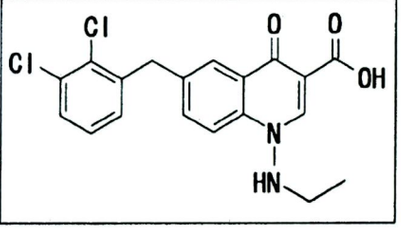
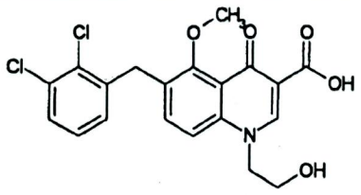
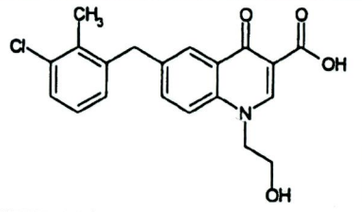
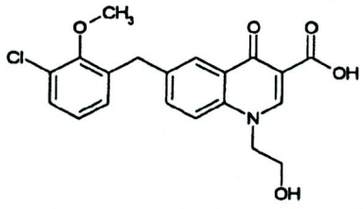
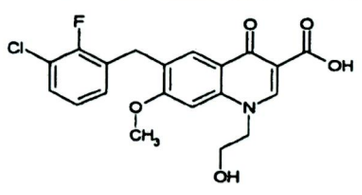
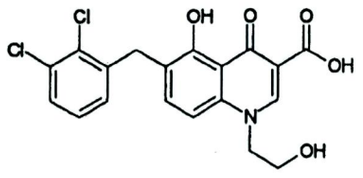
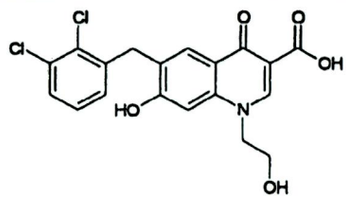
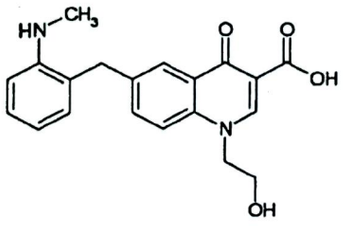
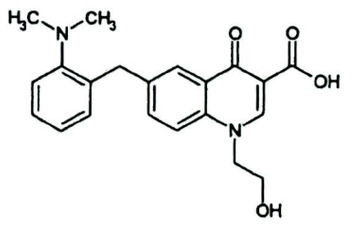
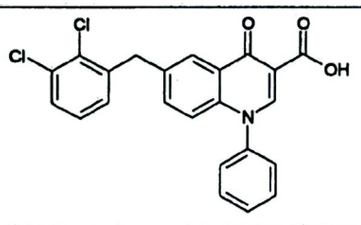
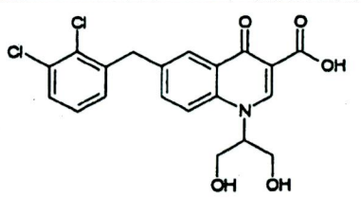
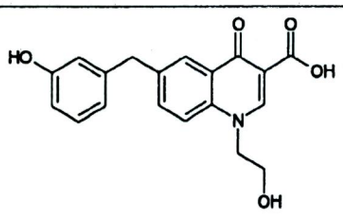
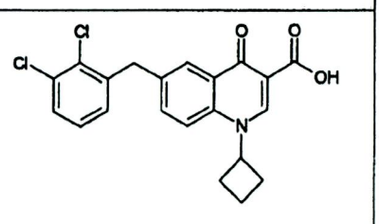
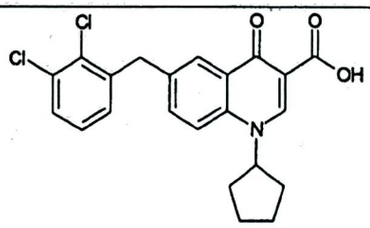
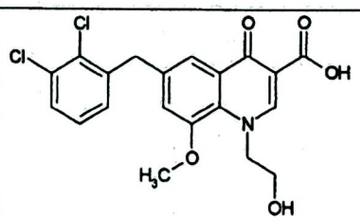
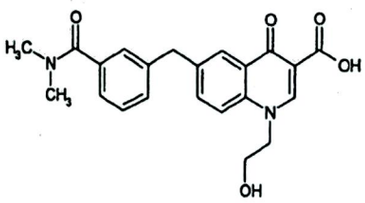
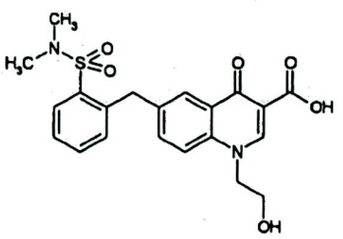
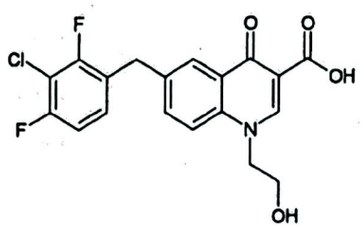
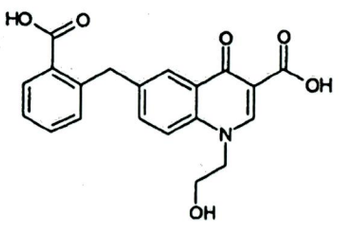
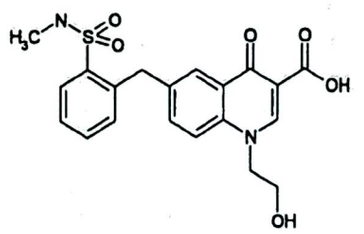
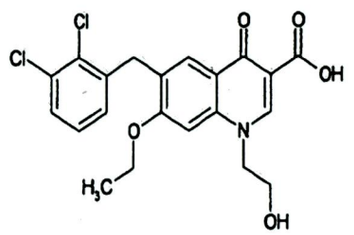
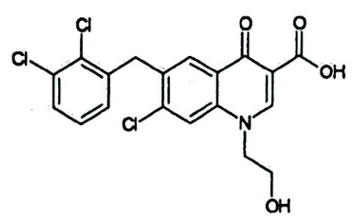
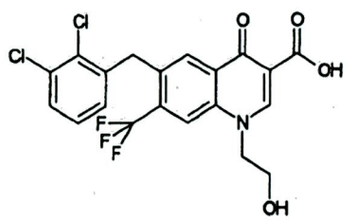
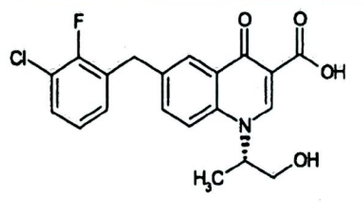
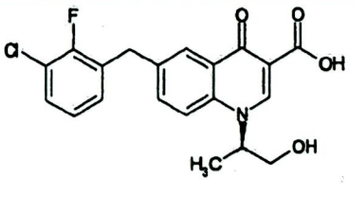
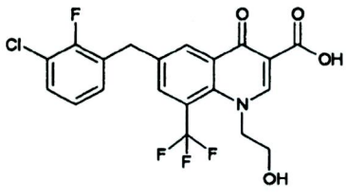
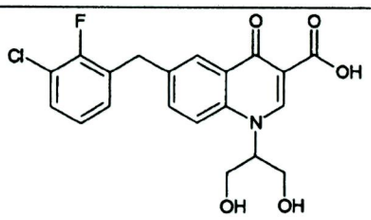
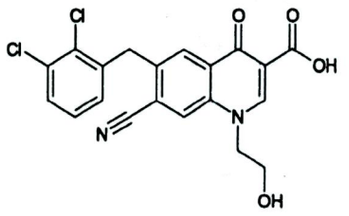
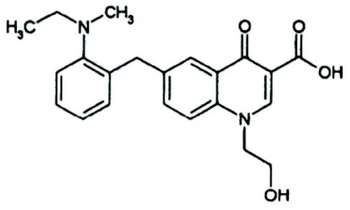
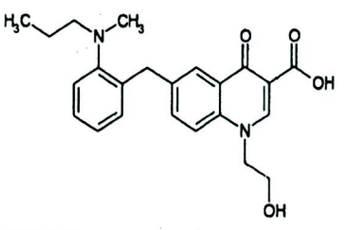
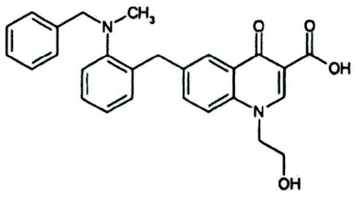
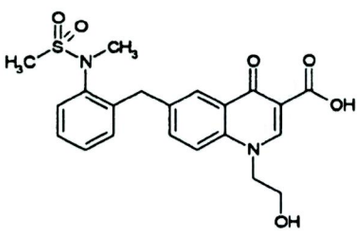
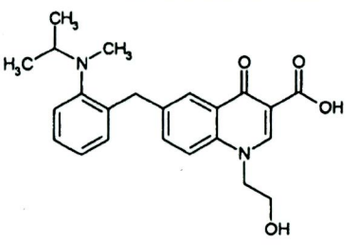
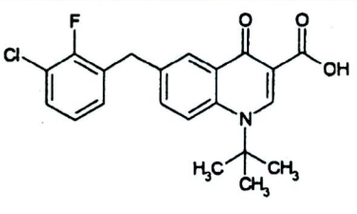
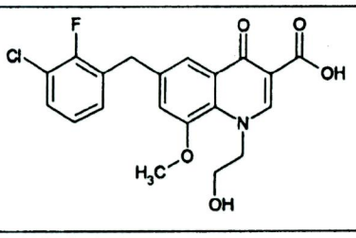
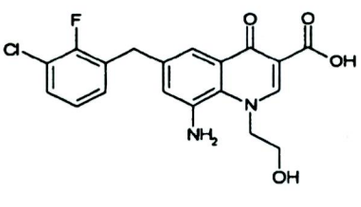
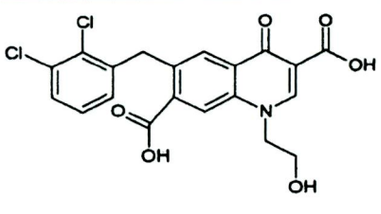
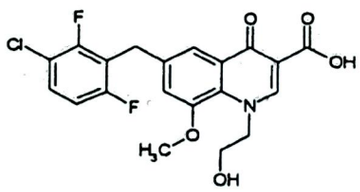
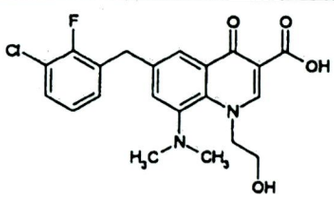
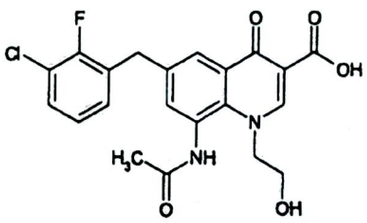
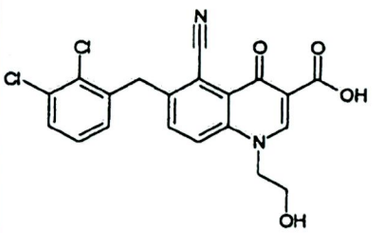
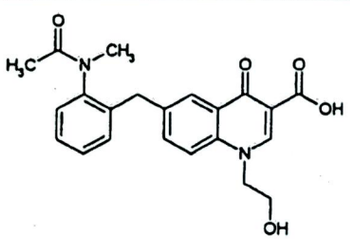
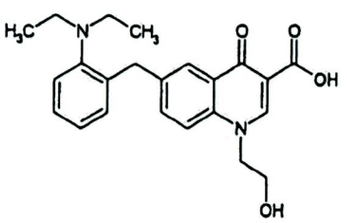
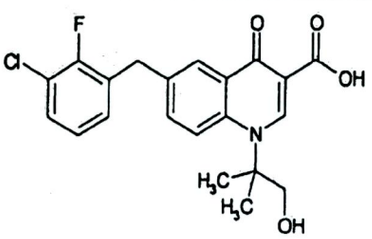
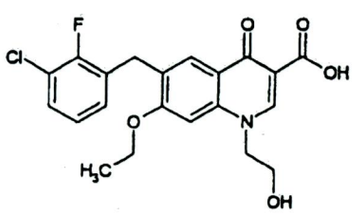
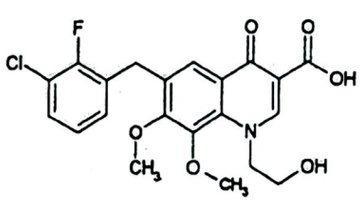
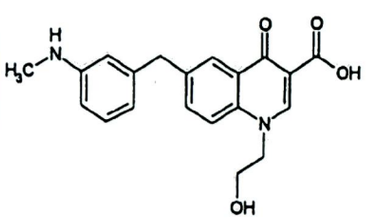
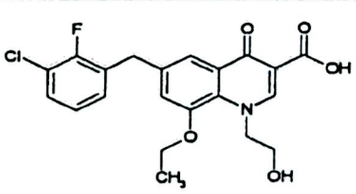
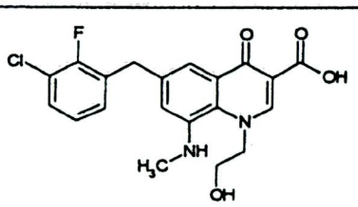
2 – 1		2 – 2	
2 – 3		2 – 4	
2 – 5		2 – 6	
2 – 7		2 – 8	

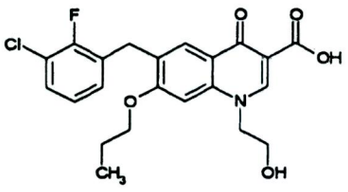
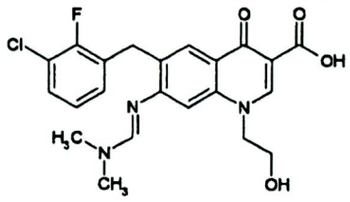
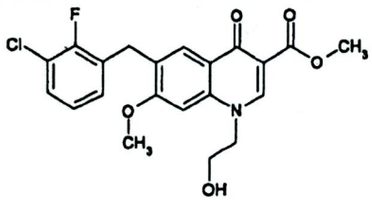
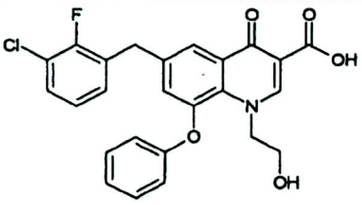
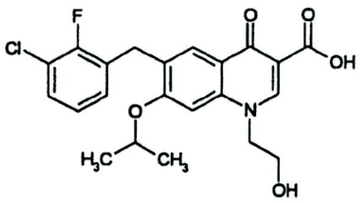
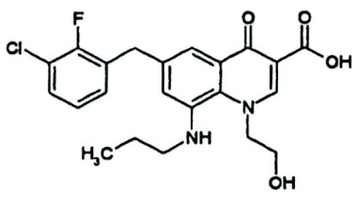
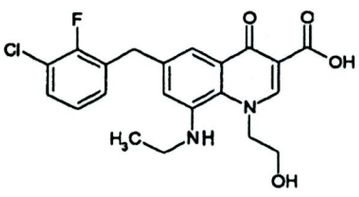
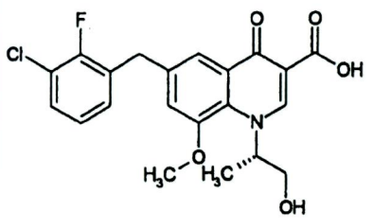
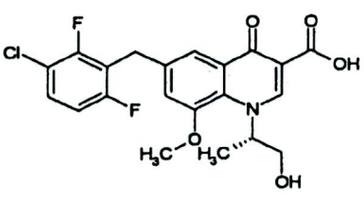
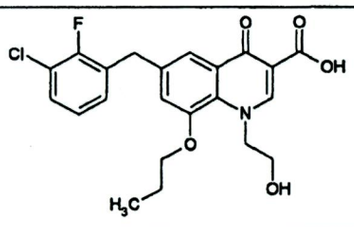
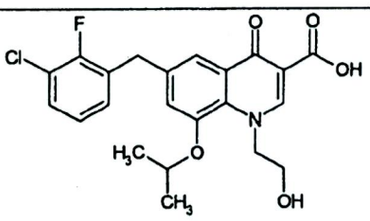
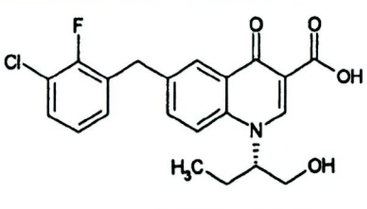
Tabla 3

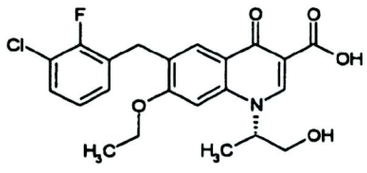
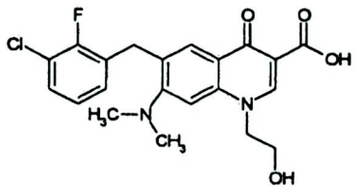
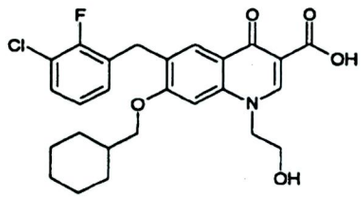
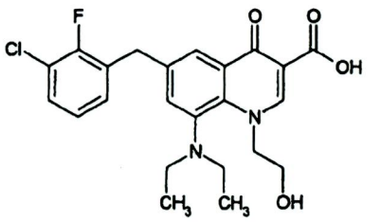
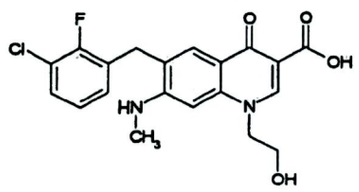
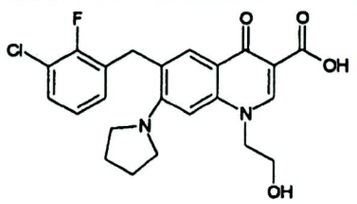
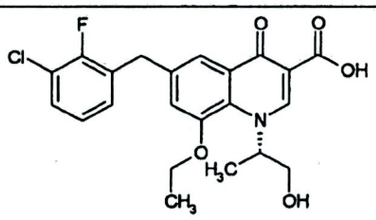
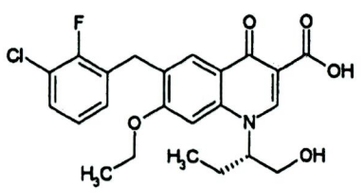
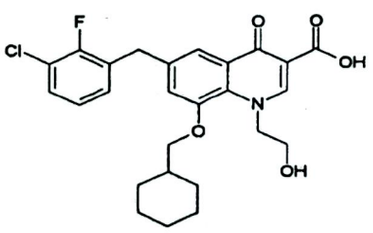
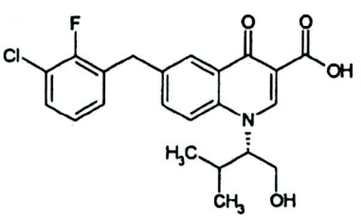
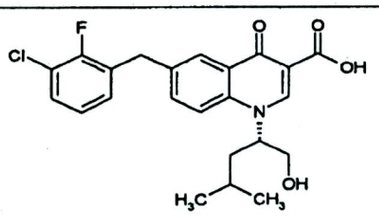
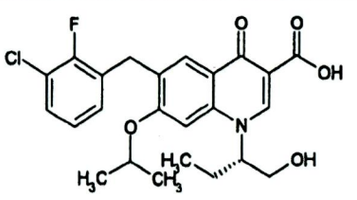
3 – 1		3 – 2	
3 – 3		3 – 4	
3 – 5		3 – 6	
3 – 7		3 – 8	
3 – 9		3 – 1 0	
3 – 1 1		3 – 1 2	

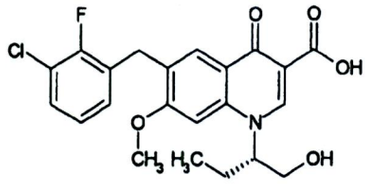
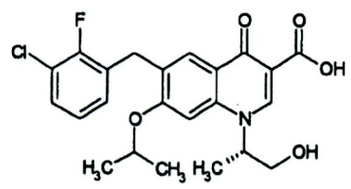
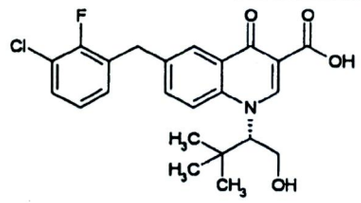
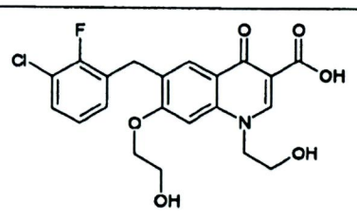
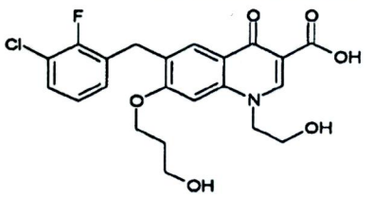
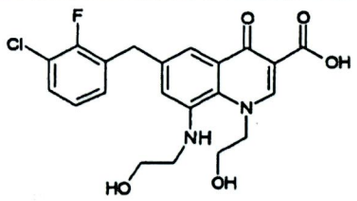
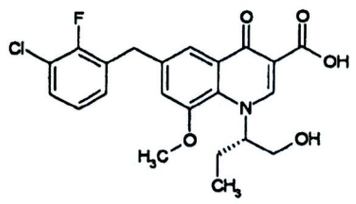
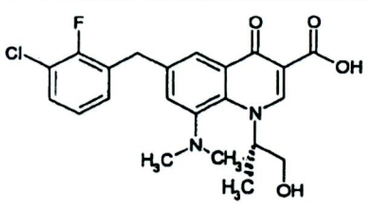
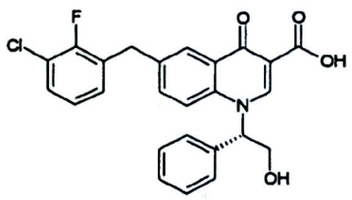
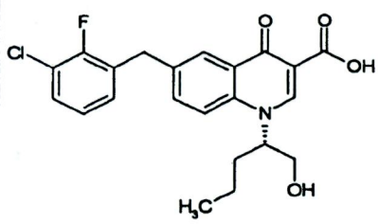
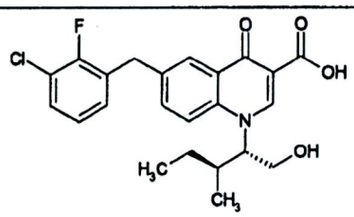
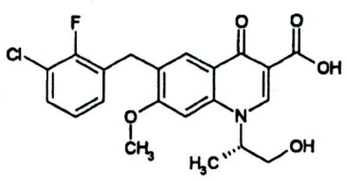
3－13		3－14	
3－15		3－16	
3－17		3－18	
3－19		3－20	
3－21		3－22	
3－23		3－24	

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	

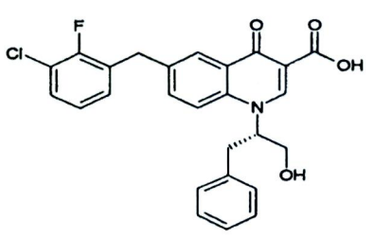
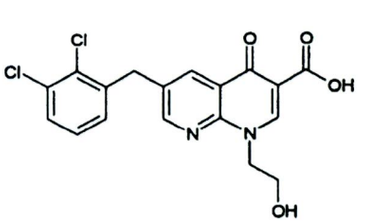
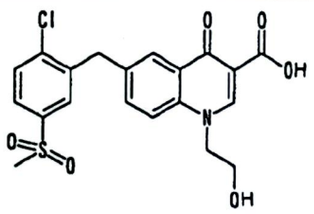
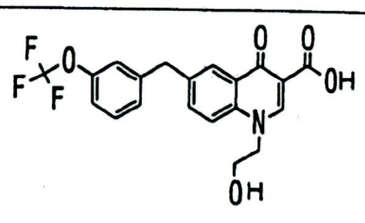
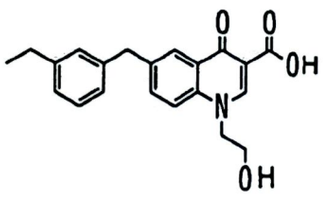
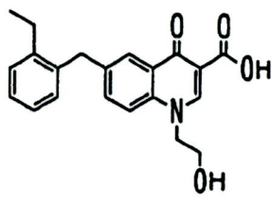
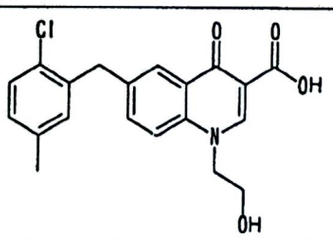
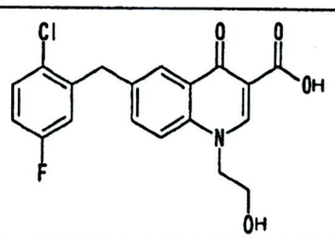
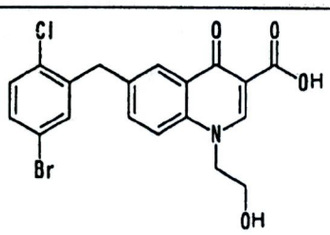
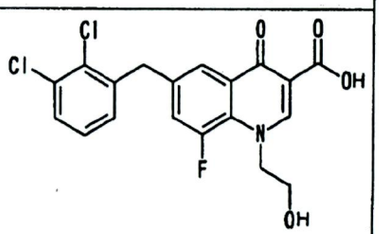
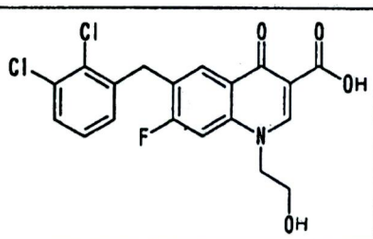
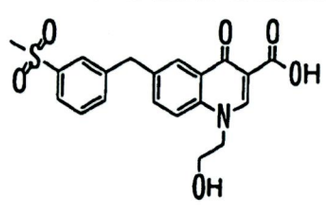
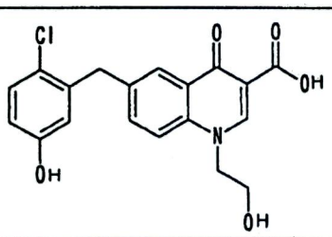
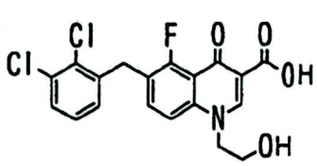
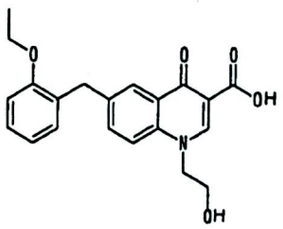
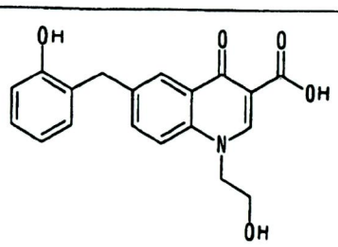
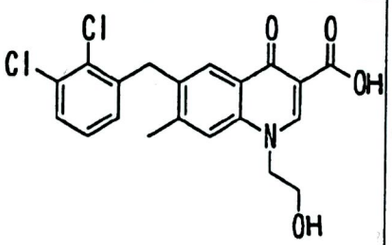
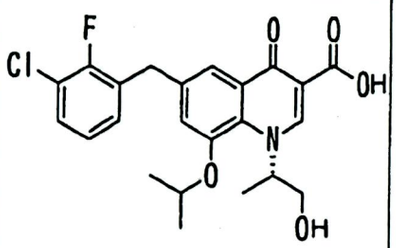
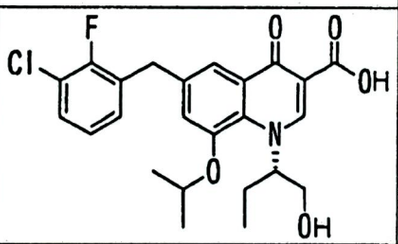
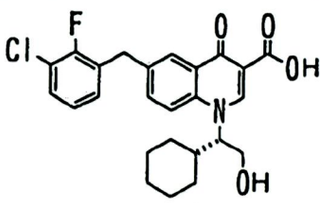
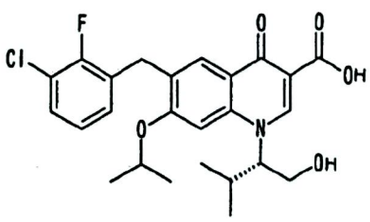
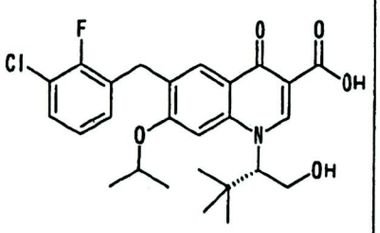
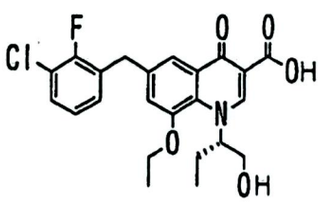
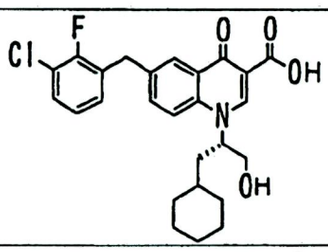
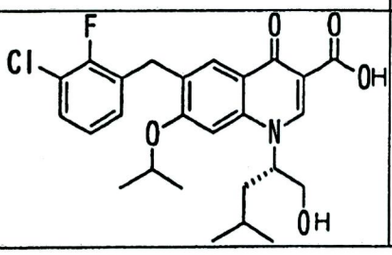
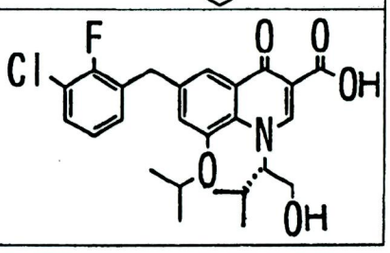
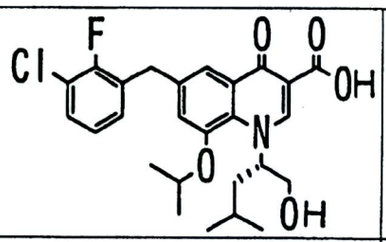
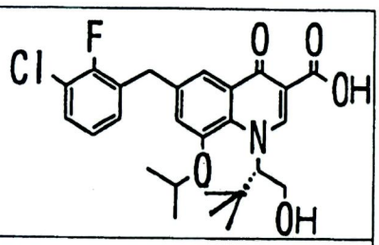
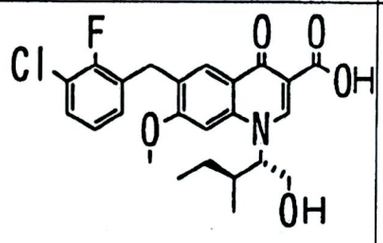
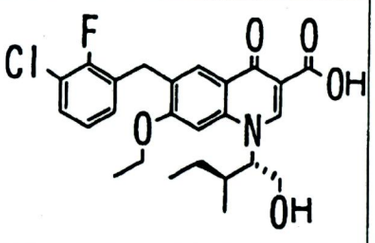
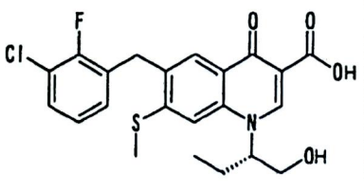
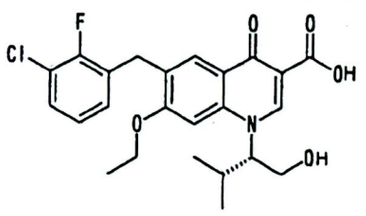
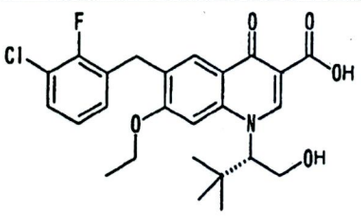
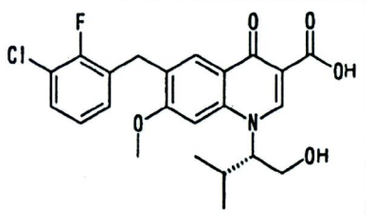
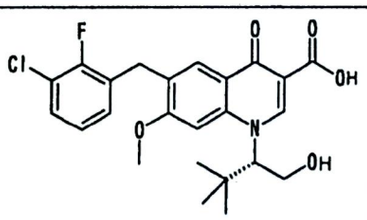
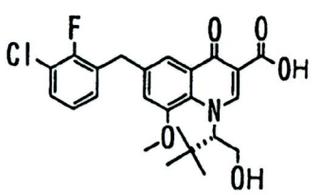
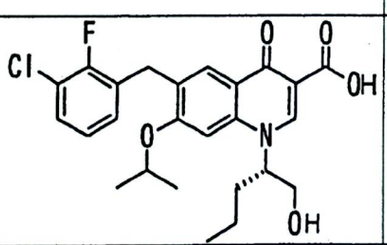
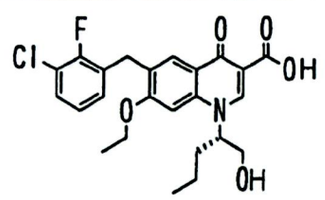
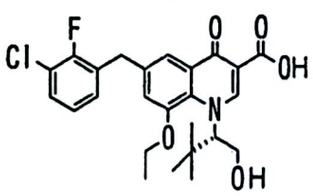
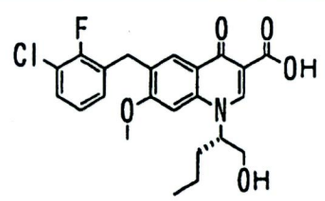
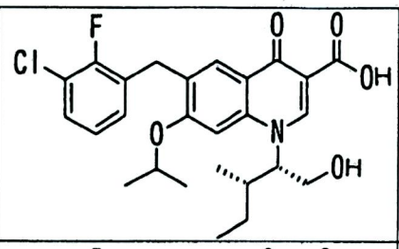
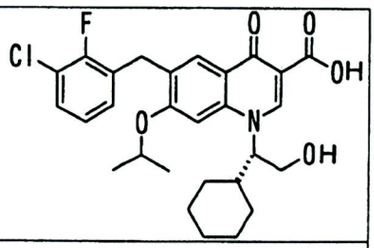
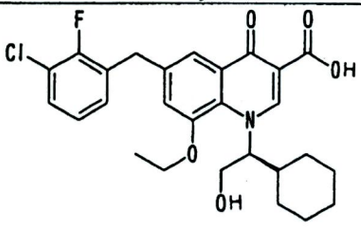
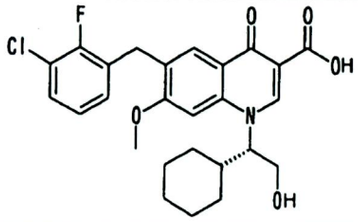
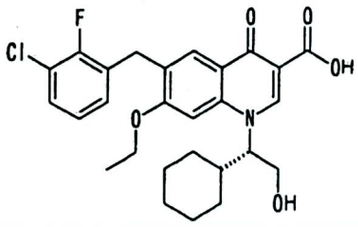
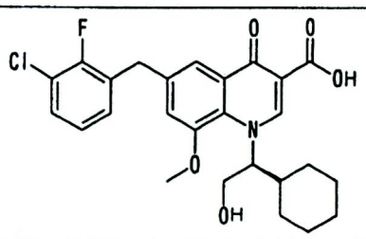
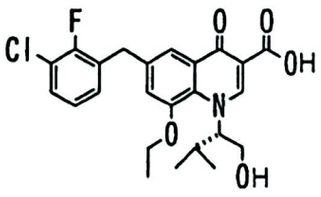
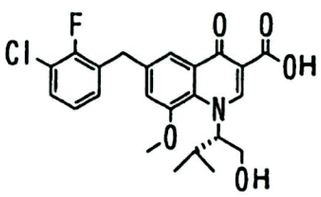
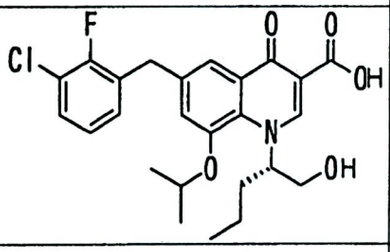
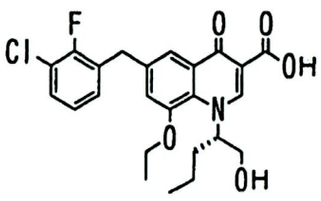
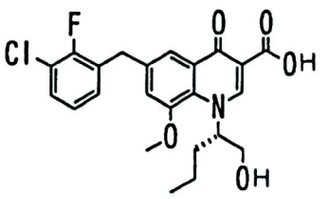
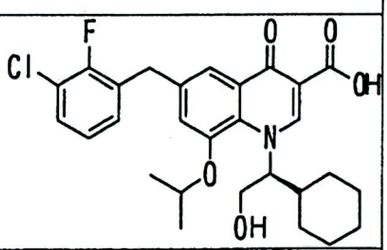
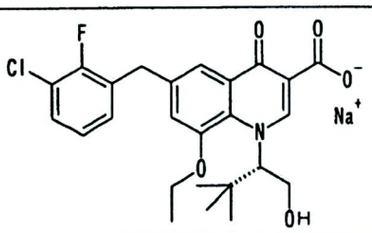
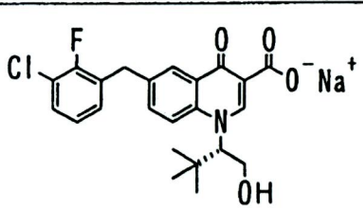
3－85		3－86	

Tabla 4

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

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	

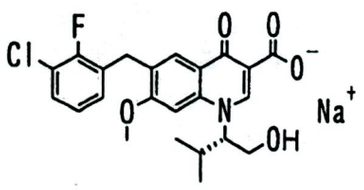
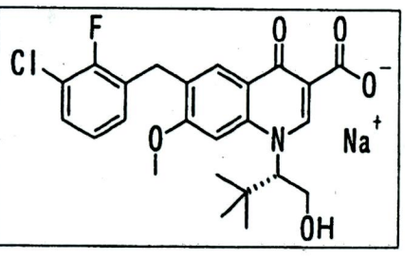
4－53		4－54	

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

1490
1494

Tabla 6

Ej. No.	Actividad de enzima IC_{50} (μM)	Ej. No.	Actividad de enzima IC_{50} (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

1492
1496

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.

~~1493~~
1497

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

1499
1498

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

1495
1499

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

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

215

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

1499
1503

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); 9,028 (1H; 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

219

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

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)

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

1510
1522

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

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

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)

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)

1535
1532

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 (1H; m); 7,35-7,40 (1H; m); 7,43-7,45 (1H; m); 7,57 (1H; d); 8,01-8,03 (1H; d; J=8,8Hz); 8,12 (1H; s); 8,76 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 432

Ejemplo 4-53

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,81 (3H; d); 1,20 (3H; d); 2,28-2,41 (1H; m); 3,98 (3H; s); 4,00-4,05 (2H; m); 4,08 (2H; s); 4,51-4,60 (1H; m); 7,02-7,08 (2H; m); 7,19 (1H; s); 7,28-7,30 (1H; m); 8,15 (1H; s); 8,60 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 4-54

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,95 (9H; s); 3,96 (3H; s); 3,96-4,03 (4H; m); 4,83 (1H; m); 5,17 (1H; m); 7,13-7,23 (2H; m); 7,28 (1H; s); 7,42-7,47 (1H; m); 7,80 (1H; s); 8,73 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Texto libre de listado de secuencia

SEQ ID NO:1: cadena + de donador para la determinación de actividad de integrasa VIH

SEQ ID NO:2: cadena - de donador para la determinación de actividad de

integrasa VIH

SEQ ID NO:3: cadena + de objetivo para la determinación de actividad de integrasa VIH

SEQ ID NO:4: cadena - de objetivo para la determinación de actividad de integrasa VIH

Campo de utilización industrial

Según es evidente de los resultados anteriores, los compuestos de la presente invención tienen una elevada actividad inhibitoria de integrasa de VIH.

Por consiguiente, los compuestos pueden ser agentes farmacéuticos útiles para la profiláctica o terapia del SIDA, como agentes anti-VIH que tienen actividad inhibitoria de el integrasa de VIH. Además, por utilización combinada con otros agentes anti-VIH como inhibidores de proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa y lo similar, los compuestos pueden potenciarse como agentes anti-VIH más eficaces. Debido a que los compuestos poseen una elevada actividad inhibitoria específica respecto a integrasas, los mismos pueden proveer agentes farmacéuticos seguros para el ser humano con pocos efectos colaterales.

La presente solicitud está basada en solicitudes de patentes Nos. 2002-336843, 2003-65807 y 2003-139616 registradas en Japón, cuyos contenidos se incorponan en su totalidad a manera de referencia.

~~1534~~ 1537

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04066836
Clasificación Internacional (IPC): C07D215/56; C07D401/06; C07D409/06;C07D417/04;A61K31/4709;A61K31/5377;A61K31/4375;A61P31/12; A61P31/18.

Concepto Técnico No. 1551

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción:	Folios: 284 a 509	(como se radicó inicialmente)
	Folios: 1295 a 1533	Modificado.
Reivindicaciones:	Folios: 510 a 547	(como se radicó inicialmente)
	Folios:1288 a 1294	Modificado.
Prioridad:	Folio 1 (20-11-2002 , JP336843/2002).	
	(11-03-2003 , JP658077/2003).	
	(16-05-2003 , JP139616/2003).	
Respuesta del solicitante	Folios: 594 a 597	primera respuesta.
	Folios: 1283 a 1285	segunda repuesta.

Se acepta para estudio la descripción de los folios 1295 a 1533 y las reivindicaciones de los folios 1288 a 1294.

Objeto de la invención

- Titulo de la solicitud : Compuesto de 4-oxoquinolina y aplicación del mismo como inhibidor de integrasa de VIH.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en :
Compuestos derivados de 4-oxoquinolina.

Reivindicación 1 : Compuestos que corresponden a derivados de 4-oxoquinolina.
Reivindicación 2 : Una composición farmacéutica que los contiene.
Reivindicación 3 : Un inhibidor de la integrasa que comprende un compuesto de la reivindicación 1.
Reivindicación 4: Un agente antiviral que comprende un compuesto de la reivindicación 1.
Reivindicación 5 : Un agente anti-VIH que comprende un compuesto de la reivindicación 1.
Reivindicación 6 : Una composición antiVIH, que comprende un compuesto de la reivindicación 1.
Reivindicación 7 : Una composición farmacèutica para inhibir la integrasa que comprende un compuesto de la reivindicación 1..

Reivindicación 8: Una composición antiviral que comprende un compuesto de la reivindicación 1.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que se caracterizan por tener una actividad inhibitoria de la integrasa como agentes anti-VIH eficaz.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de 4-oxoquinolina, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

De la solicitud de Patente

Descripción *(artículo 28 D. 486)*

- La descripción de los folios 1295 a 1533 cumple con el requisito de claridad o comprensión .

Reivindicaciones *(artículo 30 D 486)*

- Para el capítulo reivindicatorio de los folios 1288 a 1294 , encontramos que las reivindicaciones 1 y 2 según los requerimientos establecidos en el artículo 30 son claras y concisas y además están lo suficientemente sustentadas por la descripción .
- Sin embargo las reivindicaciones 3-5 y 6-8 carecen de claridad por que se reclama una actividad farmacològica por un compuesto (3-5) y nuevamente la composición farmacèutica (6-8) sin aportar caracterìsticas tècnicas adicionales a los compuestos y composiciones ya reclamados en las reivindicaciones 1 y 2.

Unidad de invención *(artículo 25 D 486)*

- El capítulo reivindicatorio de los folios 1288 a 1294 para las reivindicaciones 1 y 2 cumple con el requisito de unidad de invención.

No es una invención *(artículo 15 D 486 literal a)-f))*

- El capítulo reivindicatorio de los folios 1288 a 1294 para las reivindicaciones 1 y 2 sí es una invención.

Excepción a la patentabilidad *(artículo 20 D486 literal a)-d))*

- El capítulo reivindicatorio de los folios 1288 a 1294 para las reivindicaciones 1 y 2 sí es patentable.

Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto *(artículos 14 y 21 D 486)*

- El capítulo reivindicatorio de los folios 1288 a 1294 para las reivindicaciones 1 y 2 sí es una invención.

Análisis de la(s) Oposición(es): *(artículo 43 D. 486)*:

- No se presentaron oposiciones.

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 20-11-2002, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior: No se encontró documento alguno que afecte la patentabilidad del objeto de la presente solicitud.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad *(artículo 16 D486)*

Las reivindicaciones 1y 2 se refieren a compuestos derivados de 4-oxoquinolina caracterizados por tener una actividad inhibitoria de la integrasa útiles como agentes anti-VIH y composiciones farmacèuticas que los contienen.

Se realizó el estudio de novedad comparando elemento por elemento las características tècnicas de los compuestos de la presente solicitud con las presentes en el estado de la técnica relacionado.

Como resultado de dicho estudio se encontrò que los compuestos actualmente reclamados se diferencian con respecto al estado de la técnica, en la sustitución en la posición 6 por un grupo bencilo sustituido; por lo tanto las reivindicaciones 1 a 2 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el artículo 16 de la decisión 486.

Nivel inventivo *(artículo18 D486)*

Las reivindicaciones 1y 2 se refieren a compuestos derivados de 4-oxoquinolina caracterizados por tener una actividad inhibitoria de la integrasa útiles como agentes anti-VIH y composiciones farmacèuticas que los contienen.

El estado de la técnica revela compuestos derivados quinolona sustituidos y composiciones que los contienen caracterizados por inhibir la replicación del virus del VIH que se encuentran insustituidos o sustituidos en la posición 6 por un átomo de halógeno.

Los compuestos de la presente invención demuestran tener una mejor actividad inhibitoria de la integrasa del VIH ($IC_{50} \leq 0.01$ µM) en comparación con los compuestos del estado de técnica (0.02 -1 µM) , lo cual evidentemente constituye una ventaja y una solución inesperada nada obvia para una persona medianamente versada en la materia.

Aplicación industrial *(artículo18 D 486)*

- El capítulo reivindicatorio de los folios 1288 a 1294 para las reivindicaciones 1 y 2 sí tiene aplicación industrial.

Respuesta a los argumentos del solicitante:

Los argumentos expuestos por el solicitante en los folios 1283 a 1285 son aceptados como respuesta al artículo 45 de los folios 1272-1282 , en donde se

restringe la solicitud a los compuestos que son nuevos y presentan nivel inventivo.

Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** el privilegio solicitado para las reivindicaciones: 1 a 2 (folio: 1293) y **Negar** las reivindicaciones 3-8 : (folios: 1293-1294).

Con base en las reivindicaciones 1-2, este despacho expresa el título de la solicitud en los siguientes términos: " **Compuestos derivados de 4-oxoquinolina caracterizados por ser inhibidores de la integrasa de VIH.**

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 1551	**EXAMINADOR TECNICO** Código No. 202075

1539
1540
1541

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 4338

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO 627

Rad. PCT/04-66836

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que la solicitud de patente de invención titulada "COMPUESTO 4-OXOQUINOLINA Y APLICACIÓN DEL MISMO COMO INHIBIDOR DE INTEGRASA DE VIH", que corresponde a la solicitud internacional PCT/JP 03/14773 de fecha 20 de noviembre del 2003, fue radicada en esta Superintendencia el 14 de julio del 2004 bajo el número 04066836, para que se dé comienzo a la fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial Nº 545 del 29 de octubre del 2004, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 1272 a 1282 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante, mediante escrito radicado bajo el número 04-066836-00006-0000 del 13 de mayo del 2009, atendió oportunamente el requerimiento formulado, presentando nuevos folios 1288 a 1294, con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El capítulo en mención se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de La Comunidad Andina se otorgarán patentes *"(...) para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las

43580

1540
1541
1542

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION - 4338

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO - 627

Rad. PCT/04-66836

reivindicaciones 1 y 2 contenidas en los folios 1288 a 1293, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas el privilegio de patente solicitado.

SEPTIMO: Que por su parte, el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, señala: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.*

"Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

En cuanto a las reivindicaciones 3 a 8 contenidas en los folios 1293 y 1294 del expediente administrativo, se tiene que son reivindicaciones que no se ajustan a los parámetros establecidos en el artículo 30 anteriormente transcrito, por cuanto reclaman una actividad farmacológica por un compuesto (Reivindicaciones 3 a 5) y nuevamente la composición farmacéutica (Reivindicaciones 6 a 8), sin aportar características técnicas adicionales a los compuestos y composiciones reclamados en las reivindicaciones 1 y 2.

Por lo anterior, no es posible establecer exactamente la materia para la cual se reclama protección en las reivindicaciones 3 a 8, se considera que no definen, ni limitan claramente la materia que se desea proteger, por ende no pueden considerarse dentro del presente estudio y en consecuencia no hay lugar a reconocer para ellas el privilegio de patente solicitado.

OCTAVO: Que de acuerdo con el objeto concedido se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "COMPUESTOS DERIVADOS DE 4-OXOQUINOLINA CARACTERIZADOS POR SER INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DE VIH".

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar el privilegio de patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación denominada:

1541
1543

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 4338

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO 627

Rad. PCT/04-66836

" COMPUESTOS DERIVADOS DE 4-OXOQUINOLINA CARACTERIZADOS POR SER INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DE VIH "

Clasificación IPC: C 07 D 215/56, 401/06, 409/06, 417/04; A 61 K 31/4709, 31/5377, 31/4375; A 61 P 31/12, 31/18.

Reivindicación(es): 1 y 2 **Folio(s):** 1288 a 1293.

Titular(es): JAPAN TOBACCO, INC.

Domicilio(s): Tokio, Japón.

Inventor(es): Motohide Satoh, Hiroshi Kawakami, Yoshiharu Itoh, Hisashi Shinkai, Takahisa Motomura, Hisateru Aramaki, Yuji Matsuzaki, Wataru Watanabe y Shuichi Wamaqui.

Prioridad Nº:	336843/2002	**Fecha:**	20 de noviembre del 2002	**País:** JP.
	65807/2003		11 de marzo del 2003	JP.
	139616/2003		16 de mayo del 2003	JP.

Solicitud Internacional N°: PCT/JP 03/14773 **Fecha:** 20 de noviembre del 2003.

Vigente desde: 20 de noviembre del 2003 **Hasta:** 20 de noviembre del 2023

ARTICULO SEGUNDO: Negar el privilegio de patente solicitado para las reivindicaciones 3 a 8 contenidas en los folios 1293 y 1294 del expediente administrativo, de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTICULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la

1542
1544

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 4338

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO - 627

Rad. PCT/04-66836

Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTICULO CUARTO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO QUINTO: Notificar el contenido de la presente resolución a la doctora Margarita Castellanos Abondano, en su calidad de apoderada de Japan Tobacco Inc., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

APORTE RECIBIDO POR VALOR DE
$ T104 POR CONCEPTO
DE DERECHOS ADMINISTRATIVOS

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los 28 AGO. 2009

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctora
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Calle 94 A N° 7 A – 09.
Bogotá, D.C.

202021

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
EL SECRETARIO GENERAL

Certifica que la Resolución 43380 de fecha 28/08/2009
fué notificado mediante listado número 156
fijado el 10/09/2009 y desfijado el 23/09/2009

1545

Superintendencia de Industria y Comercio

Otorga la Patente de Invención a:

Japan Tobacco, Inc.
No Hallado, Tokyo, Japon

A la Creación denominada:

"Compuestos derivados de 4-oxoquinolina caracterizados por ser inhibidores de la integrasa de VIH"

Inventor(es):

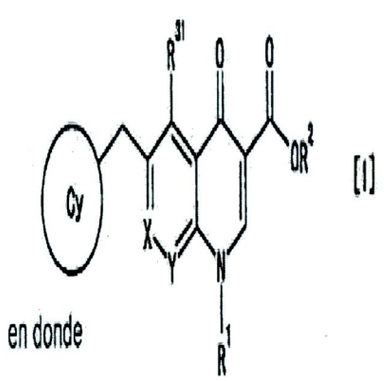
Motohide Satoh , Hiroshi Kawakami, Yoshiharu Itoh, Hisashi Shinkai, Takahisa Motomura, Hisateru Aramaki, Yuji Matzusaki, Wataru Watanabe, Shuichi Wamaki

Certificado No:627

Solicitud Internacional No.: PCT/JP03/14773
Clasificación Internacional de Patentes: C7D 401/6
C7D 409/6
C7D 417/4

2 Reivindicaciones
Vigente Desde: 20/11/2003
Hasta: 20/11/2023

Prioridad No.: JP 336843/2002 20/11/2002
JP 65807/2003 11/03/2003
JP 139616/2003 16/05/2003



[I]

en donde

Que la solicitud de Patente de Invención No 4 66836 cumple con los requisitos previstos en las disposiciones legales vigentes, Resolución No. 43380 de 28/08/2009, en testimonio de ello se estampa la firma del funcionario competente y el sello de esta Entidad.

Superintendente de Industria y Comercio

1538
1546

/103

AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación :	**4-66836- -8-0 Fecha: 2009-09-01 07:56:33**
Trámite :	**11 PATENTEIYII**
Evento :	**378 FASENACIONALI**
Actuación :	**432 COMUNICACTOADM**
Destinatario :	**MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO Folios 1**

Señor (a) (es)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
CALLE 94 A NO. 7 A-09
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 43380
Fecha : 28/08/2009
Expediente : 4-66836
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea bases de datos - otros servicios - consulta actos administrativos.

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5880070
Call Center 6513240 . Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

1543
1547

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-066836- -00009-0001
Fecha: 2009-11-11 14:10:01 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 323 ANUALIDADES
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: Expediente No. **PCT/04.066.836**
Pago de anualidad correspondiente a la Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:
"COMPUESTOS DERIVADOS DE 4-OXOQUINOLINA CARACTERIZADOS POR SER INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DE VIH"
Titular: **JAPAN TOBACCO, INC.**
Solicitud Internacional No. **PCT/JP 03/14773** de: **Noviembre 20 de 2003**
Certificado de Patente No. de: **Noviembre 20 de 2003**
Concedida por Resolución No. **43380** de: **Agosto 28 de 2009**

PAGO DE ANUALIDAD – 7° AÑO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO,** mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante, atentamente me permito presentar a usted el comprobante No. **09-** 84.189 de **Noviembre** 10 **de 2009,** el cual cubre los derechos correspondientes a la tasa anual para mantenimiento de la vigencia de la Patente PCT Entrada en Fase Nacional, arriba citada.

Señor Jefe,

Margarita Castellanos Abondano
CC. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
Teléfono (PBX): 7560770

Bogotá, D.C. 11 NOV. 2009
MCA/gcb/P1087 (4929-FNPCT)

1544
1548

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 84,189
FECHA : NOVIEMBRE 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-066836- -00009-0001
Fecha: 2009-11-11 14:10:01 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 323 ANUALIDADES
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	112277922	10/11/2009	7,122,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	*** TASA ANUAL A#OS 4 a 8 PARA MANTEN	280,000.00

****

TOTAL : $ 280,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

1549

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-066836- -00011-0001
Fecha: 2011-03-01 15:09:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 323 ANUALIDADES
Act. 330 COMUNICACIÓN Folios: 2

CASTELLANOS & CO.
A B O G A D O S
Calle 94A No. 7A-09
Bogotá - COLOMBIA

Señora
JEFE DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Ref.: Expediente No. 04 -66836

Patente de invención titulada:

"COMPUESTOS DERIVADOS DE 4-OXOQUINOLINA CARACTERIZADOS POR SER INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DE VIH"

Titular: JAPAN TOBACCO, INC.

Certificado de Patente No. 627

Concedida por Resolución No. 43380 de: Agosto 28 de 2009

DEVOLUCION DEL TITULO PARA CORRECCION

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, me permito solicitarles se sirvan corregir el titulo expedido para el certificado No. **627,** el cual anexo, ya que, se cometió un error en cuanto al domicilio:

Figura:

"*No Hallado, Tokio, Japón*"

Debe Figurar:

"TOKIO, JAPÓN".

Señora Jefe,

Margarita Castellanos

Margarita Castellanos Abondano
CC. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
Teléfono (PBX): 6107420.

Bogotá, D.C. 01 MAR. 2011
MCA/lg

01 MAR. 2011

1550

República de Colombia

Superintendencia de Industria y Comercio

Otorga la Patente de Invención a:

Japan Tobacco, Inc.
No Hallado, Tokyo, Japon

A la Creación denominada:

"Compuestos derivados de 4-oxoquinolina caracterizados por ser inhibidores de la integrasa de VIH"

Inventor(es):

Motohide Patoh , Hiroshi Kawakami , Yoshiharu Itoh , Hisashi Shinkai , Takahisa Motomura , Hisateru Aramaki , Yuji Matzusaki , Wataru Watanabe , Shuichi Wamaki

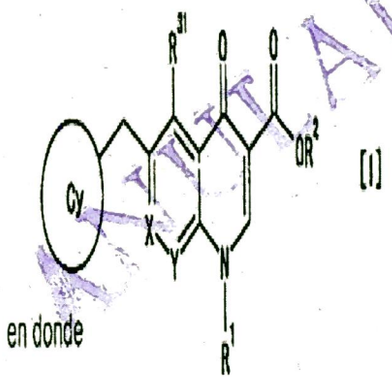
Certificado No:627

Solicitud Internacional No: PCT/JP03/14773

Clasificación Internacional de Patentes: C7D 401/6
C7D 409/6
C7D 417/4

2 Reivindicaciones
Vigente Desde: 20/11/2003
Hasta: 20/11/2023

Prioridad No:
JP 336843/2002 20/11/2002
JP 65807/2003 11/03/2003
JP 139616/2003 16/05/2003



[I]

en donde

Que la solicitud de Patente de Invención No 4 66836 cumple con los requisitos previstos en las disposiciones legales vigentes, Resolución No. 43380 de 28/08/2009, en testimonio de ello se estampa la firma del funcionario competente y el sello de esta Entidad.

Superintendente de Industria y Comercio

ANULADO

Superintendencia de Industria y Comercio

Otorga la Patente de Invención a:

Japan Tobacco, Inc.
Tokio, Japon

A la Creación denominada:

"Compuestos derivados de 4-oxoquinolina caracterizados por ser inhibidores de la integrasa de VIH"

Inventor(es):

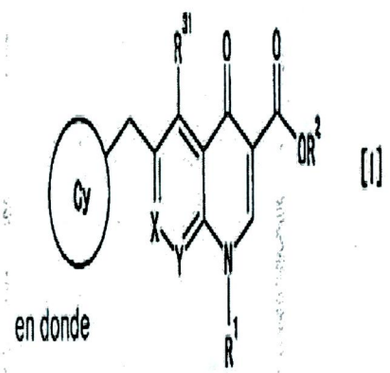
Motohide Satoh , Hiroshi Kawakami , Yoshiharu Itoh , Hisashi Shinkai , Takahisa Motomura , Hisateru Aramaki , Yuji Matzusaki , Wataru Watanabe , Shuichi Wamaki

Certificado No:627

Solicitud Internacional No.: PCT/JP03/14773
Clasificación Internacional de Patentes: C7D 401/6
C7D 409/6
C7D 417/4

2 Reivindicaciones
Vigente Desde: 20/11/2003
Hasta: 20/11/2023

Prioridad No.: JP 336843/2002 20/11/2002
JP 65807/2003 11/03/2003
JP 139616/2003 16/05/2003



[I]

en donde

Que la solicitud de Patente de Invención No 4 66836 cumple con los requisitos previstos en las disposiciones legales vigentes, Resolución No. 43380 de 28/08/2009, en testimonio de ello se estampa la firma del funcionario competente y el sello de esta Entidad.

Superintendente de Industria y Comercio

cert. 627.

CASTELLANOS & CO.
A B O G A D O S
Calle 94A No. 7A-09
Bogotá - COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-066836- -00013-0000
Fecha: 2011-10-26 15:16:41 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 593 IMPULSOPROCESAL Folios: 1

Señora
Jefe de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

REF: Expediente: **004 066.836**
Título: **"COMPUESTOS DERIVADOS DE 4-OXOQUINOLINA CARACTERIZADOS POR SER INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DE VIH"**
Solicitante: JAPAN TOBACCO, INC

IMPULSO PROCESAL

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, procedo mediante el presente escrito a solicitar respetuosamente, la agilización de la corrección del título del expediente de la referencia de acuerdo al memorial radicado el primero de marzo de 2011.

Señora Jefe,

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Bogotá.
T.P. No. 70.819 del Consejo Superior de la Judicatura.
Calle 94 A No. 7A-09, de Bogotá

26 OCT. 2011

Bogotá D.C.
XCA/lg

04-66836

Superintendencia de Industria y Comercio

Otorga la Patente de Invención a:

Japan Tobacco, Inc.
Tokio, Japon

A la Creación denominada:

"Compuestos derivados de 4-oxoquinolina caracterizados por ser inhibidores de la integrasa de VIH"

Inventor(es):

Motohide Satoh , Hiroshi Kawakami, Yoshiharu Itoh, Hisashi Shinkai, Takahisa Motomura, Hisateru Aramaki, Yuji Matsuzaki, Wataru Watanabe, Shuichi Wamaki

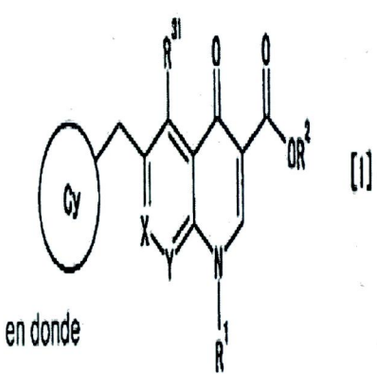
Certificado No:627

Solicitud Internacional No.: PCT/JP03/14773

Clasificación Internacional de Patentes: C7D 401/6
C7D 409/6
C7D 417/4

2 Reivindicaciones
Vigente Desde: 20/11/2003
Hasta: 20/11/2023

Prioridad No.:
JP 336843/2002 20/11/2002
JP 65807/2003 11/03/2003
JP 139616/2003 16/05/2003



[I]

en donde

Que la solicitud de Patente de Invención No 4 66836 cumple con los

Continua en la página siguiente...

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 43380

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. PCT/04-66836

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que la solicitud de patente de invención titulada "COMPUESTO 4-OXOQUINOLINA Y APLICACIÓN DEL MISMO COMO INHIBIDOR DE INTEGRASA DE VIH", que corresponde a la solicitud internacional PCT/JP 03/14773 de fecha 20 de noviembre del 2003, fue radicada en esta Superintendencia el 14 de julio del 2004 bajo el número 04066836, para que se dé comienzo a la fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial Nº 545 del 29 de octubre del 2004, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 1272 a 1282 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante, mediante escrito radicado bajo el número 04-066836-00006-0000 del 13 de mayo del 2009, atendió oportunamente el requerimiento formulado, presentando nuevos folios 1288 a 1294, con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El capítulo en mención se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de La Comunidad Andina se otorgarán patentes *"(...) para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las

43380

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 43380

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. PCT/04-66836

reivindicaciones 1 y 2 contenidas en los folios 1288 a 1293, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas el privilegio de patente solicitado.

SEPTIMO: Que por su parte, el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, señala: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.*

"Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

En cuanto a las reivindicaciones 3 a 8 contenidas en los folios 1293 y 1294 del expediente administrativo, se tiene que son reivindicaciones que no se ajustan a los parámetros establecidos en el artículo 30 anteriormente transcrito, por cuanto reclaman una actividad farmacológica por un compuesto (Reivindicaciones 3 a 5) y nuevamente la composición farmacéutica (Reivindicaciones 6 a 8), sin aportar características técnicas adicionales a los compuestos y composiciones reclamados en las reivindicaciones 1 y 2.

Por lo anterior, no es posible establecer exactamente la materia para la cual se reclama protección en las reivindicaciones 3 a 8, se considera que no definen, ni limitan claramente la materia que se desea proteger, por ende no pueden considerarse dentro del presente estudio y en consecuencia no hay lugar a reconocer para ellas el privilegio de patente solicitado.

OCTAVO: Que de acuerdo con el objeto concedido se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "COMPUESTOS DERIVADOS DE 4-OXOQUINOLINA CARACTERIZADOS POR SER INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DE VIH".

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar el privilegio de patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación denominada:

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 43389

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. PCT/04-66836

" COMPUESTOS DERIVADOS DE 4-OXOQUINOLINA CARACTERIZADOS POR SER INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DE VIH "

Clasificación IPC: C 07 D 215/56, 401/06, 409/06, 417/04; A 61 K 31/4709, 31/5377, 31/4375; A 61 P 31/12, 31/18.

Reivindicación(es): 1 y 2 **Folio(s):** 1288 a 1293.

Titular(es): JAPAN TOBACCO, INC.

Domicilio(s): Tokio, Japón.

Inventor(es): Motohide Satoh, Hiroshi Kawakami, Yoshiharu Itoh, Hisashi Shinkai, Takahisa Motomura, Hisateru Aramaki, Yuji Matsuzaki, Wataru Watanabe y Shuichi Wamaqui.

Prioridad Nº:	336843/2002	**Fecha:**	20 de noviembre del 2002	**País:** JP.
	65807/2003		11 de marzo del 2003	JP.
	139616/2003		16 de mayo del 2003	JP.

Solicitud Internacional Nº: PCT/JP 03/14773 **Fecha:** 20 de noviembre del 2003.

Vigente desde: 20 de noviembre del 2003 **Hasta:** 20 de noviembre del 2023

ARTICULO SEGUNDO: Negar el privilegio de patente solicitado para las reivindicaciones 3 a 8 contenidas en los folios 1293 y 1294 del expediente administrativo, de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTICULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la

1557

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 43389

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. PCT/04-66836

Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTICULO CUARTO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO QUINTO: Notificar el contenido de la presente resolución a la doctora Margarita Castellanos Abondano, en su calidad de apoderada de Japan Tobacco Inc., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación o dentro de los cinco 5 dias hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los 28 AGO. 2009

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctora
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Calle 94 A N° 7 A – 09.
Bogotá, D.C.

202021

1558

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-066836- -00017-0000
Fecha: 2013-12-02 14:06:03 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 589 SOLICREVOCAT Folios: 1

CASTI
A B
AGENTES DE LA I
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá - COLOMBIA

Señor
DIRECTOR DE LA DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Ref.	Expediente	**04 66836**
	Patente PCT entrada en fase nacional, para:	
	"COMPUESTOS DERIVADOS DE 4-OXOQUINOLINA CARACTERIZADOS POR SER INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DE VIH"	
	Solicitante:	**JAPAN TOBACCO INC**

SOLICITUD DE REVOCATORIA PARCIAL

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderada de la sociedad **JAPAN TOBACCO INC.**, me permito solicitar la revocatoria parcial de la resolución 43380 del 28 de agosto de 2009, en cuanto a la información del solicitante, así:

Se señaló que el nombre del titular sería: JAPAN TOBACCO, INC.

Siendo lo correcto: JAPAN TOBACCO INC.

Es decir, sin la coma.

Agradecemos la correspondiente corrección del título enviado por medio digital

Señor Director,

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
C.C. No. 39.779.654 de Bogotá.
T. P. A. No. 70.819 del Consejo Superior de la Judicatura
Bogotá, D.C.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:4176

Por la cual se resuelve una Revocatoria Directa

Rad. PCT/04-066836

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 34, del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 43380 de 28 de agosto de 2009, la Superintendencia de Industria y Comercio otorgó parcialmente la patente de invención a la creación titulada: *"COMPUESTOS DERIVADOS DE 4-0XOQUINOLINA CARACTERIZADOS POR SER INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DE VIH"*, a favor de la sociedad JAPAN TOBACCO, INC.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el día 02 de diciembre de 2013, bajo el número 04-066836- -00017-0000, la sociedad solicitante requirió a esta Entidad la corrección de la mencionada resolución, en el sentido de modificar el nombre del titular de la invención el cual por error se citó como JAPAN TOBACCO, INC.

TERCERO: Que de conformidad con lo establecido en el inciso 3 del artículo 73 del Código Contencioso Administrativo "*Siempre podrán revocarse parcialmente los actos administrativos en cuanto sea necesario para corregir simples errores aritméticos, o de hecho que no incidan en el sentido de la decisión*".

CUARTO: Que a fin de constatar la información aportada por la sociedad titular de la patente, se procedió a revisar nuevamente el expediente administrativo, encontrando que, efectivamente, en la Resolución impugnada se indicó erróneamente el nombre del titular de la invención como: JAPAN TOBACCO, INC, siendo lo correcto JAPAN TOBACCO INC, de conformidad con la información relacionada en el formulario único de solicitud de patentes de fecha 14 de julio de 2004 radicado bajo el número 04-066386-00000-0000.

QUINTO: Que en virtud de lo expuesto, resulta atendible por ajustarse a derecho la petición del titular de la patente de revocar parcialmente el artículo primero de la Resolución No. 43380 de 28 de agosto de 2009.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Revocar parcialmente el artículo primero de la Resolución No. 43380 de 28 de agosto de 2009, por las razones expuestas en la parte motiva, el cual quedará así:

"ARTÍCULO PRIMERO: *Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:*

´COMPUESTOS DERIVADOS DE 4-0XOQUINOLINA CARACTERIZADOS POR SER INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DE VIH´

(...)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:4176

Por la cual se resuelve una Revocatoria Directa

Rad. PCT/04-066836

Titular (es): JAPAN TOBACCO INC.

(...)"

ARTÍCULO SEGUNDO: CONFIRMAR la Resolución No. 43380 de 28 de agosto de 2009 en las restantes determinaciones.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad JAPAN TOBACCO, INC, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por estar agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 31 Ene 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
SIC@CASTELLANOSYCO.CO

Elaboró: Yanith Paola Gamboa Pacheco
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: Jose Luis LondoÑo Fernandez

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
EL SECRETARIO GENERAL
Certifica que la Resolución 4176 de fecha 31/01/2014
fué notificada mediante página web PI número 5
fijado el 04/02/2014 y desfijado el 04/02/2014

1560 A

Pedro Castillo Pineda & Asociados
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-066836- -00020-0007
Fecha: 2015-11-30 10:48:15 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 323 ANUALIDADES
Act: 411 PRESENTACION Folios: 2

Ref: PAGO DE ANUALIDAD-EXPEDIENTE No.04-066836
Solicitud de Patente de Invención a nombre de **JAPAN TOBACCO INC**. Certificado 627

Para cumplir con lo dispuesto por el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, adjunto el recibo Nº por concepto de la tasa anual para el mantenimiento de la patente, correspondiente al periodo comprendido entre el 20 de Noviembre de 2015 y el 20 de Noviembre de 2016.

Atentamente,

JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057Bogotá
T.P. 104167 C.S. Judicatura

Calle 93A No. 14-17 Of-311 Tels-2363409-2363493 Fax-2182351
E-mail: info@pcastillopineda.com

1561

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 128751

Bogotá D.C., Noviembre 27 de 2015 - 09:19:04

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	761014925	26/11/2015	70.969.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1613 TASA ANUAL A#OS 13 a 16 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE D	790.000.00	790.000.00
				$790.000.00

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

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-066836- -00020-0007
Fecha: 2015-11-30 10:48:15 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 323 ANUALIDADES
Act: 411 PRESENTACION Folios: 2

Pedro Castillo Pineda & Asociados
ABOGADOS

Superintendencia de Industria y Comer
Radicado: NC2016/0004629 Folios :2
Dependencia:2020 Fecha:2016-11-28 10:3
Tipo aplicación:Anualidad
Número referenciado:04066836

1562

E-mail: info@pcastillo

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Ref: PAGO DE ANUALIDAD-EXPEDIENTE No.04-066836
Solicitud de Patente de Invención a nombre de **JAPAN TOBACCO INC**. Certificado 627

Para cumplir con lo dispuesto por el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, adjunto el recibo Nº por concepto de la tasa anual para el mantenimiento de la patente, correspondiente al periodo comprendido entre el 20 de Noviembre de 2016 y el 20 de Noviembre de 2017.

Atentamente,

JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057Bogotá
T.P. 104167 C.S. Judicatura

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicado:NC2016/0004629 Folios :2
Dependencia:2020 Fecha:2016-11-28 10:34:55
Tipo aplicación:Anualidad
Número referenciado:04066836

1563

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 16 - 109181

Bogotá D.C., Noviembre 24 de 2016 - 12:30:38

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	859677755	24/11/2016	99.543.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1613 TASA ANUAL A#OS 13 a 16 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE DE INVENCION	983.000.00	983.000.00
				$983.000.00

SON: **NOVECIENTOS OCHENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Superintendencia de Industria y Comer
Radicado: NC2016/0004629 **Folios :** 2
Dependencia: 2020 **Fecha:** 2016-11-28 10:3
Tipo aplicación: Anualidad
Número referenciado: 04066836

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicado: NC2016/0004629 **Folios :** 2
Dependencia: 2020 **Fecha:** 2016-11-28 10:34:55
Tipo aplicación: Anualidad
Número referenciado: 04066836

Pedro Castillo Pineda & Asociados
ABOGADOS

1569

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicado: NC2017/0012117 **Folios** 2
Dependencia:2020 **Fecha:**2017-11-28 10:58:15
Tipo aplicación: Anualidad
Número referenciado:04066836

Ref: PAGO DE ANUALIDAD-EXPEDIENTE No.04-066836
Solicitud de Patente de Invención a nombre de **JAPAN TOBACCO INC**. Certificado 627

Para cumplir con lo dispuesto por el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, adjunto el recibo Nº por concepto de la tasa anual para el mantenimiento de la patente, correspondiente al periodo comprendido entre el 20 de Noviembre de 2017 y el 20 de Noviembre de 2018.

Atentamente,

JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057Bogotá
T.P. 104167 C.S. Judicatura

Calle 93A No. 14-17 Of-311 Tels-2363409-2363493 Fax-2182351
E-mail: info@pcastillopineda.com

1565

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 17 - 0094921

Noviembre 24 de 2017 - 08:25:18

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	875335996	23/11/2017	$102.081.000,00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1613 TASA ANUAL A#OS 13 a 16 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE DE INVENCION	$1.050.000,00	$1.050.000,00
				$1.050.000,00

SON: * UN MILLON CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE *****

Responsable: _____

***-

ibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Superintendencia de Industria y Comercio

Radicado: NC2017/0012117 **Follos :** 02
Dependencia: 2020 **Fecha:** 2017-11-28 10:58:15
Tipo aplicación: Anualidad
Número referenciado: 04066836