



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 179**

51 Int. Cl.:

**C07C 211/30** (2006.01) **C07C 211/29** (2006.01)  
**C07C 211/27** (2006.01) **C07C 217/14** (2006.01)  
**C07C 225/16** (2006.01) **C07C 237/04** (2006.01)  
**C07C 323/23** (2006.01) **C07C 317/26** (2006.01)  
**C07D 209/08** (2006.01) **C07D 209/12** (2006.01)  
**C07D 209/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **97929555 .7**

96 Fecha de presentación : **08.07.1997**

97 Número de publicación de la solicitud: **0933354**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.1999**

54 Título: **Compuestos con actividad receptora de calcio.**

30 Prioridad: **08.07.1996 JP 8-178315**  
**27.12.1996 JP 8-350393**  
**24.04.1997 JP 9-107778**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.08.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.08.2011**

73 Titular/es: **KYOWA HAKKO KIRIN Co., Ltd.**  
**1-6-1, Ohtemachi**  
**Chiyoda-ku, Tokyo, JP**  
**NPS PHARMACEUTICALS, Inc.**

72 Inventor/es: **Sakai, Teruyuki;**  
**Takami, Atsuya y**  
**Nagao, Rika**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 364 179 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos con actividad receptora del calcio.

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere al diseño, desarrollo, composición y uso de nuevas moléculas capaces de modular la actividad de un receptor de ion inorgánico.

**Antecedentes de la invención**

10 Ciertas células del cuerpo no sólo responden a señales químicas, sino también a iones como iones calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) extracelulares. Los cambios en la concentración del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular (en adelante denominado “[ $\text{Ca}^{2+}$ ]”) alteran las respuestas funcionales de estas células. Una de las células especializadas de este tipo es la célula paratiroidea que secreta la hormona paratiroidea (PTH). La PTH es el principal factor endocrino que regula la homeostasia del  $\text{Ca}^{2+}$  en la sangre y en los fluidos extracelulares.

15 La PTH, al actuar sobre las células óseas y renales, incrementa el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en la sangre. Este incremento en [ $\text{Ca}^{2+}$ ] actúa entonces como una señal de realimentación negativa, que disminuye la secreción de la PTH. La relación recíproca entre [ $\text{Ca}^{2+}$ ] y la secreción de la PTH forma el mecanismo esencial que mantiene la homeostasia del  $\text{Ca}^{2+}$  corporal.

20 El  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular actúa directamente sobre las células paratiroideas para regular la secreción de la PTH. Se ha confirmado la existencia de una proteína en la superficie de una célula paratiroidea que detecta los cambios en el [ $\text{Ca}^{2+}$ ]. Brown et al., 366 Nature 574, 1993. En las células paratiroideas, esta proteína actúa como un receptor del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular (“el receptor del calcio”), y detecta cambios en [ $\text{Ca}^{2+}$ ] iniciando una respuesta celular funcional, la secreción de la PTH.

25 El  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular puede ejercer efectos sobre diferentes funciones celulares, revisadas en Nemeth et al., 11 Cell Calcium 319, 1990. El papel del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular en células parafoliculares (células C) y paratiroideas se habla en Nemeth, 11 Cell Calcium 323, 1990. Se ha demostrado que estas células expresan un receptor similar del  $\text{Ca}^{2+}$ . Brown et al., 366, Nature 574, 1993; Mithal et al., 9 Supl. 1 J. Bone and Mineral Res. s282, 1994; Rogers et al., 9 Supl. 1, J. Bone and Mineral Res. s409, 1994; Garrett et al., 9 Supl. 1, J. Bone and Mineral Res. s409, 1994. El papel del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular en los osteoclastos del hueso es comentado por Zaidi, 10 Bioscience Reports 493, 1990. Además, queratinocitos, células yuxtglomerulares, trofoblastos, células beta pancreáticas y células grasas/adiposas responden todas a incrementos en el calcio extracelular que probablemente refleja la activación de los receptores del calcio de estas células.

30 La capacidad de varios compuestos para imitar el  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular *in vitro* es comentada por Nemeth et al., (espermina y espermidina) en “Calcium-Binding Proteins in Health and Disease”, 1987, Academic Press, Inc., pág. 33-35; Brown et al., (por ejemplo, neomicina) 128 Endocrinology 3047, 1991; Chen et al., (diltiazem y su análogo, TA-3090) 5 J. Bone y Mineral Res. 581, 1990; y Zaidi et al., (verapamilo) 167 Biochem. Biophys. Res. Commun. 807, 1990. Nemeth et al., PCT/US93/01642, Publicación Internacional Número WO 94/18959, Nemeth et al.,  
35 PCT/US92/07175, Publicación Internacional Número WO 93/04373, Nemeth et al., PCT/US94/12117, Publicación Internacional Número WO 95/11221 y Nemeth et al., PCT/US95/13704, Publicación Internacional Número WO 96/12697 describen varios compuestos que pueden modular el efecto de un ion inorgánico sobre una célula que tiene un receptor de ion inorgánico, preferiblemente que modulan los efectos del calcio sobre un receptor del calcio.

40 El objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto activo receptor de ion inorgánico, que tiene una estructura diferente de los compuestos descritos anteriormente.

**Descripción de la invención**

45 La presente invención pone de relieve moléculas que pueden modular una o más actividades de un receptor de ion inorgánico. Preferiblemente, la molécula puede imitar o bloquear el efecto del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular sobre un receptor del calcio. El uso preferido de tales moléculas es el tratamiento de enfermedades o trastornos al alterar la actividad del receptor del ion inorgánico, preferiblemente la actividad del receptor del calcio.

La presente invención proporciona un nuevo compuesto activo del receptor del calcio del Fórmula:



en la que:

50  $\text{Ar}_1$  es fenilo, benzotiazol, o benzoxazol, en el que si  $\text{Ar}_1$  es fenilo,  $\text{Ar}_1$  está sustituido por uno o más restos independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  sustituido por uno o más halógenos, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$  opcionalmente sustituido por uno o más restos halógenos, fenilo o nitro, y;

Ar<sub>2</sub> es naftilo, o fenilo sustituido por uno o más restos independientemente seleccionados del grupo constituido por alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

X es S;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo;

5 q es un número entero desde 0 a 14, incluidos;

o una sal o hidrato de dicho compuesto farmacéuticamente aceptables.

10 Como aquí se utiliza, el término "arilo" se refiere a grupos monocíclicos de carbonos en su totalidad o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares de átomos de carbono adyacentes) en los que uno o más de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugados. Ejemplos, sin limitarnos a ellos, de grupos arilo son fenilo, naftilo, antraceno, fluorenilo e indanilo. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Si está sustituido, el grupo o los grupos sustituidos es preferiblemente uno o más seleccionados de halógeno, trihalometilo, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, ciano, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, C-carboxi, O-carboxi, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamiloxi, N-tiocarbamiloxi, C-amido, N-amido, sulfinilo, sulfonilo, S-sulfonamido, N-sulfonamido, trihalometano-sulfonamido, amino y NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> en los que:

15 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, sulfonilo, trihalometanosulfonilo, y un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros, combinado, cuyo anillo heteroalíclico puede estar no sustituido o sustituido con uno o más halógenos.

20 Un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacentes) que tiene en el anillo o en los anillos uno o más átomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, al menos uno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitarnos a ellos, de grupos heteroarilo son pirrol, furano, dibenzofurano, carbazol, acridina, tiofeno, imidazol, benzimidazol, oxazol, tiazol, fenotiazina, triazol, tiadiazol, pirazol, benzoxazol, benzotiazol, indol, benzofurano, indazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, purina, ftalazina y flacona. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. Si está sustituido, el grupo o los grupos sustituidos es preferiblemente uno o más seleccionados de alquilo, cicloalquilo, halógeno, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, ciano, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamiloxi, N-tiocarbamiloxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, trihalometanos-sulfonamido, amino y NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> donde R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son los que se definen previamente en el presente documento.

30 Como aquí se utiliza, el término "alquilo" se refiere a un compuesto hidrocarbonado alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono. Más preferiblemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene 1 a 10 átomos de carbono. Más preferiblemente, es un alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Si está sustituido, el grupo o los grupos sustituyentes es preferiblemente uno o más seleccionados individualmente a partir de cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamiloxi, N-tiocarbamiloxi, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, nitro, sulfonamido, trihalometano-sulfonamido, amino y NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> en donde R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son los que se definen previamente en el presente documento. Más preferiblemente, el grupo alquilo es un alquilo medio o inferior que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, y alcoxi inferior no sustituido, alcoxi inferior sustituido con uno o más halógenos; un alquilo inferior no sustituido; y un alquilo inferior sustituido con uno o más halógenos.

45 Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un grupo anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par de átomos de carbono adyacentes) de carbonos en su totalidad en donde ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitarnos a ellos, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, ciclohexadieno, cicloheptano y cicloheptatrieno. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Si está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes es preferiblemente uno o más de los alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, C-carboxi, O-carboxi, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, nitro, amino, individualmente seleccionados, y NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, donde R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son los previamente definidos en este documento. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo se selecciona de ciclopropano no sustituido, ciclopentano no sustituido, ciclohexano no sustituido y ciclopropano, ciclopentano y ciclohexano sustituidos con uno o más grupos, independientemente seleccionados, de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi inferior no sustituido, C-carboxilo en donde R<sup>11</sup> es alquilo inferior no sustituido y O-carboxilo donde R<sup>11</sup> es alquilo inferior no sustituido.

55 Un grupo "alqueno" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, constituido por al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Un grupo "alqueno inferior" se refiere a un grupo alquilo inferior que contiene al menos un doble enlace.

Un grupo "cicloalqueno" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene uno o más dobles enlaces en el anillo en donde los dobles enlaces no producen un sistema de electrones pi completamente conjugado dentro del anillo.

5 Un grupo "alquino" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, constituido por al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Un grupo "alquino inferior" se refiere a un grupo alquilo inferior que contiene al menos un triple enlace.

10 Un grupo "heteroalíclico" se refiere a un grupo anillo monocíclico o condensado que tiene en el anillo o en los anillos uno o más átomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos pueden tener también uno o más dobles enlaces. Sin embargo, ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. El anillo heteroalíclico puede estar sustituido o no sustituido. Si está sustituido, el grupo o grupos sustituidos es preferiblemente uno o más seleccionados de alquilo, cicloalquilo, halógeno, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, ciano, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, C-carboxilo, O-carboxilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, sulfinilo, sulfonilo, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-amido, N-amido, amino y  $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$  donde  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  son los definidos previamente en el presente documento.

Un grupo "fenilo" se refiere a un grupo arilo de anillo de seis miembros.

15 Un grupo "bencilo" se refiere a un grupo  $-\text{CH}_2$ -fenilo.

Un grupo "hidroxilo" se refiere a un grupo  $-\text{OH}$ .

Un grupo "alcoxi" se refiere tanto a un grupo  $-\text{O}$ -alquilo como  $-\text{O}$ -cicloalquilo, como los definidos en el presente documento; preferiblemente, un grupo alcoxi se refiere a un grupo metoxi o trihalometoxi.

20 Un grupo "trihalometoxi" se refiere a un grupo  $\text{Y}_3\text{CO}$ - con el Y definido en el presente documento; preferiblemente Y es flúor.

Un "benciloxi" se refiere a un grupo  $-\text{O}$ -bencilo.

Un grupo "ariloxi" se refiere tanto a un grupo  $-\text{O}$ -arilo como a un grupo  $\text{O}$ -heteroarilo, como se define en el presente documento. Un grupo "fenoxi" se refiere a un grupo ariloxi en el que el grupo arilo es un grupo fenilo. Un grupo "tiohidroxilo" se refiere a un grupo  $-\text{SH}$ .

25 Un grupo "tioalcoxi" se refiere tanto a un grupo S-alquilo como a un grupo S-cicloalquilo, como los definidos en el presente documento.

Un grupo "tioariloxi" se refiere tanto a un grupo S-arilo como a un grupo S-heteroarilo como los definidos en el presente documento.

30 Un grupo "carbonilo" o "acilo" se refiere a un grupo  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ , en el que R se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unidos por un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido por un carbono del anillo), como se ha definido en el presente documento.

Un grupo "formilo" se refiere a un grupo carbonilo en el que R es hidrógeno. Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo carbonilo en el que R es  $\text{CH}_3$ .

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo  $-\text{C}(=\text{S})-\text{R}$ , con R como el definido en el presente documento.

35 Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo  $-\text{CY}_3$  en donde Y es un grupo halógeno; preferiblemente Y es flúor.

Un grupo "trihaloacetilo" se refiere a un grupo  $\text{Y}_3\text{CC}(=\text{O})-$ , con Y como el definido en el presente documento.

Un grupo "C-carboxilo" se refiere a grupos  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}$ , con R como el definido en el presente documento.

Un grupo "O-carboxilo" se refiere a un grupo  $\text{R}^n\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ , con R como el definido en el presente documento.

Un grupo "acetoxi" se refiere a un grupo O-carboxilo en el que R es  $\text{CH}_3$ .

40 Un grupo "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxilo en el que R es hidrógeno.

Un grupo "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a grupos  $\text{Y}_3\text{CS}(=\text{O})_2-$ , con Y como el definido anteriormente.

Un grupo "trihalometano-sulfonamido" se refiere a un grupo  $\text{Y}_3\text{CS}(=\text{O})_2\text{NR}^{10}-$ , con Y y  $\text{R}^{10}$  como los definidos anteriormente.

45 Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo  $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}$ , con R como el definido en el presente documento o R puede no existir si ambos enlaces S- se están ya usando internamente en una molécula particular.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo  $-S(=O)_2R$ , con R" como el definido en el presente documento o R" puede no existir si ambos enlaces S- se están ya usando internamente en una molécula particular.

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un  $-S(=O)_2NR^{10}R^{11}$ , con  $R^{10}$  y  $R^{11}$  como los definidos anteriormente.

Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo  $R^{10}S(=O)_2NR^{11}$ , con  $R^{10}$  y  $R^{11}$  como los definidos anteriormente.

5 Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo  $-OC(=O)_2NR^{10}R^{11}$ , con  $R^{10}$  y  $R^{11}$  como los definidos anteriormente.

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo  $R^{10}OC(-O)NR^{11}$ , con  $R^{10}$  y  $R^{11}$  como los definidos anteriormente.

Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo  $-OC(=S)NR^{10}R^{11}$ , con  $R^{10}$  y  $R^{11}$  como los definidos anteriormente.

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo  $R^{10}OC(-S)NR^{11}$ , con  $R^{10}$  y  $R^{11}$  como los definidos anteriormente.

Un grupo "amino" se refiere a un grupo  $-NR^{10}R^{11}$ , con  $R^{10}$  y  $R^{11}$  como los definidos anteriormente.

10 Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo  $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ , con  $R^{10}$  y  $R^{11}$  como los definidos anteriormente.

Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo  $-R^{10}C(=O)NR^{11}$ , con  $R^{10}$  y  $R^{11}$  como los definidos anteriormente.

Un grupo "nitro" se refiere a un grupo  $-NO_2$ .

Un grupo "dioximetileno" se refiere a un grupo  $-OCH_2O-$  en el que los dos oxígenos se enlazan del Forma covalente con los átomos de carbono adyacentes de un grupo arilo o heteroarilo.

15 Un grupo "dioxietileno" se refiere a grupos  $-OCH_2CH_2O-$  en el que los dos oxígenos se enlazan del Forma covalente con los átomos de carbono adyacentes de un grupo arilo o heteroarilo.

Preferiblemente, en la fórmula (1), se selecciona  $R^5$  del grupo constituido por hidrogeno, alquilo inferior no sustituido y alquilo inferior sustituido con uno o más halógenos;  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son hidrógeno; y  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo no sustituido, alquilo inferior sustituido con uno o más halógenos. También, preferiblemente,  $Ar_1$  se selecciona del grupo constituido por fenilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo,  $Ar_2$  se selecciona del grupo constituido por fenilo, naftilo. Más preferiblemente,  $Ar_1$  es fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo constituido por alquilo inferior no sustituido, halógeno, trihalometilo, alcoxi inferior no sustituido, trhalometoxi, trihaloacetilo y nitro, y  $Ar_2$  se selecciona del grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido. Incluso más preferiblemente,  $Ar_2$  es 3-metoxifenilo o naftilo no sustituido. Preferiblemente,  $R^8$  es hidrógeno,  $R^9$  es metilo y X es azufre.

20

25

Preferiblemente, el compuesto de la presente invención representado por las fórmulas (1) es el enantiómero R. La presente invención proporciona también un profármaco de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente.

La presente invención proporciona un procedimiento *in vitro* para modular la actividad del receptor del calcio usando un compuesto descrito en el presente documento. Los compuestos puestos de relieve modulan, preferiblemente, una interacción del  $Ca^{2+}$  con los receptores del  $Ca^{2+}$  imitando (incluso potenciando) el efecto del  $Ca^{2+}$  sobre un receptor del  $Ca^{2+}$  (modulación calciomimética) o bloqueando el efecto del  $Ca^{2+}$  sobre un receptor del  $Ca^{2+}$  (modulación calciolítica); preferiblemente la modulación calciomimética.

30

También se ha proporcionado el uso del compuesto descrito en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o trastornos caracterizados por unas concentraciones anormales de uno o más iones inorgánicos u otras sustancias bioquímicas fisiológicas, cuya concentración es regulada por una actividad de uno o más receptores del calcio. En particular, el tratamiento que usan los compuestos descritos aquí se contempla para trastornos caracterizados por la anormal concentración del  $Ca^{2+}$  extracelular ( $[Ca^{2+}]_e$ ) o por la anormal concentración del  $Ca^{2+}$  intracelular ( $[Ca^{2+}]_i$ ) en una o más células incluidas por ejemplo, pero sin limitarnos a ellas, las células paratiroideas, osteoclastos óseos, células renales yuxtglomerulares, células renales del túbulo proximal, queratinocitos, células tiroideas parafoliculares y trofoblastos placentarios.

35

40

Un estado "anormal" se caracteriza por un nivel de una propiedad que es estadísticamente diferente del nivel de esa propiedad observada en pacientes que no sufren de un trastorno particular. Así, por ejemplo, el término "anormal" relacionado con concentraciones de ion inorgánico se refiere a una concentración del ion en cuestión que sería reconocido por miembros de la comunidad médica de estar fuera del intervalo normal de una concentración de ion de este tipo en pacientes sanos.

45

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a un procedimiento para aliviar, suprimir y/o ejercer un efecto preventivo con respecto a una enfermedad o trastorno y/o uno o más, preferiblemente todos, sus síntomas asociados.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de hiperparatiroidismo primario y secundario,

50

osteodistrofia renal, hipercalcemia maligna, osteoporosis, enfermedad de Paget e hipertensión que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención a un paciente.

5 El término “administrar” usado en el presente documento se refiere a un procedimiento para introducir un compuesto de esta invención *in vitro* o *in vivo*. Así, por ejemplo, la importancia de la actividad del receptor del ion inorgánico puede estudiarse y asociarse con enfermedades y trastornos prevenidos o tratados por los compuestos y procedimientos expuestos en el presente documento. Las células que subsisten fuera del organismo pueden mantenerse o desarrollarse en placas de cultivo celular. En este contexto, puede determinarse la capacidad de un compuesto particular para afectar a la actividad del receptor de ion inorgánico; es decir, se prueban la IC50 o la EC50, preferiblemente la EC50, de un compuesto, definido más adelante, antes del uso de los compuestos en organismos vivos multicelulares complejos tales como un ser humano. Para células fuera del organismo, existen múltiples métodos, y son bien conocidos por los expertos en las técnicas, de administrar compuestos que incluyen, pero sin limitarse a ellas, la micro-inyección celular, la transformación y las numerosas técnicas de transporte.

10 Para células anfitrionas dentro de un organismo vivo multicelular existen también gran número de procedimientos, y asimismo son bien conocidos por los expertos en la técnica, para administrar compuestos que incluyen, pero sin limitarse a ellas, las aplicaciones oral, parenteral, dérmica, inyección y en aerosol.

15 La presente invención pone de relieve un procedimiento para la modulación de una o más de las actividades de un receptor de ion inorgánico que usa los compuestos descritos en el presente documento. Preferiblemente, el receptor de ion inorgánico es un receptor del  $\text{Ca}^{2+}$ . Los compuestos de esta invención pueden imitar (incluso potenciar) o bloquear el efecto del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular sobre un receptor del  $\text{Ca}^{2+}$ . El uso preferido de tales compuestos es tratar trastornos seleccionados por modular la actividad del receptor del ion inorgánico. En particular, los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar los trastornos indicados mediante la modulación de la actividad receptora del  $\text{Ca}^{2+}$ .

20 El  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular está bajo control homeostático de la zona de oclusión y controla varios procesos tales como la coagulación de la sangre, excitabilidad nerviosa y muscular, y la apropiada formación ósea. Las proteínas receptoras del calcio permiten ciertas células especializadas para responder a los cambios en la concentración del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular. Por ejemplo, el  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular inhibe la secreción de hormona paratiroidea de células paratiroideas, inhibe la reabsorción ósea por osteoclastos, y estimula la secreción de calcitonina a partir de las células-C.

25 Los compuestos que modulan la actividad del receptor de ion inorgánico pueden usarse para tratar enfermedades o trastornos por afectar una o más actividades de un receptor de ion inorgánico dando como resultado un efecto beneficioso para el paciente. Por ejemplo, la osteoporosis es un trastorno relacionado con la edad que se caracteriza por pérdida de masa ósea y un riesgo aumentado de Fractura ósea. Los compuestos que bloquean la reabsorción ósea osteoclástica bien directamente (por ejemplo, un compuesto ionmimético de osteoclasto) o indirectamente aumentando los niveles de calcitonina endógena (por ejemplo, una célula-C ionmimética), y/o disminuyendo los niveles de hormonas paratiroideas (por ejemplo, un ionmimético de célula paratiroidea) pueden retrasar la pérdida ósea y, así, dar como resultado los efectos beneficiosos para los pacientes que sufren de osteoporosis.

30 Además, se sabe que la baja dosificación intermitente con PTH da como resultado un efecto anabolizante sobre la masa ósea y la apropiada remodelación ósea. Así, los compuestos y reglamentos de dosificación que sugieren incrementos transitorios en la hormona paratiroidea (por ejemplo, la dosificación intermitente con un ion lítico de célula paratiroidea) pueden incrementar la masa ósea en pacientes que sufren de osteoporosis.

35 Además, las enfermedades o los trastornos caracterizados por un defecto en una o más actividades del receptor del ion inorgánico pueden ser tratadas mediante la presente invención. Por ejemplo, ciertas formas de hiperparatiroidismo primario se caracterizan por niveles anormalmente altos de hormona paratiroidea y una disminuida respuesta glandular paratiroidea al calcio en circulación. Los agentes moduladores del receptor del calcio pueden usarse para modular la respuesta de la célula paratiroidea al calcio.

40 Preferiblemente, el compuesto modula la actividad del receptor del calcio y se usa en el tratamiento de enfermedades o trastornos que puedan verse afectadas mediante la modulación de una o más actividades de un receptor del calcio. Preferiblemente, la enfermedad o trastorno se caracteriza por una anormal homeostasia ósea y mineral, más preferiblemente la homeostasia del calcio.

45 La anormal homeostasia del calcio se caracteriza por una o más de las siguientes actividades: (1) un anormal incremento o decremento del calcio en el suero; (2) un anormal incremento o decremento en la excreción urinaria del calcio; (3) un anormal incremento o decremento de los niveles del calcio en los huesos, por ejemplo, como lo evaluado con las medidas de densidad mineral de los huesos; (4) una absorción anormal del calcio alimenticio; y (5) un incremento o decremento anormales en la producción y/o liberación de mensajeros de hormonas en circulación que afectan a la homeostasia del calcio tal como la hormona paratiroidea y la calcitonina. El incremento o decremento anormales en estos diferentes aspectos de la homeostasia del calcio está relacionado con la aparición en la población general y se asocia generalmente con una enfermedad o trastorno.

50 Del Forma más general, una molécula que modula la actividad de un receptor de ion inorgánico es útil en el

tratamiento de enfermedades caracterizadas por anormal homeostasia del ion inorgánico. Preferiblemente, la molécula modula uno o más efectos de un receptor de ion inorgánico. Los agentes que modulan el receptor de ion inorgánico incluyen ionmiméticos, ionlíticos, calciomiméticos y calciolíticos.

5 Los ionmiméticos son moléculas que imitan los efectos de incrementar la concentración del ion en un receptor del ion inorgánico. Preferiblemente, la molécula afecta a una o más actividades del receptor del calcio. Los calciomiméticos son ionmiméticos que afectan a una o más actividades del receptor del calcio y se unen preferiblemente a un receptor del calcio.

10 Los ionlíticos son moléculas que reducen o bloquean una o más actividades causadas por un ion inorgánico o un receptor de ion inorgánico. Preferiblemente, la molécula inhibe una o más actividades del receptor del calcio. Los calciolíticos son ionlíticos que inhiben una o más actividades del receptor del calcio sugeridas por calcio extracelular y se unen preferiblemente a un receptor del calcio.

15 Agentes moduladores del receptor de ion inorgánico pueden ser formulados como agentes o composiciones farmacológicas para facilitar la administración a un paciente. Agentes o composiciones farmacológicas son agentes o composiciones en una forma adecuada para administrar a un mamífero preferiblemente a un ser humano. Las consideraciones que conciernen a las formas adecuadas de administración se conocen en la técnica e incluyen efectos tóxicos, solubilidad, vía de administración y actividad de mantenimiento.

20 Otros aspectos de la presente invención ponen de relieve los agentes descritos en el presente documento para uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediante la modulación de la actividad del receptor del ion inorgánico. Los pacientes que necesiten de tales tratamientos pueden ser identificados por técnicas médicas normalizadas, tal como un análisis de sangre habitual. Por ejemplo, al detectar una deficiencia de proteína cuya producción o secreción es afectada por cambios en concentraciones de un ion inorgánico, o al detectar niveles anormales de iones inorgánicos u hormonas que efectúan homeostasia de ion inorgánico.

25 Los métodos terapéuticos suponen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente modulador del receptor de ion inorgánico. En realizaciones preferidas estos métodos se usan para tratar una enfermedad o trastorno caracterizado por la anormal homeostasia del ion inorgánico, más preferiblemente una enfermedad o trastorno que se caracteriza por una anormal homeostasia del calcio. Las enfermedades y trastornos que se caracterizan por una anormal homeostasia del calcio incluyen hiperparatiroidismo, osteoporosis, osteodistrofia renal y otros trastornos relacionados con los huesos y los minerales (como se describe, por ejemplo, en los libros de texto médicos estándares, como "Harrison's Principles of Internal Medicine"). Tales enfermedades y trastornos se tratan usando agentes moduladores del receptor del calcio que imitan o bloquean uno o más de los efectos del  $\text{Ca}^{2+}$  y, de ese modo, afectan directa o indirectamente a los niveles de proteínas u otras moléculas en el cuerpo del paciente.

30 Por "cantidad terapéuticamente eficaz" quiere indicarse una cantidad de un agente que alivia en cierta medida uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno del paciente; o devuelve a la normalidad, parcial o completamente, a uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados con o causantes de la enfermedad o trastorno.

35 En una realización preferida, el paciente tiene una enfermedad o trastorno que se caracteriza por un nivel anormal de uno o más componentes regulados del receptor del calcio y la molécula es activa sobre un receptor del calcio de una célula seleccionada del grupo constituido por una célula paratiroidea, osteoclasto óseo, célula renal yuxtglomerular, célula renal del túbulo proximal, célula renal del túbulo distal, célula del sistema nervioso central, célula del sistema nervioso periférico, célula del limbo ascendente grueso del asa de Henle y/o del túbulo recolector, queratinocito en la epidermis, célula parafolicular en la tiroides (célula-C), célula intestinal, trofoblasto de la placenta, plaqueta, célula del músculo liso vascular, célula cardíaca atrial, célula secretora de gastrina, célula secretora de glucagón, célula mesangial renal, célula mamaria, célula beta, célula grasa/adiposa, célula inmune, y célula del tracto GI (tubo digestivo)

40 Más preferiblemente, la célula es una célula paratiroidea y la molécula reduce el nivel de hormona paratiroidea en el suero del paciente, incluso más preferiblemente el nivel se reduce hasta un grado suficiente para causar una disminución de  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma, lo más preferiblemente el nivel de hormona paratiroidea se reduce a la presenta en un individuo normal.

45 Así, la presente invención pone de relieve agentes y métodos útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediante la modulación de la actividad del receptor de ion inorgánico. Por ejemplo, las moléculas de la presente invención pueden usarse para poner como objetivo los receptores del calcio en los diferentes tipos de células que detectan y responden a cambios en el calcio externo. Por ejemplo, moléculas que imitan el calcio externo pueden ser usadas para disminuir del Forma selectiva la secreción de la hormona paratiroidea de las células paratiroideas, o disminuir la reabsorción ósea por osteoclastos, o estimular la secreción de calcitonina de las células-C. Tales moléculas pueden ser usadas para tratar enfermedades o trastornos caracterizados por homeostasia anormal del calcio tal como hiperparatiroidismo, osteodistrofia renal y osteoporosis.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes de la siguiente descripción de las realizaciones

preferidas de la misma y de las reivindicaciones.

**Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 muestra las estructuras de los compuestos de referencia y de los compuestos de la presente invención sintetizados en los Ejemplos 1 a 23.

- 5 La Fig. de ref. 2 muestra el esquema de la síntesis del compuesto de la presente invención de la fórmula (1) en donde X es O.
- La Fig. 3 muestra el esquema de la síntesis del compuesto de la presente invención de la fórmula (1) en donde X es S.
- 10 La Fig. 4 muestra el esquema de la síntesis del compuesto de la presente invención de la fórmula (1) en donde Ar<sub>1</sub> es benzotiazol o benzoxazol.
- La Fig. 5 muestra las estructuras de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de referencia 24 a 26 y el esquema de la síntesis de los mismos.
- La Fig. 6 muestra las estructuras de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de referencia 27 a 32 y el esquema de la síntesis de los mismos.
- 15 La Fig. 7 muestra las estructuras de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de referencia 33 a 36 y el esquema de la síntesis de los mismos.
- La Fig. 8 muestra las estructuras de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de referencia 37 a 40 y el esquema de la síntesis de los mismos.
- 20 La Fig. 9 muestra las estructuras de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de referencia 41 y 42 y el esquema de la síntesis de los mismos.
- La Fig. 10 muestra la estructura de un compuesto de referencia y de la presente invención sintetizado en los Ejemplos 43 a 56.
- La Fig. 11 muestra las estructuras de los compuestos de la presente invención sintetizados en los Ejemplos 57 a 70.
- La Fig. 12 muestra las estructuras de los compuestos de la presente invención sintetizados en los Ejemplos 71 a 84.
- 25 La Fig. 13 muestra las estructuras de los compuestos de la presente invención sintetizados en los Ejemplos 85 y 86.
- La Fig. 14 muestra la estructura del compuesto sintetizado en el Ejemplo 88 y el esquema de la síntesis del mismo.
- La Fig. 15 muestra las estructuras de los compuestos de la presente invención sintetizados en los Ejemplos 89 y 90.
- La Fig. 16 muestra la estructura de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de referencia 91 a 93 y el esquema de la síntesis de los mismos.
- 30 La Fig. 17 muestra las estructuras de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de referencia 94 a 96 y el esquema de la síntesis de los mismos.
- La Fig. 18 muestra las estructuras de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de referencia 97 a 100 y el esquema de la síntesis de los mismos.
- 35 La Fig. 19 muestra las estructuras de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de referencia 101 a 103 y el esquema de la síntesis de los mismos.
- La Fig. 20 muestra las estructuras de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de referencia 104 a 106 y el esquema de la síntesis de los mismos.
- La Fig. 21 muestra las estructuras de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de referencia 107 a 109 y el esquema de la síntesis de los mismos.
- 40 La Fig. 22 muestra las estructuras de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de referencia 110 a 112 y el esquema de la síntesis de los mismos.
- La Fig. 23 muestra las estructuras de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de referencia 113 a 115 y el esquema de la síntesis de los mismos.
- 45 La Fig. 24 muestra las estructuras de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de referencia 116 a 118 y el esquema de la síntesis de los mismos.

- La Fig. 25 muestra las estructuras de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de referencia 119 a 121 y el esquema de la síntesis de los mismos.
- La Fig. 26 muestra las estructuras de los compuestos sintetizados en los Ejemplos 122 a 134.
- 5 La Fig. 27 muestra las estructuras de los compuestos de referencia y de los compuestos de la presente invención sintetizados en los Ejemplos 135 a 147.
- La Fig. 28 muestra las estructuras de los compuestos sintetizados en los Ejemplos de referencia 148 a 189.
- La Fig. 29 muestra las estructuras de los compuestos de referencia y de los compuestos de la presente invención sintetizados en los Ejemplos 190 a 231.
- 10 La Fig. 30 muestra las estructuras de los compuestos de referencia y de los compuestos de la presente invención sintetizados en los Ejemplos 232 a 271.
- La Fig. 31 muestra las estructuras de los compuestos de la presente invención sintetizados en los Ejemplos 272 a 313.
- La Fig. 32 muestra las estructuras de los compuestos de referencia y de los compuestos de la presente invención sintetizados en los Ejemplos 314 a 355.
- 15 La Fig. 33 muestra las estructuras de los compuestos de referencia y de los compuestos de la presente invención sintetizados en los Ejemplos 356 a 387.
- La Fig. 34 muestra las estructuras de los compuestos de referencia y de los compuestos de la presente invención sintetizados en los Ejemplos 388 a 407.
- 20 La Fig. 35 muestra las estructuras de los compuestos de referencia sintetizados en los Ejemplos de referencia 408 a 413.
- La Fig. 36 muestra las estructuras de los compuestos de referencia y de los compuestos de la presente invención sintetizados en los Ejemplos 416 a 428.
- La Fig. 37 muestra las estructuras de los compuestos de referencia y de los compuestos de la presente invención sintetizados en los Ejemplos 429 a 441.
- 25 La Fig. 38 muestra las estructuras de los compuestos de referencia y de los compuestos de la presente invención sintetizados en los Ejemplos 442 a 455.
- La Fig. 39 muestra las estructuras de los compuestos de referencia sintetizados en los Ejemplos de ref. 456 a 469.
- La Fig. 40 muestra las estructuras de los compuestos de referencia sintetizados en los Ejemplos de ref. 470 a 480.
- La Fig. 41 muestra las estructuras de los compuestos de referencia sintetizados en los Ejemplos de ref. 481 a 490.
- 30 La Fig. 42 muestra las estructuras de los compuestos de referencia sintetizados en los Ejemplos de ref. 491 a 495.
- La Fig. 43 muestra las estructuras de los compuestos de referencia sintetizados en los Ejemplos de ref. 496 a 504.
- La Fig. 44 muestra las estructuras de los compuestos de referencia sintetizados en los Ejemplos de ref. 505 a 517.
- La Fig. 45 muestra las estructuras de los compuestos de referencia sintetizados en los Ejemplos de ref. 518 a 529.
- 35 La Fig. 46 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2027.
- La Fig. 47 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2052.
- La Fig. 48 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2076.
- 40 La Fig. 49 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2087.
- La Fig. 50 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2117.
- La Fig. 51 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la

presente invención K-2240.

La Fig. 52 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2243.

5 La Fig. 53 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2246.

La Fig. 54 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2247.

La Fig. 55 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2250.

10 La Fig. 56 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2257.

La Fig. 57 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2259.

15 La Fig. 58 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2262.

La Fig. 59 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2263.

La Fig. 60 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2264.

20 La Fig. 61 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2265.

La Fig. 62 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2266.

25 La Fig. 63 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2267.

La Fig. 64 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2269.

La Fig. 65 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2270.

30 La Fig. 66 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2271.

La Fig. 67 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2272.

35 La Fig. 68 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2279.

La Fig. 69 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2280.

La Fig. 70 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2281.

40 La Fig. 71 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2282.

La Fig. 72 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2283.

45 La Fig. 73 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2284.

La Fig. 74 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la

presente invención K-2286.

La Fig. 75 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2287.

5 La Fig. 76 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2288.

La Fig. 77 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2289.

La Fig. 78 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2290.

10 La Fig. 79 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2291.

La Fig. 80 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2292.

15 La Fig. 81 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2293.

La Fig. 82 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2294.

La Fig. 83 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2296.

20 La Fig. 84 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2297.

La Fig. 85 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2298.

25 La Fig. 86 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2299.

La Fig. 87 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2300.

La Fig. 88 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2301.

30 La Fig. 89 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2302.

La Fig. 90 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2303.

35 La Fig. 91 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2304.

La Fig. de ref. 92 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2305.

La Fig. 93 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2309.

40 La Fig. 94 muestra cambios en el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma de las ratas a las que se administró el compuesto de referencia K-2310.

La Fig. 95 muestra cambios en el nivel de la PTH en el suero de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2076, K-2117 o el compuesto de referencia K-2259.

45 La Fig. 96 muestra cambios en el nivel de la PTH en el suero de las ratas a las que se administró el compuesto de la presente invención K-2076, K-2117 o el compuesto de referencia K-2259 al nivel de pre-administración.

Realizaciones preferidas de la invención

La presente invención describe agentes moduladores del receptor de ion inorgánico capaz de imitar o bloquear un efecto de un ion inorgánico en un receptor de ion inorgánico. El uso preferido de agentes moduladores del receptor del ion inorgánico es tratar una enfermedad o trastorno mediante la modulación de la actividad del receptor del ion inorgánico. Preferiblemente, las moléculas se usan para tratar enfermedades o trastornos caracterizados por la anormal homeostasia del ion, más preferiblemente por la anormal homeostasia del calcio. En la técnica se conocen otros usos de agentes moduladores del receptor de ion inorgánico, tales como los usos diagnósticos. Nemeth et al., PCT/US93/01642, Publicación Internacional Número WO 94/18959.

#### I. RECEPTORES DEL CALCIO

Los receptores del calcio y el ácido nucleico que codifica los receptores del calcio son descritos por Nemeth et al., PCT/US93/01642, Publicación Internacional Número WO 94/18959. Los receptores del calcio están presentes en diferentes tipos de células tales como las células paratiroides, los osteoclastos óseos, las células renales yuxtglomerulares, las células renales del túbulo proximal, las células renales del túbulo distal, las células del sistema nervioso central, las células del sistema nervioso periférico, las células del limbo ascendente grueso del asa de Henle y/o del túbulo recolector, el queratinocito de la epidermis, las células parafoliculares en la tiroides (célula-C), las células intestinales, el trofoblasto de la placenta, las plaquetas, las células del músculo liso vascular, las células cardíacas atriales, las células secretoras de gastrina, las células secretoras de glucagón, las células mesangiales renales, las células mamarias, las células beta, las células grasas/adiposas, las células inmune, y las células del tracto GI. El receptor del calcio en estos tipos de células puede ser diferente. También es posible que una célula tenga más de un tipo de receptores del calcio.

La comparación de las actividades del receptor del calcio y secuencias de aminoácidos de diferentes células indican que existen distintos tipos de receptores del calcio. Por ejemplo, los receptores del calcio pueden responder a una variedad de cationes divalentes y trivalentes. El receptor paratiroideo del calcio responde a calcio y  $Gd^{3+}$ , mientras que los osteoclastos responden a cationes divalentes tales como calcio pero no responden a  $Gd^{3+}$ . Por tanto, el receptor paratiroideo del calcio es farmacológicamente distinto del receptor del calcio en el osteoclasto.

Por otra parte, las secuencias de ácido nucleico que codifican los receptores del calcio presentes en las células paratiroides y células-C indican que estos receptores tienen una estructura de aminoácidos muy similar. Sin embargo, los compuestos calcimiméticos exhiben farmacología diferencial y actividades diferentes reguladas de las células paratiroides y de las células-C. Así, las propiedades farmacológicas de los receptores del calcio pueden variar significativamente dependiendo del tipo de célula u órgano en el que se expresan aunque los receptores del calcio pueden tener estructuras similares.

Los receptores del calcio, en general, tienen una baja afinidad por el  $Ca^{2+}$  extracelular ( $k_d$  aparente generalmente mayor que aproximadamente 0,5 mM). Los receptores del calcio pueden incluir un mecanismo efector libre o enlazado como el definido por Cooper, Bloom y Roth, "The Biochemical Basis of Neuropharmacology", Cap. 4, y son así distintos de los receptores del calcio intracelular, por ejemplo, calmodulina y las troponinas.

Los receptores del calcio responden a cambios en los niveles del calcio extracelulares. Los cambios exactos dependen del receptor particular y de la estirpe celular que contiene el receptor. Por ejemplo, el efecto *in vitro* del calcio sobre el receptor del calcio en una célula paratiroidea incluye lo siguiente:

1. Un incremento en calcio interno. El incremento se debe al influjo del calcio externo y/o la movilización del calcio interno. Las características del incremento en calcio interno incluyen las siguientes:

(a) Un incremento en  $[Ca^{2+}]_i$  rápido (tiempo al pico < 5 segundos) y transitorio, que es contrario a la inhibición mediante  $La^{3+}$  1 mM o  $Gd^{3+}$  y es eliminado por pretratamiento con ionomicina (en ausencia del  $Ca^{2+}$  extracelular);

(b) El incremento no es inhibido por dihidropiridinas;

(c) El incremento transitorio es eliminado por el pretratamiento durante 10 minutos con fluoruro sódico 10 mM;

(d) El incremento transitorio es disminuido por el pretratamiento con un activador de proteína quinasa C (PKC), tal como acetato del Forbol-miristato (PMA), mecereína o (-)-indolactama V. El efecto global del activador de la proteína quinasa C es desplazar a la derecha la curva concentración-respuesta para el calcio sin afectar la respuesta máxima; y

(e) Tratamiento con toxina pertussis (100 ng/ml durante > horas) no afecta el incremento.

2. Un rápido (< 30 segundos) incremento en la formación de inositol-1,4,5-trifosfato o diacilglicerol. Tratamiento con toxina pertussis (100 ng/ml durante 4 horas) no afecta este incremento;

3. La inhibición de la formación de AMP cíclica estimulada por dopamina e isoproterenol. El efecto es bloqueado por el pretratamiento con toxina pertussis (100 ng/ml durante > 4 horas); y

4. La inhibición de la secreción de la PTH. Tratamiento con toxina pertussis (100 ng/ml durante > 4 horas) no afecta la inhibición de la secreción de la PTH.

5 Usando técnicas conocidas en la técnica, el efecto del calcio sobre otros receptores del calcio en diferentes células puede determinarse fácilmente. Tales efectos pueden ser similares en relación con el incremento de calcio interno observado en células paratiroides. Sin embargo, se espera que el efecto difiera en otros aspectos, como causar o inhibir la liberación de una hormona distinta de la hormona paratiroidea.

## II. AGENTES MODULADORES DEL RECEPTOR DEL ION INORGÁNICO

10 El agente modulador del receptor del ion inorgánico o sugiere una o más actividades del receptor de ion inorgánico, o bloquea una o más actividades del receptor del ion inorgánico causadas por un ion inorgánico extracelular. Los agentes moduladores del receptor del Calcio pueden imitar o bloquear un efecto de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular sobre un receptor del Calcio. Los agentes moduladores del receptor del calcio preferidos son calciomiméticos y calciolíticos.

Los agentes moduladores del receptor de ion inorgánico pueden ser identificados ocultando moléculas que son modeladas después de una molécula mostrada que tenga una actividad particular (es decir, una molécula de mando). Nemeth et al., PCT/US93/01642, Publicación Internacional Número WO 94/18959.

15 Los agentes de modulación del receptor de ion inorgánico preferidos descritos por la presente invención tienen valores  $\text{EC}_{50}$  considerablemente bajos.

20 La  $\text{EC}_{50}$  es la concentración de la molécula que sugiere un efecto mitad del máximo. La  $\text{IC}_{50}$  es la concentración de la molécula que causa un efecto bloqueante mitad del máximo. La  $\text{EC}_{50}$  o la  $\text{IC}_{50}$  pueden determinarse ensayando una o más de las actividades de un ion inorgánico en un receptor del ion inorgánico. Preferiblemente, tales ensayos son específicos para un receptor de calcio particular. Por ejemplo, se prefieren los ensayos que miden hormonas cuya producción o secreción es modulada por un receptor del ion inorgánico particular.

25 Los incrementos en  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  pueden ser detectados usando técnicas estándares tal como el uso de indicadores fluorimétricos o midiendo un incremento en corriente de  $\text{Cl}^-$  en un ovocito de *Xenopus* inyectado con ácido nucleico que codifica un receptor del calcio. Nemeth et al., PCT/US93/01642, Publicación Internacional Número WO 94/18959. Por ejemplo, ARNm poli(A)<sup>+</sup> puede obtenerse a partir de células que expresan un receptor del calcio, tal como una célula paratiroidea, osteoclasto óseo, célula renal yuxtglomerular, célula renal del túbulo proximal, célula renal del túbulo distal, célula del limbo ascendente grueso del asa de Henle y/o del túbulo recolector, queratinocito de la epidermis, célula parafolicular en la tiroides (célula-C), célula intestinal, célula del sistema nervioso central, célula del sistema nervioso periférico, trofoblasto en la placenta, plaqueta, célula del músculo liso vascular, célula atrial cardíaca, célula secretora de gastrina, célula secretora de glucagón, célula mesangial renal, célula mamaria, célula beta, célula grasa/adiposa, célula inmune, y célula del tracto GI. Preferiblemente, el ácido nucleico es de una célula paratiroidea, de una célula C o de un osteoclasto. Más preferiblemente, el ácido nucleico codifica un receptor del calcio y está presente en un plásmido o vector.

35 Preferiblemente, la molécula es o calciomimética o calciolítica con una  $\text{EC}_{50}$  o una  $\text{IC}_{50}$  en un receptor del calcio menor que o igual a 5 mM, e incluso más preferiblemente menor que o igual a 1 mM, 100 nM, 10 nM o 1 nM. Tales  $\text{EC}_{50}$  e  $\text{IC}_{50}$  inferiores son ventajosas ya que permiten concentraciones menores de las moléculas que van a ser usadas *in vivo* o *in vitro* para terapia o diagnóstico. El descubrimiento de moléculas con tales  $\text{EC}_{50}$  o  $\text{IC}_{50}$  permite el diseño y la síntesis de moléculas adicionales con similar potencia y eficacia.

40 En realizaciones preferidas el agente modulador del receptor del calcio es un calciomimético que inhibe la secreción de la hormona paratiroidea de una célula paratiroidea *in vitro* y disminuye la secreción de la PTH *in vivo*; estimula la secreción de calcitonina desde una célula C *in vitro* y eleva los niveles de calcitonina *in vivo*; o bloquea la reabsorción ósea osteoclástica *in vitro* e inhibe la reabsorción ósea *in vivo*.

En otra realización preferida, el agente modulador del receptor del calcio es un calciolítico que sugiere la secreción de hormona paratiroidea desde las células paratiroides *in vitro* y eleva el nivel de la hormona paratiroidea *in vivo*.

45 Preferiblemente, el agente tiene como objetivo selectivamente la actividad receptora del ion inorgánico, más preferiblemente la actividad receptora del calcio, en una célula particular. Por "selectivamente" se pretende indicar que la molécula ejerce un mayor efecto sobre una actividad receptora del ion inorgánico en un tipo de célula que en otro tipo de célula, para una concentración determinada de agente. Preferiblemente, el efecto diferencial es 10 veces o mayor. Preferiblemente, la concentración se refiere a la concentración en el plasma sanguíneo y el efecto medido es la producción de mensajeros extracelulares tales como calcitonina en el plasma, hormona paratiroidea o calcio en el plasma. Por ejemplo, en una realización preferida, el agente tiene como objetivo, selectivamente, la secreción de la PTH frente a la secreción de calcitonina.

55 En otra realización preferida, la molécula tiene una  $\text{EC}_{50}$  o una  $\text{IC}_{50}$  menor que o igual a 1 mM a una o más de una, aunque no todas, de las células escogidas del grupo constituido por la célula paratiroidea, el osteoclasto óseo, la célula renal yuxtglomerular, la célula renal del túbulo proximal, la célula renal del túbulo distal, la célula del limbo

ascendente grueso del asa de Henle y/o del túbulo recolector, la célula del sistema nervioso central, la célula del sistema nervioso periférico, el queratinocito de la epidermis, la célula parafolicular en la tiroides (célula C), la célula intestinal, el trofoblasto en la placenta, la plaqueta, la célula del músculo liso vascular, la célula atrial cardíaca, la célula secretora de gastrina, la célula secretora de glucagón, la célula mesangial renal, la célula mamaria, la célula beta, la célula grasa/adiposa, la célula inmune y la célula del tracto GI.

Preferiblemente, los agentes que modulan el receptor del ion inorgánico imitan o bloquean todos los efectos del ion extracelular en una célula que tenga un receptor de ion inorgánico. Por ejemplo, los agentes moduladores imitan, preferiblemente, o bloquean todos los efectos que tienen un receptor del calcio. Los calcimiméticos no necesitan poseer todas las actividades biológicas del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular, sino que más bien, al menos, se imita una de tales actividades. Del Forma similar, los calciolíticos no necesitan reducir ni impedir todas las actividades causadas por calcio extracelular. Además, diferentes calcimiméticos y diferentes calciolíticos no necesitan enlazar en el mismo sitio en el receptor del calcio como hace el  $\text{Ca}^{2+}$  para ejercer sus efectos.

#### A. Calcimiméticos

La capacidad de las moléculas para imitar o bloquear la actividad del  $\text{Ca}^{2+}$  en receptores del calcio puede determinarse usando los procedimientos conocidos en la técnica y descritos por Nemeth et al., PCT/US93/01642, Publicación Internacional Número WO 94/18959. Por ejemplo, los calcimiméticos poseen una o más y preferiblemente todas las siguientes actividades cuando se ensaya en células paratiroides *in vitro*:

1. La molécula causa un rápido (tiempo al pico < 5 segundos) y transitorio incremento en  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , que es contrario a la inhibición mediante  $\text{La}^{3+}$  1 mM o  $\text{Gd}^{3+}$ . El incremento en  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  persiste en ausencia del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular pero se suprime por tratamiento con ionomicina (en ausencia del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular);

2. La molécula potencia el incremento en  $[(\text{Ca}^{2+})]_i$  obtenido por concentraciones submáximas del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular;

3. El incremento en  $[(\text{Ca}^{2+})]_i$  obtenido por  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular no es inhibido por dihidropiridinas;

4. El incremento transitorio en  $[(\text{Ca}^{2+})]_i$  causado por la molécula es suprimido por el pretratamiento durante 10 minutos con fluoruro sódico 10 mM;

5. El incremento transitorio en  $[(\text{Ca}^{2+})]_i$  causado por la molécula es disminuido por pretratamiento con un activador de proteína quinasa C (PKC), tal como acetato del Forbol-miristato (PMA), mecereína o (-)-indolactama V. El efecto global del activador de la proteína quinasa C es desplazar a la derecha la curva de concentración-respuesta de la molécula sin afectar a la respuesta máxima.

6. La molécula causa un rápido (<30 segundos) incremento en la formación de 1,4,5-trifosfato de inositol y/o diacilglicerol;

7. La molécula inhibe la formación de AMP cíclico estimulado por dopamina o isoproterenol;

8 La molécula inhibe la secreción de la PTH.

9. El pretratamiento con toxina pertussis (100 ng/ml durante >4 horas) bloquea el efecto inhibitorio de la molécula sobre la formación de AMP cíclico pero no logra incrementos en  $[(\text{Ca}^{2+})]_i$ , 1,4,5-trifosfato de inositol o diacilglicerol, ni disminuye la secreción de la PTH.

10. La molécula obtiene incrementos de la corriente de  $\text{Cl}^-$  en los ovocitos de *Xenopus* inyectados con ARNm enriquecido en poli(A)<sup>+</sup> a partir de células paratiroides bovinas o humanas, pero no tiene efecto en los ovocitos de *Xenopus* inyectados con agua o ARNm de cerebro o de hígado de rata; y

11. Del Forma similar, el uso de un receptor del calcio clonado a partir de una célula paratiroidea, la molécula obtendrá una respuesta en los ovocitos de *Xenopus* inyectados con los ADNc o ARNm específicos que codifican el receptor.

Diferentes actividades del calcio pueden medirse usando técnicas disponibles. Nemeth et al., PCT/US93/01642, Publicación Internacional Número WO 94/18959. Definiciones paralelas de moléculas que imitan la actividad del  $\text{Ca}^{2+}$  sobre la otra célula sensible al calcio, preferiblemente de un receptor del calcio, son evidentes de los ejemplos proporcionados en el presente documento y Nemeth et al., PCT/US93/01642, Publicación Internacional Número WO 94/18959.

Preferiblemente, el agente medido por bioensayos que se describe en el presente documento, o por Nemeth et al., PCT/US93/01642, Publicación Internacional Número WO 94/18959, tiene una o más, preferiblemente todas, de las siguientes actividades: sugiere un incremento transitorio del calcio interno, con una duración de menos que 30 segundos (preferiblemente por la movilización del calcio interno); sugiere un rápido incremento en  $[(\text{Ca}^{2+})]_i$ , que aparece en treinta segundos; sugiere un incremento mantenido (mayor que treinta segundos) en  $[(\text{Ca}^{2+})]_i$

(preferiblemente por dar lugar a la entrada del calcio externo); sugiere un incremento en los niveles de 1,4,5-trifosfato de inositol o diacilglicerol, preferiblemente dentro de menos que 60 segundos; e inhibe la formación de AMP cíclico estimulado con dopamina o isoproterenol.

- 5 El incremento transitorio en  $[(Ca^{2+})_i]$  es preferiblemente suprimido por el pretratamiento de la célula durante diez minutos con fluoruro sódico 10 mM, o el incremento transitorio es disminuido por el breve tratamiento (no más de diez minutos) de la célula con un activador de proteína quinasa C, preferiblemente acetato del Forbol-miristato (PMA), mecereína o (-)-indolactama V.

### B. Calciolíticos

- 10 La capacidad de una molécula para bloquear la actividad del calcio externo puede determinarse usando técnicas estándar. Nemeth et al., PCT/US93/01642, Publicación Internacional Número WO 94/18959. Por ejemplo, moléculas con bloquear el efecto del calcio externo, cuando se usa en referencia a célula paratiroidea, posee una o más y preferiblemente todas las siguientes características cuando se ensayan en células paratiroideas *in vitro*:

1. La molécula bloquea, o parcialmente o completamente, la capacidad de concentraciones incrementadas del  $Ca^{2+}$  a:

- 15 (a) incrementar  $[Ca^{2+}]_i$   
 (b) movilizar el  $Ca^{2+}$  intracelular,  
 (c) incrementar la formación de 1,4,5-trifosfato de inositol,  
 (d) disminuir la formación de AMP cíclico estimulado por dopamina o isoproterenol, y  
 (e) inhibir la secreción de la PTH;

- 20 2. La molécula bloquea los incrementos en corriente de  $Cl^-$  en ovocitos *Xenopus* inyectados con ARNm poli(A)<sup>+</sup> de células paratiroides bovinas o humanas obtenidas mediante  $Ca^{2+}$  extracelular o compuestos calciomiméticos, pero no en ovocitos *Xenopus* inyectados con agua o ARNm de hígado;

- 25 3. Del Forma similar, el uso de un receptor del calcio clonado de una célula paratiroidea, la molécula bloqueará una respuesta en ovocitos *Xenopus* inyectados con los ADNc, ARNm o ARNc específicos que codifican el receptor del calcio, obtenido por  $Ca^{2+}$  extracelular o un compuesto calciomimético.

Definiciones paralelas de moléculas que bloquean la actividad del  $Ca^{2+}$  sobre una célula sensible al calcio, preferiblemente de una receptora del calcio, son evidentes de los ejemplos proporcionados en el presente documento y Nemeth et al., PCT/US93/01642, Publicación Internacional Número WO 94/18959.

### III. TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES O TRASTORNOS

- 30 Un uso preferido de los compuestos descritos por la presente invención es el tratamiento o prevención de diferentes enfermedades o trastornos mediante la modulación de la actividad del receptor del ion inorgánico. Los agentes que modulan el receptor del ion inorgánico de la presente invención pueden ejercer un efecto sobre un receptor del ion inorgánico que causa uno o más efectos celulares que producen a la larga un efecto terapéutico.

- 35 Diferentes enfermedades y trastornos pueden ser tratados por la presente invención teniendo como objetivo células que tienen un receptor del ion inorgánico, tal como un receptor del calcio. Por ejemplo, el hiperparatiroidismo primario (HPT) se caracteriza por hipercalcemia y niveles elevados de la PTH en circulación. Un defecto asociado con el tipo principal de HPT es una sensibilidad disminuida de las células paratiroideas a una regulación negativa de la retroalimentación por  $Ca^{2+}$  Extracelular. Así, en el tejido de pacientes con HPT primario, el "punto de regulación" para  $Ca^{2+}$  extracelular está desplazado hacia la derecha de manera que se requieren concentraciones superiores a lo normal del  $Ca^{2+}$  extracelular para disminuir la secreción de la PTH. Además, en el HPT primario, incluso altas concentraciones del  $Ca^{2+}$  extracelular a menudo disminuyen sólo parcialmente la secreción de la PTH. En la PTH secundario (urémico), se observa un incremento similar en el punto de regulación para  $Ca^{2+}$  extracelular aunque el grado para el que el  $Ca^{2+}$  reprime la secreción de la PTH sea normal. Los cambios en la secreción de la PTH están en paralelo a los cambios en  $[Ca^{2+}]_i$  el punto de regulación para incrementos inducidos por  $Ca^{2+}$  extracelular en  $[Ca^{2+}]_i$ : está desplazado a la derecha y se reduce la magnitud de tales incrementos.

- 45 Las moléculas que imitan la acción del  $Ca^{2+}$  extracelular son beneficiosas en la gestión a largo plazo tanto del HPT primario como del secundario. Tales moléculas proporcionan el impulso añadido requerido para reprimir la secreción de la PTH que el estado de hipercalcemia sólo no puede lograr y, de ese modo, ayudar a mitigar el estado hipercalcémico. Las moléculas con mayor eficacia que el  $Ca^{2+}$  extracelular pueden superar el componente no reprimible aparente de secreción de la PTH que es particularmente problemático en el tejido adenomatoso. Alternativa o adicionalmente, tales moléculas pueden deprimir la síntesis de la PTH, ya que se ha demostrado que la hipercalcemia prolongada deprime los niveles de ARNm preproPTH en tejido adenomatoso bovino y humano. La

hipercalcemia prolongada deprime también la proliferación de células paratiroides *in vitro*, de manera que los calcimiméticos también pueden ser eficaces en la limitación de la hiperplasia de células paratiroides característica del HPT secundario.

5 Otras células distintas de las células paratiroides pueden responder directamente a cambios fisiológicos en la concentración del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular. Por ejemplo, la secreción de calcitonina desde las células parafoliculares en la tiroides (células C) está regulada por cambios en la concentración del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular.

10 Los osteoclastos aislados responden a aumentos en la concentración del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular los aumentos correspondientes en  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  que surgen en parte de la movilización del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular. Los aumentos en  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  en los osteoclastos se asocian con una inhibición de la reabsorción ósea. La liberación del Fosfatasa alcalina de los osteoblastos formadores de los huesos está directamente estimulada por el calcio.

La secreción de renina desde las células yuxtglomerulares en el riñón, como la secreción de la PTH, es deprimida por el aumento de las concentraciones del  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular. El  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular causa la movilización del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular en estas células. Otras células renales responden al calcio de la forma siguiente:

15  $\text{Ca}^{2+}$  elevado inhibe la formación de  $1,25(\text{OH})_2$ -vitamina D por células tubulares proximales, estimula la producción de proteína enlazante del calcio en células tubulares distales, e inhibe la reabsorción tubular del  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  y la acción de la vasopresina sobre el limbo ascendente grueso medular del asa de Henle (MTAL), reduce la acción de la vasopresina en las células del túbulo recolector cortical, y afecta a las células del músculo liso vascular en los vasos sanguíneos del glomérulo renal.

20 El calcio fomenta también la diferenciación de las células calciformes intestinales, de las células mamarias y de las células epiteliales; inhibe la secreción de péptidos natriuréticos atriales; reduce la acumulación de AMPc en plaquetas; altera la secreción de gastrina y de glucagón; actúa sobre las células del músculo liso vascular para modificar la secreción celular del Factores vasoactivos; y afecta a las células del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico.

25 Así, existen indicios suficientes para sugerir que  $\text{Ca}^{2+}$ , además de su papel omnipresente como una señal intracelular, también funciona como una señal extracelular para regular las respuestas de ciertas células especializadas. Las moléculas de esta invención pueden usarse en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con las respuestas de  $\text{Ca}^{2+}$  disruptivas en estas células.

30 Las enfermedades y los trastornos específicos que pueden ser tratados o ser impedidos, basadas en las células afectadas, incluyen también las del sistema nervioso central tal como convulsiones, apoplejía, traumatismo craneal, lesión de la médula espinal, daño en las neuronas inducido por hipoxia tal como en una parada cardíaca o en sufrimiento neonatal, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, demencia, tensión muscular, depresión, ansiedad, trastorno de angustia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés pos-traumático, esquizofrenia, síndrome maligno neuroléptico y síndrome de Tourette; enfermedades que suponen un exceso de la reabsorción de agua por el riñón tal como el síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIAH), cirrosis, insuficiencia cardíaca, y nefrosis; 35 hipertensión; prevenir y/o disminuir la toxicidad renal de los antibióticos catiónicos (por ejemplo, los antibióticos aminoglucósidos); trastornos de motilidad intestinal como la diarrea y el colon irritable; las enfermedades con úlcera GI; enfermedades de absorción GI tal como la sarcoidosis; y las enfermedades autoinmunes y el rechazo al trasplante de órganos.

40 Aunque los agentes que modulan el receptor del ion inorgánico de la presente invención se usarán típicamente en terapia en pacientes humanos pueden usarse para tratar enfermedades o trastornos similares o idénticos en otras especies animales de sangre caliente como los primates, los animales de granja como el cerdo, la vaca y la gallina; y animales para el deporte y como mascotas como caballos, perros y gatos.

#### IV. ADMINISTRACIÓN

45 Un compuesto de la presente invención, o una sal, hidrato o profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable, puede ser administrado a un paciente humano *per se* o en composiciones farmacéuticas en las que se mezcla con vehículos, excipiente o excipientes adecuados. Técnicas para la formulación y administración del Fármacos pueden ser encontradas en "Remington's Pharmaceutical Sciences, "Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición. La administración de ionmiméticos e ionlíticos se trata por Nemeth et al., PCT/US93/01642, Publicación Internacional nº 50 WO 94/18959.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o sales, hidratos o profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables, con otros componentes químicos, tal como vehículos y excipientes fisiológicamente aceptables. La finalidad de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

55 Un "profármaco" se refiere a un agente que se transforma en el fármaco original *in vivo*. A menudo, los profármacos

son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles para administración oral mientras el fármaco original no. El profármaco también puede haber mejorado la solubilidad en composiciones farmacéuticas frente al fármaco original. Un ejemplo, sin limitarnos solamente al mismo, de un profármaco sería un compuesto de la presente invención en la que es administrado como un éster (el “profármaco”) para facilitar la transmisión a través de una membrana de la célula en la que la solubilidad en agua no es beneficiosa, pero entonces es metabólicamente hidrolizada al ácido carboxílico dentro de la célula en la que la solubilidad es beneficiosa.

Tal como se usa en el presente documento, un “éster” es un grupo carboxilo como el definido en el presente documento, en el que R” es cualquiera de los grupos listados distintos del hidrógeno.

Tal como se usa en el presente documento, un “vehículo fisiológicamente aceptable” se refiere a un vehículo o diluyente que no da lugar a una irritación significativa en un organismo y que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

Un “excipiente” se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacológica para facilitar adicionalmente la administración de un compuesto. Ejemplos, sin limitarnos a ellos, de excipientes incluyen carbonato del calcio, fosfato del calcio, varios azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Formas adecuadas, en parte, dependen del uso o la vía de entrada, por ejemplo oral, transdérmica, o por inyección. Tales formas deberían permitir que el agente alcance una célula diana sin que la célula diana esté presente en un anfitrión multicelular o en un cultivo. Por ejemplo, agentes farmacológicos o composiciones inyectadas en el torrente sanguíneo deberían ser solubles en las concentraciones usadas. Otros factores son conocidos en la técnica e incluyen consideraciones tales como la toxicidad y las formas que impiden al agente o a la composición ejercer su efecto.

Los agentes pueden ser formulados también como sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales de adición de ácido) y complejos de las mismas. La preparación de sales de este tipo pueden facilitar el uso farmacológico al alterar las características físicas del agente sin impedirle ejercer su efecto fisiológico. Ejemplos de alteraciones útiles en las características físicas incluyen disminuir la temperatura de Fusión para facilitar la administración transmucosal y aumentar la solubilidad para facilitar la administración de mayores concentraciones del fármaco.

Para la administración sistémica se prefiere la administración oral. Alternativamente, puede usarse la inyección, por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea. Para la inyección, las moléculas de la invención se formulan en soluciones líquidas, preferiblemente en soluciones amortiguadoras fisiológicamente compatibles tales como la solución de Hank o la solución de Ringer. Además, las moléculas pueden formularse en forma sólida y redisolverse o suspenderse inmediatamente antes de su uso. También pueden elaborarse las formas liofilizadas.

La administración sistémica puede ser también por medio transmucosal o transdérmico, o las moléculas pueden ser administradas del Forma oral. Para la administración transmucosal o transdérmica, en la formulación se usan líquidos penetrantes apropiados a la barrera que va a impregnarse. Tales líquidos penetrantes son, en general, conocidos en la técnica y se incluyen, por ejemplo, para administración transmucosal, las sales biliares y los derivados del ácido fusídico. Además, pueden usarse detergentes para facilitar la impregnación. La administración transmucosal puede ser a través de pulverizadores nasales, por ejemplo, o usando supositorios. Para la administración oral, las moléculas se formulan en formas convencionales de dosificación para administración oral como cápsulas, pastillas y tónicos.

Para la administración tópica, las moléculas de la invención se formulan en pomadas, ungüentos, geles o cremas, como se conoce generalmente en la técnica.

Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz está entre aproximadamente 1 nmol y 3 nmol de la molécula, preferiblemente 0,1 nmol y 1 nmol dependiendo de su EC<sub>50</sub> o IC<sub>50</sub> y para la edad y tamaño del paciente, y la enfermedad o trastorno asociados con el paciente. Generalmente, es una cantidad entre aproximadamente 0,1 y 50 mg/kg, preferiblemente 0,01 y 20 mg/kg, del animal que va a ser tratado.

### Ejemplos

Ejemplos de la síntesis de los compuestos de la presente invención se describen a continuación. Sin embargo, debe comprenderse que la presente invención no se limita a los compuestos ejemplificados.

En los Ejemplos y Ejemplos de Referencia 1 a 23, se sintetizaron los compuestos representados por la Fig. 1. Los compuestos de referencia de la presente invención representados por la fórmula (1) en la que X es O se sintetizaron de acuerdo con el esquema de la Fig. 2 con el uso de 2-, 3- o 4-clorofenol como materia prima. Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (1) en la que X es S se sintetizaron de acuerdo con el esquema de la Fig. 3 con el uso de 2- ó 4-clorotiofenol como materia prima. Sin embargo, en algunos casos, se usó cloruro de

metileno como disolvente. Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (1) en la que Ar<sub>1</sub> es benzotiazol o benzoxazol se sintetizaron de acuerdo con el esquema de la Fig. 4.

En los Ejemplos 24 a 36 de referencia, los compuestos se sintetizaron de acuerdo con los esquemas mostrados en las Fig. 5 a 7.

5 Ejemplo de ref. 1: Síntesis del compuesto 2 de ref.

500 mg (3,88 mmol) de 2-clorofenol se disolvieron en 10 ml de acetonitrilo. Después de añadir a ello 582 mg (4,28 mmol) de carbonato de potasio y 1,4-dibromobutano a temperatura ambiente, la mezcla se hizo reaccionar mientras se calentaba a 80°C bajo reflujo durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua seguido por extracción separativa con acetato de etilo.  
10 La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. A continuación, la capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (50 g; hexano/acetona = 12:1) para dar de ese modo 994 mg (3,88 mmol) del compuesto 1 en forma de un jarabe incoloro y transparente con un rendimiento del 100%.

A continuación, 994 mg (3,88 mmol) del compuesto 1 antes obtenido se disolvieron en 18 ml de acetonitrilo.  
15 Después de añadir a ello 652 mg (4,7 mmol) de carbonato de potasio y 1,1 g (7,28 mmol) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina a temperatura ambiente, la mezcla se agitó mientras se calentaba a 90°C a reflujo durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua. Después se sometió a extracción separativa con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100 g; cloroformo/metanol = 50:1) para dar de ese modo 643 mg (1,93 mmol) del compuesto de ref. 2 en forma de un jarabe de color amarillo pálido y transparente con un rendimiento del 50,2%.

MS m/z: 333. RMN <sup>1</sup>H d: 1,34 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,60-1,73 (1H, m), 1,78-1,90 (1H, m), 2,48-2,62 (2H, m), 3,75 (3H, q, J=6,7 Hz), 3,81 (3H, s), 3,98 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,77 (1H, dd, J=7,4 Hz, J=2,0 Hz), 6,89-6,90 (4H, m), 7,16-7,26 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J=9,0 Hz J=2,6 Hz).  
25

Ejemplo de ref. 2: Síntesis del compuesto 4 de ref.

Las dos etapas descritas anteriormente se repitieron pero sustituyendo el 1,4-dibromobutano por el 1,5-dibromopentano para dar de ese modo el compuesto de referencia 4 deseado.

MS m/z: 347. RMN <sup>1</sup>H, d: 1,35 (3 H, d, J = 6,5 Hz), 1,48-1,57 (4 H, m), 1,79-1,84 (2 H, m), 2,44-2,55 (2 H, m), 3,74 (1 H, q, J = 6,5 Hz), 3,81 (3 H, s), 4,00 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 6,77-6,79 (1 H, m), 6,85-6,89 (4 H, m), 7,16-7,26 (2 H, m).  
30

Ejemplo de ref. 3: Síntesis del compuesto 6 de ref.

Las dos etapas descritas anteriormente se repitieron pero sustituyendo el 1,4-dibromobutano por el 1,6-dibromohexano para dar de ese modo el compuesto de ref. 6 deseado.

MS m/z: 361. RMN <sup>1</sup>H d: 1,35 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,34-1,39 (2H, m), 1,45-1,54 (4H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,41-2,54 (2H, m), 3,73 (1H, q, J=7,0 Hz), 3,81 (3H, s), 4,00 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,77-6,78 (1H, m), 6,85-6,90 (4H, m), 7,17-7,26 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J=8,0 Hz, J=1,0 Hz).  
35

Ejemplo de ref. 4: Síntesis del compuesto 8 de ref.

548 mg (4,25 mmol) de 3-clorofenol se disolvieron en 10 ml de acetonitrilo. Después de añadir a ello 652 mg (4,72 mmol) de carbonato de potasio y 0,56 ml (4,69 mmol) de 1,4-dibromobutano a temperatura ambiente, la mezcla se hizo reaccionar mientras se calentaba a 80°C a reflujo durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente y se añadió a ello agua seguido por extracción separativa con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Entonces, la capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50 g; hexano/acetona=12:1) para dar de ese modo 846 mg (3,31 mmol) del compuesto 7 en forma de un jarabe incoloro y transparente con un rendimiento del 88,3%.  
40  
45

A continuación, 846 mg (3,31 mmol) del compuesto 7 obtenido antes se disolvieron en 18 ml de acetonitrilo. Después de añadir a ello 523 mg (3,78 mmol) de carbonato de potasio y 550 mg (3,64 mmol) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina a temperatura ambiente, la mezcla se agitó mientras se calentaba a 90°C a reflujo durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua. Después se sometió a extracción separativa con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100  
50

g; cloroformo/metanol = 50:1) para dar de ese modo 481 mg (1,46 mmol) del compuesto de ref. 8 en forma de un jarabe de color amarillo pálido y transparente con un rendimiento del 45,0%.

MS m/z: 333. RMN <sup>1</sup>H d: 1,35 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,57-1,67 (2H, m), 1,73-1,83 (2H, m), 2,46-2,60 (2H, m), 3,74 (1H, q), 3,81 (3H, s), 3,90 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,74 (1H, dd, J=8,0 Hz, J=2,5 Hz), 6,85-6,86 (1H, m), 7,5-7,18 (1H, dd, J=2,7 Hz), 7,22-7,26 (1H, m).

Ejemplo de ref. 5: Síntesis del compuesto 10 de ref.

Las dos etapas descritas anteriormente se repitieron pero sustituyendo el 1,4-dibromobutano por el 1,5-dibromopentano para dar de ese modo el compuesto de ref. 10 deseado.

MS m/z: 347. RMN <sup>1</sup>H d: 1,35 (3H, d, J=6,0 Hz), 1,43-1,56 (4H, m), 1,72-1,77 (2H, m), 2,43-2,56 (2H, m), 3,73 (1H, q, J=6,5 Hz), 3,81 (3H, s), 3,90 (2H, t, J=7,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J=2,0 Hz, J=8,5 Hz), 6,70-6,79 (1H, m), 6,86-6,91 (4H, m), 7,17 (1H, dd, J=3,0 Hz), 7,22-7,26 (1H, m).

Ejemplo de ref. 6: Síntesis del compuesto 12 de ref.

Las dos etapas descritas anteriormente se repitieron pero sustituyendo el 1,4-dibromobutano por el 1,6-dibromohexano para dar de ese modo el compuesto de ref. 12 deseado.

MS m/z: 361. RMN <sup>1</sup>H d: 1,35 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,33-1,53 (6H, m), 1,72-1,77 (2H, m), 3,73 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,90 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,86-6,91 (4H, m), 7,17 (1H, dd, J=8,3 Hz), 7,22-7,26 (1H, m).

Ejemplo de ref. 7: Síntesis del compuesto 14 de ref.

362 mg (2,82 mmol) de 4-clorofenol se disolvieron en 5 ml de acetonitrilo. Después de añadir a ello 429 mg (3,10 mmol) de carbonato de potasio y 0,36 ml (3,01 mmol) de dibromobutano a temperatura ambiente, la mezcla se hizo reaccionar mientras se calentaba a 80°C a reflujo durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua seguido por extracción separativa con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. A continuación, la capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (50 g; hexano/acetona=12:1) para dar de ese modo 414 mg (1,62 mmol) del compuesto 13 en forma de un jarabe incoloro y transparente con un rendimiento del 69,4%.

A continuación, 846 mg (3,31 mmol) del compuesto 13 obtenido antes se disolvieron en 18 ml de acetonitrilo. Después de añadir a ello 523 mg (3,78 mmol) de carbonato de potasio y 550 mg (3,64 mmol) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina a temperatura ambiente, la mezcla se agitó mientras se calentaba a 90°C a reflujo durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua. Después se sometió a extracción separativa con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100 g; cloroformo/metanol = 50:1) para dar de ese modo 481 mg (1,46 mmol) del compuesto de ref. 14 en forma de un jarabe de color amarillo pálido y transparente con un rendimiento del 45,0%.

MS m/z: 333. RMN <sup>1</sup>H d: 1,35 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,56-1,67 (2H, m), 1,73-1,83 (2H, m), 2,46-2,60 (2H, m), 3,72-3,76 (1H, q, J=6,5 Hz), 3,81 (3H, s), 3,89 (2H, t, J=7,0 Hz), 6,77-6,79 (3H, m), 6,88-6,90 (2H, m), 7,19-7,26 (3H, m).

Ejemplo de ref. 8: Síntesis del compuesto 16 de ref.

Las dos etapas descritas anteriormente se repitieron pero sustituyendo el 1,4-dibromobutano por el 1,5-dibromopentano para dar de ese modo el compuesto de ref. 16 deseado.

MS m/z: 347. RMN <sup>1</sup>H d: 1,34 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,43-1,56 (4H, m), 1,71-1,77 (2H, m), 2,42-2,55 (2H, m), 3,72 (2H, q, J=6,5 Hz), 3,80 (3H, s), 3,89 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,76-6,80 (3H, m), 6,87-6,89 (2H, m), 7,19-7,26 (3H, m).

Ejemplo de ref. 9: Síntesis del compuesto 18 de ref.

Las dos etapas descritas anteriormente se repitieron pero sustituyendo el 1,4-dibromobutano por el 1,6-dibromohexano para dar de ese modo el compuesto de ref. 18 deseado.

MS m/z: 361. RMN <sup>1</sup>H d: 1,35 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,32-1,53 (6H, m), 1,71-1,77 (2H, m), 2,41-2,53 (2H, m), 3,73 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,89 (2H, t, J=7,0 Hz), 6,77-6,81 (3H, m), 6,88-6,89 (3H, m), 7,19-7,26 (3H, m).

Ejemplo de ref. 10: Síntesis del compuesto 20 de ref.

330 mg (2,28 mmol) de 2-clorotiofenol se disolvieron en 6,5 ml de cloruro de metileno. Después de añadir a ello 0,35 ml (2,51 mmol) de trietilamina y 0,23 ml (2,26 mmol) de 1,3-dibromopropano a temperatura ambiente, la mezcla se

5 hizo reaccionar mientras se calentaba a 45°C a reflujo durante 6 horas. Después de la finalización de la reacción, 0,30 ml (2,15 mmol) de trietilamina se vertieron de nuevo en la reacción a temperatura ambiente. A continuación, a ello se añadieron 350 mg (2,31 mmol) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbenzilamina y la mezcla resultante se agitó mientras se calentaba a 90°C a reflujo durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua. A continuación, se sometió a extracción separativa con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50 g; cloroformo/metanol = 65:1) para dar de ese modo 102 mg (0,304 mmol) del compuesto 20 en forma de un jarabe de color amarillo pálido y transparente con un rendimiento total de las dos etapas de 13,2%. MS m/z: 335. RMN <sup>1</sup>H d: 1,35 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,79-1,87 (2H, m), 2,55-2,69 (2H, m), 2,91-3,03 (2H, m), 3,74 (1H, q, J=6,7 Hz), 3,81 (3H, s), 6,78 (1H, dd, J=2,5 Hz, J=8,0 Hz), 6,88-6,90 (2H, m), 7,07-7,11 (1H, m), 7,18-7,26 (3H, m), 7,34 (1H, dd, J=8,0 Hz, J=1,23 Hz).

#### Ejemplo 11: Síntesis del compuesto 22

15 Las dos etapas descritas anteriormente se repitieron pero sustituyendo el 1,3-dibromopropano por el 1,4-dibromopentano para dar de ese modo el compuesto 22 deseado.

MS m/z: 349. RMN <sup>1</sup>H d: 1,33 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,58-1,72 (4H, m), 2,43-2,56 (2H, m), 2,90 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,72 (1H, q, J=6,5 Hz), 3,80 (3H, s), 6,76-6,78 (1H, m), 6,87-6,88 (2H, m), 7,07-7,10 (1H, m), 7,18-7,26 (3H, m), 7,35 (1H, dd, J=8,0 Hz).

#### Ejemplo 12: Síntesis del compuesto 24

20 Las dos etapas descritas anteriormente se repitieron pero sustituyendo el 1,3-dibromopropano por el 1,5-dibromopentano para dar de ese modo el compuesto 24 deseado.

MS m/z: 363. RMN <sup>1</sup>H d: 1,34 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,42-1,55 (4H, m), 1,64-1,72 (2H, m), 2,40-2,53 (2H, m), 2,90 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,72 (1H, q, J=7,0 Hz), 3,81 (3H, s), 6,77-6,79 (1H, m), 6,87-6,91 (2H, m), 7,07-7,10 (1H, m), 7,18-7,26 (3H, m), 7,35 (1H, d, J=8,0 Hz).

25 Ejemplo 13: Síntesis del compuesto 26

Las dos etapas descritas anteriormente se repitieron pero sustituyendo el 1,3-dibromopropano por el 1,6-dibromohexano para dar de ese modo el compuesto 26 deseado.

30 MS m/z: 377. RMN <sup>1</sup>H d: 1,34 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,41-1,50 (4H, m), 1,64-1,72 (2H, m), 2,90 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,72 (1H, q, J=6,5 Hz), 3,81 (3H, s), 6,77-6,79 (1H, m), 6,88-6,89 (2H, m), 7,06-7,11 (1H, m), 7,19-7,26 (3H, m), 7,35 (1H, d, J=8,0 Hz).

#### Ejemplo 14: Síntesis del compuesto 28

35 540 mg (3,77 mmol) de 4-clorotiofenol se disolvieron en 10 ml de cloruro de metileno. Después de añadir a ello 1,60 ml (11,5 mmol) de trietilamina y 0,63 ml (4,10 mmol) de 1,3-dibromopropano a temperatura ambiente, la mezcla se hizo reaccionar mientras se calentaba a 45°C a reflujo durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, el cloruro de metileno se retiró una vez a presión reducida y el residuo se disolvió en 9 ml de acetonitrilo. A continuación, a ello se añadieron 500 mg (3,62 mmol) de carbonato de potasio a temperatura ambiente y se añadieron 350 mg (2,31 mmol) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbenzilamina sobre ello. Después la mezcla resultante se agitó mientras se calentaba a 90°C a reflujo durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua. A continuación se sometió a extracción separativa con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50 g; cloroformo/metanol = 65:1) para dar de ese modo 397 mg (1,13 mmol) del compuesto 28 en forma de un jarabe de color amarillo pálido y transparente con un rendimiento total de dos etapas de 33,1%.

45 MS m/z: 335. RMN <sup>1</sup>H d: 1,33 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,72-1,78 (2H, m), 2,50-2,55 (1H, m), 2,56-2,64 (1H, m), 2,86-2,97 (2H, m), 3,71 (1H, q, J=7,0 Hz), 3,81 (3H, s), 6,77-6,79 (1H, m), 6,85-6,89 (2H, m), 7,22-7,25 (4H, m).

#### Ejemplo 15: Síntesis del compuesto 30

Las dos etapas descritas anteriormente se repitieron pero sustituyendo el 1,3-dibromopropano por el 1,4-dibromobutano para dar de ese modo el compuesto 30 deseado.

50 MS m/z: 363. RMN <sup>1</sup>H d: 1,35 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,39-1,49 (2H, m), 1,60 (2H, tt, J=7,5 Hz), 2,39-2,44 (1H, m), 2,86 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,72 (1H, q, J=6,7 Hz), 3,81 (3H, s), 6,77-6,79 (1H, m), 6,87-6,88 (2H, m), 7,20-7,26 (5H, m).

#### Ejemplo 16: Síntesis del compuesto 32

Las dos etapas descritas anteriormente se repitieron pero sustituyendo el 1,3-dibromopropano por el 1,5-dibromopentano para dar de ese modo el compuesto 32 deseado.

MS m/z: 377. RMN <sup>1</sup>H d: 1,35 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,27-1,48 (4H, m), 1,60 (2H, tt, J=7,5 Hz), 2,39-2,44 (1H, m), 2,46-2,51 (1H, m), 2,85 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,72 (1H, q, J=6,7 Hz), 3,81 (3H, s), 6,76-6,79 (1H, m), 6,87-6,89 (2H, m), 7,21-7,26 (5H, m).

Ejemplo 17: Síntesis del compuesto 34

Las dos etapas descritas anteriormente se repitieron pero sustituyendo el 1,3-dibromopropano por el 1,6-dibromohexano para dar de ese modo el compuesto 34 deseado.

MS m/z: 349. RMN <sup>1</sup>H d: 1,34 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,52-1,67 (6H, m), 2,40-2,45 (1H, m), 2,48-2,53 (1H, m), 2,86 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,71 (1H, q, J=6,5 Hz), 3,80 (3H, s), 6,76-6,79 (1H, m), 6,86-6,88 (2H, m).

Ejemplo 18: Síntesis del compuesto 36

440 mg (2,63 mmol) de 2-mercaptobenzotiazol se disolvieron en 9 ml de cloruro de metileno. Después de añadir a ello 1,1 ml (7,89 mmol) de trietilamina y 0,35 ml (2,93 mmol) de 1,4-dibromobutano a temperatura ambiente, la mezcla se hizo reaccionar a la misma temperatura durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el cloruro de metileno se retiró una vez a presión reducida y el residuo se disolvió en 8 ml de acetonitrilo. A continuación, 800 mg (5,79 mmol) de carbonato de potasio se añadieron a ello a temperatura ambiente y sobre ello se añadieron 320 mg (2,12 mmol) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina. A continuación, la mezcla resultante se agitó mientras se calentaba a 90°C a reflujo durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua. Después se sometió a extracción separativa con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (70 g; cloroformo/metanol = 50:1) para dar de ese modo 267 mg (0,72 mmol) del compuesto 36 en forma de un jarabe de color amarillo pálido y transparente con un rendimiento total de dos etapas de 27,1%.

MS m/z: 372. RMN <sup>1</sup>H d: 1,34 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,61-1,68 (2H, m), 1,82-1,88 (1H, m), 2,46-2,60 (2H, m), 3,32 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,73 (1H, q, J=6,5 Hz), 3,80 (3H, s), 6,76-6,78 (1H, m), 6,87-6,89 (2H, m), 7,21-7,30 (2H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,74 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,84 (1H, d, J=8,0 Hz).

Ejemplo 19: Síntesis del compuesto 38

409 mg (2,45 mmol) de 2-mercaptobenzotiazol se disolvieron en 4 ml de cloruro de metileno. Después de añadir a ello 690 mg (4,99 mmol) de carbonato de potasio y 0,32 ml (2,68 mmol) de 1,5-dibromopentano a temperatura ambiente, a la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, a ello se añadieron de nuevo 420 mg (3,04 mmol) de carbonato de potasio y en ello se vertieron 260 mg (1,72 mmol) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina. A continuación, la mezcla resultante se agitó mientras se calentaba a 90°C a reflujo durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua. Después se sometió a extracción separativa con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50 g; cloroformo/metanol = 50:1) para dar de ese modo 215 mg (0,57 mmol) del compuesto 38 en forma de un jarabe de color amarillo pálido y transparente con un rendimiento total de dos etapas de 45,0%.

MS m/z: 386. RMN <sup>1</sup>H d: 1,33 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,44-1,56 (4H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,42-2,51 (2H, m), 3,32 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,71 (1H, q, J=6,5 Hz), 3,81 (3H, s), 6,76-6,78 (1H, m), 6,86-6,88 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J=8,0 Hz), 7,26-7,30 (1H, m), 7,39-7,42 (1H, m), 7,74 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,85 (1H, d, J=8,5 Hz).

Ejemplo 20: Síntesis del compuesto 40

Las dos etapas descritas anteriormente se repitieron pero sustituyendo el 1,5-dibromopentano por el 1,6-dibromohexano para dar de ese modo el compuesto de ref. 40 deseado.

MS m/z: 400. RMN <sup>1</sup>H d: 1,34 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,43-1,50 (6H, m), 1,80 (2H, tt, J=7,5 Hz), 2,40-2,52 (2H, m), 3,32 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,72 (1H, q, J=6,5 Hz), 3,81 (3H, s), 6,76-6,78 (1H, m), 6,87-6,89 (2H, m), 7,22-7,30 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J=7,5 Hz), 7,74 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,85 (1H, d, J=8,0 Hz).

Ejemplo 21: Síntesis del compuesto 42

467 mg (3,09 mmol) de 2-mercaptobenzotiazol se disolvieron en 7 ml de acetonitrilo. Después de añadir a ello 527 mg (3,81 mmol) de carbonato de potasio y 0,41 ml (3,43 mmol) de 1,4-dibromobutano a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, a ello se añadieron de nuevo 4,4 ml acetonitrilo y 420 mg (3,04 mmol) de carbonato de potasio y sobre la misma se vertieron

- 320 mg (2,12 mmol) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina. A continuación, la mezcla resultante se agitó mientras se calentaba a 90°C a reflujo durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua. Después se sometió a extracción separativa con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio. A continuación, la capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50 g; cloroformo/metanol = 60:1) para dar de ese modo 147 mg (0,41 mol) del compuesto de ref. 42 en forma de un jarabe de color amarillo pálido y transparente con un rendimiento total de las dos etapas de 13,4%.
- MS m/z: 356. RMN <sup>1</sup>H d: 1,35 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,61-1,68 (2H, m), 1,81-1,89 (2H, m), 2,46-2,59 (2H, m), 3,28 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,73 (1H, q, J=6,7 Hz), 3,80 (3H, s), 6,76-6,78 (1H, m), 6,86-6,89 (2H, m), 7,21-7,28 (3H, m), 7,42 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,58 (1H, d, J=8,0 Hz).
- Ejemplo de ref. 22: Síntesis del compuesto 44 de ref.
- Las dos etapas descritas anteriormente se repitieron pero sustituyendo el 1,4-dibromobutano por el 1,5-dibromopentano para dar de ese modo los compuestos de ref. 44 deseados.
- MS m/z: 370. RMN <sup>1</sup>H d: 1,33 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,46-1,56 (4H, m), 1,81 (2H, m), 2,41-2,53 (2H, m), 3,29 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,72 (1H, q, J=6,8 Hz), 3,81 (3H, s), 6,76-6,78 (1H, m), 6,86-6,89 (2H, m), 7,20-7,29 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,42 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,59 (1H, d, J=7,5 Hz).
- Ejemplo de ref. 23: Síntesis del compuesto 46 de ref.
- Las dos etapas descritas anteriormente se repitieron pero sustituyendo el 1,4-dibromobutano por el 1,6-dibromohexano para dar de ese modo el compuesto de ref. 46 deseado.
- MS m/z: 384. RMN <sup>1</sup>H d: 1,34 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,32-1,62 (6H, m), 1,81 (2H, qq, J=7,5 Hz), 2,40-2,52 (2H, m), 3,29 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,72 (1H, q, J=6,5 Hz), 3,81 (3H, s), 6,76-6,79 (1H, m), 6,87-6,89 (2H, m), 7,21-7,29 (3H, m), 7,43 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,59 (1H, d, J=8,0 Hz).
- Ejemplo de ref. 24: Síntesis de los compuestos 52 y 53 de ref.
- A una solución de 25 g (122,4 mmol) de 5-metoxigramina 47 en 500 ml de etanol se lavaron 21,5 g (568,3 mmol, 4,6 mol ec.) de tetrahidrobórato de sodio y la mezcla se agitó bajo calentamiento durante 5,5 horas. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, los cristales así obtenidos se purificaban por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo-acetato de etilo) para dar de ese modo 17,31 g (87,8%) de unos cristales prismáticos incoloros 48.
- A una solución de 17,3 g del compuesto 48 (107,5 mmol) en 500 ml de tetrahidrofurano absoluto se añadieron 20 g (500 mmol, 4,6 mol ec.) de 52,9% de hidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después a ello se añadieron 30 g (d=1,333, 157,4 mmol, 1,5 mol ec.) de cloruro de tosilo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua con enfriamiento por hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, los cristales así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo-acetato de etilo) para dar de ese modo 36,8 g (82,8%) de unos cristales prismáticos incoloros 49.
- 17 ml (d=2,698, 183,1 mmol) de tribromuro de boro se añadieron en gotas en una solución de 28,43 g (90,25 mmol) del compuesto 49 en 800 ml de cloruro de metileno a una temperatura interna de 0 a 5°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua con enfriamiento por hielo y se extrajo con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, los cristales así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice: 400 g, cloroformo-metanol = 1000:1) para dar de ese modo 16,46 g (60,6%) de unos cristales prismáticos incoloros 50.
- A una solución de 16,46 g (54,7 mmol) del compuesto 50 en 300 ml de acetonitrilo se añadieron 11,2 ml (d=1,333, 109,5 mmol, 2,0 mol ec.) de 1,3-dibromopropano y 22 g (159,2 mmol, 2,9 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 2,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, los cristales así obtenidos se purificaron

por cromatografía en columna (gel de sílice, n-hexano-acetona) para dar de ese modo 18,34 g (79,7%) de unos cristales prismáticos incoloros 51.

5 A una solución de 200 mg (0,48 mmol) del compuesto 51 en 3 ml de acetonitrilo se añadieron 142,52 mg (0,95 mmol, 2,0 mol ec.) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina y 131,3 mg (0,95 mmol, 2,0 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo de color marrón amarillento obtenido se disolvió en 3 ml de etanol y a ello se añadió 1 ml de una solución acuosa de 35% de hidróxido de potasio. A continuación, la mezcla se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 80°C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 122,6 mg (93,8%) de un aceite incoloro 52.

10 MS m/z: 338 ( $M^+$ ) RMN  $^1H$  d: 1,36 (3H, d, J=6,7 Hz,  $CH_3$ ), 1,97 (2H, dt, J=6,7, 12,8 Hz,  $CH_2$ ), 2,30 (3H, s,  $CH_3$ ), 2,67 (1H, dt, J=6,7, 11,6 Hz,  $CH_2$ ), 2,74 (1H, dt, J=6,7, 13,4 Hz,  $CH_2$ ), 3,77 (1H, q, J=6,7 Hz,  $CH$ ), 3,78 (3H, s,  $OCH_3$ ), 4,07 (2H, m,  $CH_2$ ), 6,78 (1H, dd, J=1,8, 7,9 Hz,  $C_6-H$ ), 6,82 (1H, dd, J=1,8, 7,9 Hz,  $C_6'-H$ ), 6,90 (2H, d, J=1,8 Hz,  $C_2-H$ ), 6,91 (1H, d, J=7,9 Hz,  $C_4-H$ ), 6,94 (1H, s,  $C_2'-H$ ), 6,99 (1H, d, J=1,8 Hz,  $C_4'-H$ ), 7,21 (1H, d, J=7,9 Hz,  $C_7'-H$ ), 7,23 (1H, t, J=7,9 Hz,  $C_5-H$ ), 7,81 (1H, s,  $NH$ ).

25 A una solución de 200 mg (0,48 mmol) del compuesto 51 en 3 ml de acetonitrilo se añadieron 162,7 mg (0,95 mmol, 2,0 mol ec.) de (R) -1-(1-naftil) etilamina y 131,3 mg (0,95 mmol, 2,0 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo de color marrón amarillento obtenido se disolvió en 1 ml de etanol y a ello se añadió 1 ml de una solución acuosa al 35% de hidróxido de potasio. A continuación, la mezcla se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 80°C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 122,6 mg (93,8%) de un aceite incoloro 53.

30 MS m/z: 358 ( $M^+$ ) RMN  $^1H$  d: 1,53 (3H, d, J=6,7 Hz,  $CH_3$ ), 2,03 (2H, dt, J=6,7, 12,8 Hz,  $CH_2$ ), 2,30 (3H, s,  $CH_3$ ), 2,83 (2H, dt, J=6,7, 12,8 Hz,  $CH_2$ ), 4,12 (2H, dt, J=3,1, 9,2 Hz,  $CH_2$ ), 4,68 (1H, q, J=6,7 Hz,  $CH$ ), 6,83 (1H, dd, J=1,8, 9,2 Hz,  $C_2-H$ ), 6,94 (1H, s,  $C_2'-H$ ), 7,01 (1H, d, J=1,8 Hz,  $C_4'-H$ ), 7,21 (1H, d, J=7,9 Hz,  $C_4-H$ ), 7,48 (1H, t, J=7,9 Hz,  $C_3-H$ ), 7,49 (1H, t, J=7,9 Hz,  $C_6-H$ ), 7,50 (1H, t, J=7,9 Hz,  $C_7-H$ ), 7,68 (1H, d, J=7,9 Hz,  $C_5-H$ ), 7,75 (1H, d, J=7,9 Hz,  $C_8-H$ ), 7,82 (1H, s,  $NH$ ), 7,88 (1H, dd, J=1,8, 7,9 Hz,  $C_6'-H$ ), 8,21 (1H, d, J=7,9 Hz,  $C_7'-H$ ).

Ejemplo de ref. 25: Síntesis del compuesto 56 de ref.

40 A una solución de 500 mg (2,74 mmol) 9-hidroxifluoreno 54 en 5 ml de tolueno se añadieron 0,273 ml (d=1,537, 3,02 mmol, 1,1 mol ec.) de 3-bromo-1-propanol y 5,1 mg (0,027 mmol, 0,01 mol ec.) de ácido p-toluensulfónico y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 723,4 mg (87,0%) de un aceite incoloro 55.

45 A una solución de 200 mg (0,66 mmol) del compuesto 55 en 3 ml de acetonitrilo se añadieron 148,5 mg (0,99 mmol, 1,5 mol ec.) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina y 136,8 mg (0,99 mmol, 1,5 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 216,6 mg (88,0%) de un aceite incoloro 56.

55 MS m/z: 373 ( $M^+$ ). RMN  $^1H$  d: 1,30 (3 H, d, J=6,7 Hz,  $CH_3$ ), 1,67 (2 H, dt, J=6,7, 13,4 Hz,  $CH_2$ ), 2,49 (1 H, dt, J=6,7, 14,0 Hz,  $CH_2$ ), 2,56 (1 H, dt, J=6,7, 11,6 Hz,  $CH_2$ ), 3,21 (2 H, t, J=6,7 Hz,  $CH_2$ ), 3,69 (1 H, q, J=6,7 Hz,  $CH$ ), 3,78 (3 H, s,  $OCH_3$ ), 5,59 (1 H, s,  $CH$ ), 6,76 (1 H, dd, J=1,8, 7,9 Hz,  $C_6-H$ ), 6,85 (1 H, d, J=1,8 Hz,  $C_2-H$ ), 6,87 (1 H, d, J=7,9 Hz,  $C_4-H$ ), 7,21 (1 H, t, J=7,9 Hz,  $C_5-H$ ), 7,28 (2 H, t, J=7,9 Hz,  $C_3'$ ,  $C_6'-H$ ), 7,37 (2 H, t, J=7,9 Hz,  $C_2'$ ,  $C_7'-H$ ), 7,53 (1 H, d, J=7,9 Hz,  $C_4'-H$ ), 7,55 (1 H, d, J=7,9 Hz,  $C_5'-H$ ), 7,65 (2 H, d, J=7,9 Hz,  $C_1'$  $C_8'-H$ ), 7,81 (1 H, s,  $NH$ ).

Ejemplo de ref. 26: Síntesis del compuesto 59 de ref.

5 A una solución de 200 mg (1,1 mmol) de 2-hidroxi-fluoreno 57 en 3 ml de acetonitrilo se añadieron 0,22 ml ( $d = 1,333$ , 2,2 mmol, mol ec. 2,0) de 1,3-dibromopropano y 182,0 mg (1,32 mmol, 1,2 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, los cristales así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 202,4 mg (73,3%) de unos cristales prismáticos incoloros 58.

10 RMN  $^1\text{H}$  d: 2,35 (2 H, dt,  $J=6,1$ , 12,2 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,64 (2 H, t,  $J=6,1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,86 (2 H, s,  $\text{C}_9\text{-H}_2$ ), 4,17 (2 H, t,  $J=6,1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6,93 (1 H, dd,  $J=1,8$ , 7,3 Hz,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 7,11 (1 H, d,  $J=1,8$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7,23 (1 H, t,  $J=7,3$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 7,34 (1 H, t,  $J=7,3$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7,50 (1 H, d,  $J=7,3$  Hz,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 7,67 (1 H, d,  $J=6,7$  Hz,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 7,69 (1 H, t,  $J=6,7$  Hz,  $\text{C}_5\text{-H}$ ).

15 A una solución de 100 mg (0,33 mmol) del compuesto 58 en 3 ml de acetonitrilo se añadieron 49,5 mg (0,33 mmol, 1,0 mol ec.) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina y 54,7 mg (0,40 mmol, 1,2 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 216,6 mg (88,0%) de un aceite incoloro 59.

20 MS m/z: 373 ( $\text{M}^+$ ). RMN  $^1\text{H}$  d: 1,36 (3 H, d,  $J=6,7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,96 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,65 (1 H, dt,  $J=6,7$ , 11,6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,73 (1 H, dt,  $J=6,7$ , 12,2 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,77 (1 H, q,  $J=6,7$  Hz,  $\text{CH}$ ), 3,78 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,85 (2 H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4,07 (2 H, q,  $J=5,5$  Hz,  $\text{C}_9\text{-H}_2$ ), 6,77 (1 H, dd,  $J=1,8$ , 7,3 Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 6,89 (1 H, d,  $J=1,2$  Hz,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 6,90 (1 H, d,  $J=7,3$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 6,90 (1 H, d,  $J=7,3$  Hz,  $\text{C}_2'\text{-H}$ ), 7,06 (1 H, s,  $\text{C}_4'\text{-H}$ ), 7,22 (1 H, t,  $J=7,3$  Hz,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7,22 (1 H, t,  $J=7,3$  Hz,  $\text{C}_6'\text{-H}$ ), 7,33 (1 H, t,  $J=7,3$  Hz,  $\text{C}_7'\text{-H}$ ), 7,49 (1 H, d,  $J=7,3$  Hz,  $\text{C}_1'\text{-H}$ ), 7,65 (1 H, d,  $J=7,3$  Hz,  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 7,68 (1 H, d,  $J=7,3$  Hz,  $\text{C}_5'\text{-H}$ ).

Ejemplo de ref. 27: Síntesis del compuesto 62 de ref.

30 A una solución de 500 mg (3,89 mmol) de o-clorofenol 60 en 3 ml de acetonitrilo se añadieron 0,39 ml ( $d=1,989$ , 3,89 mmol, 1,0 mol ec.) de 1,3-dibromopropano y 591,2 mg (4,28 mmol, 1,1 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 824,0 mg (84,9%) de un aceite incoloro 61.

35 A una solución de 200 mg (0,66 mmol) del compuesto 61 en 3 ml de acetonitrilo se añadieron 148,5 mg (0,99 mmol, 1,5 mol ec.) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina y 136,8 mg (0,99 mmol, 1,5 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 222,6 mg (87,1%) de un aceite incoloro 62.

45 MS m/z: 319 ( $\text{M}^+$ ). RMN  $^1\text{H}$  d: 1,37 (3 H, d,  $J=6,7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,99 (2 H, dt,  $J=6,7$ , 12,2 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,67 (1 H, dt,  $J=6,7$ , 13,4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,75 (1 H, dt,  $J=6,7$ , 11,6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,75-3,79 (1 H, m,  $\text{CH}$ ), 3,78 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4,09 (2 H, dt,  $J=1,8$ , 6,1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6,77 (1 H, dd,  $J=1,8$ , 7,3 Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 6,89 (1 H, t,  $J=7,9$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 6,90 (1 H, d,  $J=1,8$  Hz,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 6,90 (1 H, d,  $J=7,9$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 6,90 (1 H, d,  $J=7,9$  Hz,  $\text{C}_3'\text{-H}$ ), 7,20 (1 H, dt,  $J=1,8$ , 7,3 Hz,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7,22 (1 H, t,  $J=7,9$  Hz,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7,4 (1 H, dd,  $J=1,8$ , 7,9 Hz,  $\text{C}_6'\text{-H}$ ).

Ejemplo de ref. 28: Síntesis del compuesto 65 de ref.

50 A una solución de 500 mg (3,89 mmol) de m-clorofenol 63 en 3 ml de acetonitrilo se añadieron 0,39 ml ( $d=1,989$ , 3,89 mmol, 1,0 mol ec.) de 1,3-dibromopropano y 591,2 mg (4,28 mmol, 1,1 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 884,2 mg (91,1%) de un aceite incoloro 64.

5 A una solución de 200 mg (0,66 mmol) del compuesto 64 en 3 ml de acetonitrilo se añadieron 148,5 mg (0,99 mmol, 1,5 mol ec.) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina y 136,8 mg (0,99 mmol, 1,5 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 229,3 mg (89,7%) de un aceite incoloro 65.

10 MS m/z: 319 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H d: 1,35 (3 H, d, J=6,7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,88-1,96 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,61 (1 H, dt, J=6,7, 11,6 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,70 (1 H, dt, J=6,7, 11,6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,75 (1 H, q, J=6,7 Hz, CH), 3,80 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,96-4,04 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 6,75 (1 H, d, J=7,9 Hz, C<sub>6</sub>-H), 6,78 (1 H, d, J=7,9 Hz, C<sub>6</sub>-H), 6,88 (1 H, s), 6,88-6,92 (3 H, m), 7,17 (1 H, t, J=7,9 Hz, C<sub>5</sub>'-H), 7,23 (1 H, t, J=7,9 Hz, C<sub>5</sub>-H).

Ejemplo de ref. 29: Síntesis del compuesto 68 de ref.

15 A una solución de 500 mg (3,89 mmol) de p-clorofenol 66 en 3 ml de acetonitrilo se añadieron 0,39 ml (d=1,989, 3,89 mmol, 1,0 mol ec.) de 1,3-dibromopropano y 591,2 mg (4,28 mmol, 1,1 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 876,5 mg (90,3%) de un aceite incoloro 67.

25 A una solución de 200 mg (0,66 mmol) del compuesto 67 en 3 ml de acetonitrilo se añadieron 148,5 mg (0,99 mmol, 1,5 mol ec.) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina y 136,8 mg (0,99 mmol, 1,5 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 293,1 mg (87,2%) de un aceite incoloro 68.

30 MS m/z: 319 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (90 MHz) d: 1,35 (3 H, d, J=6,4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,91 (2 H, dt, J=6,4, 12,7 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,67 (2 H, dt, J=2,4, 6,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,75 (1 H, q, J=6,4 Hz, CH), 3,79 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (2 H, t, J=6,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 6,70-6,91 (5 H, m), 7,14 (3 H, m).

Ejemplo de ref. 30: Síntesis del compuesto 71 de ref.

35 A una solución de 500 mg (2,71 mmol) de 3-hidroxibenzofurano 69 en 5 ml de acetonitrilo se añadieron 0,55 ml (d=1,989, 5,43 mmol, 2,0 mol ec.) de 1,3-dibromopropano y 750,1 mg (5,43 mmol, 2,0 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 804,3 mg (77,0%) de unos cristales prismáticos incoloros 70.

45 A una solución de 800 mg (2,62 mmol) del compuesto 70 en 5 ml de acetonitrilo se añadieron 590,2 mg (3,93 mmol, 1,5 mol ec.) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina y 543,7 mg (3,93 mmol, 1,5 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 880,8 mg (89,5%) de un aceite incoloro 71.

50 MS m/z: 375 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H d: 1,38 (3 H, d, J=6,7 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,01 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,70 (1 H, dt, J=6,7, 14,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,77 (1 H, dt, J=6,7, 13,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,80 (1 H, q, J=6,7 Hz, CH), 3,80 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,10-4,17 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 6,79 (1 H, dd, J=1,8, 7,3 Hz, C<sub>6</sub>-H), 6,91 (1 H, d, J=1,8 Hz, C<sub>2</sub>-H), 6,92 (1 H, d, J=7,3 Hz, C<sub>4</sub>-H), 7,02 (1 H, dd, J=2,5, 8,6 Hz, C<sub>3</sub>'-H), 7,24 (1 H, t, J=7,3 Hz, C<sub>5</sub>-H), 7,33 (1 H, t, J=7,3 Hz, C<sub>6</sub>'-H), 7,41 (1 H, d, J=2,5 Hz, C<sub>1</sub>'-H), 7,45 (1 H, dt, J=1,2, 7,3 Hz, C<sub>7</sub>'-H), 7,46 (1 H, d, J=7,3 Hz, C<sub>5</sub>'-H), 7,55 (1 H, d, J=8,6 Hz, C<sub>4</sub>'-H), 7,91 (1 H, d, J=7,3 Hz, C<sub>8</sub>'-H).

55 Ejemplo de ref. 31: Síntesis del compuesto 74 de ref.

A una solución de 300,0 mg (2,16 mmol) de 2-naftol 72 en 3 ml de tetrahidrofurano absoluto se añadieron 300 ml

( $d=1,537$ , 2,16 mmol, 1,0 mol ec.) de 3-bromo-1-propanol y 622,7 mg (2,37 mmol, 1,1 mol ec.) de trifetilfosfina. A continuación, a ello se añadió una solución de 0,41 ml ( $d=1,106$ , 2,37 mmol, 1,1 mol ec.) de DEAD en 3 ml de tetrahidrofurano absoluto y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 551,8 mg (100%) de un aceite incoloro 73.

A una solución de 200 mg (0,75 mmol) del compuesto 73 en 5 ml de acetonitrilo se añadieron 169,8 mg (1,13 mmol, 1,5 mol ec.) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina y 156,5 mg (1,13 mmol, 1,5 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 230,8 mg (91,3%) de un aceite incoloro 74.

MS  $m/z$ : 335 ( $M^+$ ). RMN  $^1H$  d: 1,41 (3 H, d,  $J=6,7$  Hz,  $CH_3$ ), 2,13 (2 H, dt,  $J=6,7$ , 12,8 Hz,  $CH_2$ ), 2,73 (1 H, dt,  $J=6,7$ , 11,6 Hz,  $CH_2$ ), 2,85 (1 H, dt,  $J=6,7$ , 11,6 Hz,  $CH_2$ ), 3,79 (3 H, s,  $OCH_3$ ), 3,83 (1 H, q,  $J=6,7$  Hz,  $CH$ ), 4,23 (2 H, dt,  $J=1,2$ , 6,1 Hz,  $CH_2$ ), 6,80 (1 H, dd,  $J=2,4$ , 7,9 Hz,  $C_6-H$ ), 6,83 (1 H, d,  $J=7,3$  Hz,  $C_2'-H$ ), 6,92 (1 H, d,  $J=2,4$  Hz,  $C_2-H$ ), 6,93 (1 H, d,  $J=7,9$  Hz,  $C_4-H$ ), 7,24 (1 H, t,  $J=7,9$  Hz,  $C_5-H$ ), 7,39 (1 H, t,  $J=7,9$  Hz,  $C_6'-H$ ), 7,45 (1 H, d,  $J=7,9$  Hz,  $C_4-H$ ), 7,48 (1 H, dd,  $J=1,2$ , 7,9 Hz,  $C_3'-H$ ), 7,52 (1 H, dt,  $J=1,2$ , 7,9 Hz,  $C_7'-H$ ), 7,83 (1 H, d,  $J=7,9$  Hz,  $C_5-H$ ), 8,22 (1 H, d,  $J=7,9$  Hz,  $C_8'-H$ ).

Ejemplo 32: Síntesis del compuesto 77

A una solución de 300 mg (1,87 mmol) de 2-naftalenotiol 75 en 5 ml de cloruro de metileno se añadieron 0,23 ml ( $d=1,989$ , 2,25 mmol, 1,2 mol ec.) de 1,3-dibromopropano y 0,31 mg ( $d=0,726$ , 2,25 mmol, 1,2 mol ec.) de la trietilamina y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 40°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una disolución acuosa de ácido hidrocórico al 5%, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 241,3 mg (45,9%) de un aceite incoloro 76.

A una solución de 241 mg (0,86 mmol) del compuesto 76 en 5 ml de acetonitrilo se añadieron 193,0 mg (1,29 mmol, 1,5 mol ec.) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina y 177,8 mg (1,29 mmol, 1,5 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 209,8 mg (69,7%) de un aceite incoloro 77.

MS  $m/z$ : 351 ( $M^+$ ). RMN  $^1H$  d: 1,38 (3 H, d,  $J=6,7$  Hz,  $CH_3$ ), 2,01 (2 H, dt,  $J=6,7$  Hz,  $CH_2$ ), 2,73 (2 H, dt,  $J=6,7$ , 25,0 Hz,  $CH_2$ ), 3,80 (1 H, q,  $J=6,7$  Hz,  $CH$ ), 3,80 (3 H, s,  $OCH_3$ ), 4,13 (2 H, m,  $CH_2$ ), 6,79 (1 H, dd,  $J=1,8$ , 7,3 Hz,  $C_6-H$ ), 6,91 (1 H, d,  $J=1,2$  Hz,  $C_2-H$ ), 6,92 (1 H, d,  $J=7,3$  Hz,  $C_4-H$ ), 7,02 (1 H, dd,  $J=2,5$ , 7,3 Hz,  $C_3'-H$ ), 7,24 (1 H, t,  $J=7,3$  Hz,  $C_5-H$ ), 7,33 (1 H, t,  $J=7,3$  Hz,  $C_6'-H$ ), 7,41 (1 H, d,  $J=2,5$  Hz,  $C_1-H$ ), 7,45 (1 H, dt,  $J=1,2$ , 7,3 Hz,  $C_7'-H$ ), 7,46 (1 H, d,  $J=7,3$  Hz,  $C_4'-H$ ), 7,55 (1 H, d,  $J=7,3$  Hz,  $C_5-H$ ), 7,91 (1 H, d,  $J=7,3$  Hz,  $C_8-H$ ).

Ejemplo de ref. 33: Síntesis del compuesto 80 de ref.

A una solución de 500 mg (3,76 mmol) de 5-hidroxiindol 78 en 5 ml de acetonitrilo se añadieron 833,9 mg ( $d=1,989$ , 4,13 mmol, 1,1 mol ec.) de 1,3-dibromopropano y 570,9 mg (4,13 mmol, 1,1 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 586 mg (61,4%) de un aceite incoloro 79.

RMN  $^1H$  d: 2,33 (2 H, dt,  $J=6,1$ , 12,2 Hz,  $CH_2$ ), 3,63 (2 H, t,  $J=6,1$  Hz,  $CH_2$ ), 4,13 (2 H, t,  $J=6,1$  Hz,  $CH_2$ ), 6,47 (1 H, t,  $J=2,4$  Hz,  $C_3-H$ ), 6,85 (1 H, dd,  $J=2,4$ , 8,5 Hz,  $C_6-H$ ), 7,12 (1 H, d,  $J=2,4$  Hz,  $C_4-H$ ), 7,17 (1 H, t,  $J=2,4$  Hz,  $C_2-H$ ), 7,26 (1 H, d,  $J=8,5$  Hz,  $C_7-H$ ), 8,03 (1 H, s,  $NH$ ).

A una solución de 200 mg (0,79 mmol) del compuesto 79 en 3 ml de acetonitrilo se añadieron 118,1 g (0,79 mmol, 1,5 mol ec.) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina y 130,6 mg (0,94 mmol, 1,2 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 40°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 265,1 mg (82,8%) de un aceite incoloro 80.

MS m/z: 324 ( $M^+$ ). RMN  $^1H$  d: 1,38 (3 H, d, J=6,7 Hz,  $CH_3$ ), 2,01 (2 H, dt, J=6,7, 12,8 Hz,  $CH_2$ ), 2,67 (1 H, dt, J=6,7, 11,6 Hz,  $CH_2$ ), 2,74 (1 H, dt, J=6,7, 13,4 Hz,  $CH_2$ ), 3,78 (1 H, q, J=6,7 Hz,  $CH$ ), 3,81 (3 H, s,  $OCH_3$ ), 4,02-4,09 (2 H, m,  $CH_2$ ), 6,47 (1 H, t, J=3,1 Hz,  $C_3'$ -H), 6,78 (1 H, dd, J=3,1, 7,9 Hz,  $C_6$ -H), 6,83 (1 H, dd, J=2,4, 8,5 Hz,  $C_6'$ -H), 6,90 (1 H, d, J=3,1 Hz,  $C_2$ -H), 6,91 (1 H, d, J=7,9 Hz,  $C_4$ -H), 7,09 (1 H, d, J=2,4 Hz,  $C_4'$ -H), 7,18 (1 H, t, J=3,1 Hz,  $C_2'$ -H), 7,23 (1 H, t, J=7,9 Hz,  $C_5$ -H), 7,27 (1 H, d, J=8,5 Hz,  $C_7'$ -H), 8,07 (1 H, s,  $NH$ ).

15 Ejemplo de ref. 34: Síntesis del compuesto 83 de ref.

A una solución de 400 mg (2,35 mmol) de 4-fenilfenol 81 en 5 ml de acetonitrilo se añadieron 0,48 ml (d=1,989, 4,7 mmol, 2,0 mol ec.) de 1,3-dibromopropano y 389,7 mg (2,82 mmol, 1,2 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 564,9 mg (82,5%) de unos cristales prismáticos incoloros 82.

A una solución de 300 mg (1,03 mmol) del compuesto 82 en 4 ml de acetonitrilo se añadieron 309,3 mg (2,06 mmol, 2,0 mol ec.) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina y 284,9 mg (2,06 mmol, 2,0 mol ec.) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 311,9 mg (83,8%) de unos cristales prismáticos incoloros 83.

MS m/z: 361 ( $M^+$ ). RMN  $^1H$  d: 1,36 (3 H, d, J=6,7 Hz,  $CH_3$ ), 1,93-2,01 (2 H, m,  $CH_2$ ), 2,65 (1 H, dt, J=6,7, 11,6 Hz,  $CH_2$ ), 2,73 (1 H, dt, J=6,7, 11,6 Hz,  $CH_2$ ), 3,77 (1 H, q, J=6,7 Hz,  $CH$ ), 3,80 (3 H, s,  $OCH_3$ ), 4,02-4,10 (2 H, m,  $CH_2$ ), 6,79 (1 H, dd, J=1,8, 7,3 Hz,  $C_6$ -H), 6,90 (1 H, d, J=1,8 Hz,  $C_2$ -H), 6,91 (1 H, d, J=7,3 Hz,  $C_4$ -H), 6,95 (2 H, dt, J=2,4, 9,2 Hz,  $C_3'$ -H), 7,24 (1 H, t, J=7,3 Hz,  $C_5$ -H), 7,30 (1 H, t, J=7,3 Hz,  $C_4''$ -H), 7,42 (2 H, t, J=7,3 Hz,  $C_3''$ ,  $5''$ -H), 7,51 (2 H, dt, J=2,4, 9,2 Hz,  $C_2''$ ,  $6''$ -H), 7,55 (2 H, dd, J=1,2, 7,3 Hz,  $C_2', 6'$ -H).

40 Ejemplo de ref. 35: Síntesis del compuesto 88 de ref.

A una solución de 600 mg (4,0 mmol) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina 84 en 5 ml de cloruro de metileno se añadieron 662,4 mg (d=1,176, 4,4 mmol, 1,1 mol ec.) de cloruro de etilmalonilo y 0,66 ml (d=0,726, 4,8 mmol, 1,2 mol ec.) de trietilamina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno se lavó con una solución acuosa al 5% en ácido hidroclicórico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, los cristales así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 790,0 mg (98,4%) de unos cristales prismáticos incoloros 85.

RMN  $^1H$  d: 1,21 (3 H, t, J=6,7 Hz,  $CH_2CH_3$ ), 1,42 (3 H, d, J=6,7 Hz,  $CH_3$ ), 3,23 (2 H, d, J=4,3 Hz,  $CH_2$ ), 3,73 (3 H, s,  $OCH_3$ ), 4,12 (2 H, q, J=6,7 Hz,  $CH_2CH_3$ ), 5,04 (1 H, dt, J=6,7, 14,0 Hz,  $CH$ ), 6,72 (1 H, dd, J=1,8, 7,9 Hz,  $C_6$ -H), 6,79 (1 H, d, J=1,8 Hz,  $C_2$ -H), 6,83 (1 H, d, J=7,9 Hz,  $C_4$ -H), 7,18 (1 H, t, J=7,9 Hz,  $C_5$ -H), 7,36 (1 H, s,  $NH$ ).

A una solución de 897,6 mg (3,39 mmol) del compuesto 85 en 5 ml de etanol se añadieron 2 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 80°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se acidificó con una solución acuosa de ácido hidroclicórico al 5%. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa de ácido hidroclicórico al 5%, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, los cristales así obtenidos se purificaron por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 790,0 mg (98,4%) de unos cristales prismáticos incoloros 86.

RMN  $^1H$  d: 1,47 (3 H, d, J=6,7 Hz,  $CH_3$ ), 3,27 (2 H, d, J=9,2 Hz,  $CH_2$ ), 3,77 (3 H, s,  $OCH_3$ ), 5,05 (1 H, dt, J=6,7, 14,0 Hz,  $CH$ ), 6,78 (1 H, dd, J=2,4, 7,9 Hz,  $C_6$ -H), 6,83 (1 H, d, J=2,4 Hz,  $C_2$ -H), 6,86 (1 H, d, J=7,9 Hz,  $C_4$ -H), 7,23 (1 H, t, J=7,9 Hz,  $C_5$ -H), 7,47 (1 H, d, J=7,9 Hz,  $NH$ ).

A una solución de 400 mg (1,68 mmol) del compuesto 86 en 5 ml de dimetilformamida se añadieron 278,5 mg (1,86 mmol, 1,1 mol ec.) de (R)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina y 389,5 mg (2,02 mmol, 1,2 mol ec.) de WSC-HCl y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la

5 mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, los cristales así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 615,4 mg (98,5%) de unos cristales prismáticos incoloros 87.

10 MS m/z: 370 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H d: 1,42 (6 H, d, J=6,7 Hz, CH<sub>3</sub>), 3,15 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,75 (6 H, s, OCH<sub>3</sub>), 5,04 (2 H, dt, J=7,9, 14,7 Hz, CH), 6,77 (2 H, dd, J=2,4, 7,9 Hz, C<sub>6,6</sub>-H), 6,80 (2 H, d, J=2,4 Hz, C<sub>2,2</sub>-H), 6,83 (2 H, d, J=7,9 Hz, C<sub>4,4</sub>'-H), 7,20 (2 H, t, J=7,9 Hz, C<sub>5,5</sub>'-H), 7,47 (2 H, s, NH).

A una solución de 100 mg (0,270 mmol) del compuesto 87 en 5 ml de tetrahidrofurano absoluto se añadieron 0,59 ml (0,59 mmol, 1,2 mol ec.) de una solución de 1 mol de trihidruro de boro en tetrahidrofurano. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó después durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con una solución acuosa de ácido hidroclicórico al 5% y después se extrajo con acetato de etilo. La capa de ácido hidroclicórico se hizo alcalina mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5% y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 76,3 mg (82,6%) de un aceite incoloro 88.

15 MS m/z: 342 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H d: 1,43 (6 H, d, J=6,7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,62 (2 H, dt, J=6,7, 13,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,46 (2 H, dt, J=6,7, 13,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,54 (2 H, dt, J=6,7, 11,6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,70 (2 H, q, J=6,7 Hz, CH), 3,80 (6 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,77 (2 H, dd, J=2,4, 7,3 Hz, C<sub>6,6</sub>'-H), 6,86 (2 H, d, J=2,4 Hz, C<sub>2,2</sub>'-H), 6,87 (2 H, d, J=7,3 Hz, C<sub>4,4</sub>'-H), 7,23 (2 H, t, J=7,3 Hz, C<sub>5,5</sub>-H).

Ejemplo de ref. 36: Síntesis del compuesto 93 de ref.

A una solución de 600 mg (3,5 mmol) de (R)-1-(1-nafil) etilamina 89 en 5 ml de cloruro de metileno se añadieron 580,3 mg (d=1,176, 3,85 mmol, 1,1 mol ec.) de cloruro de etilmalonilo y 0,59 ml (d=0,726, 4,2 mmol, 1,2 mol ec.) de la trietilamina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno se lavó con una solución acuosa de ácido hidroclicórico al 5%, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, los cristales así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 662,9 mg (66,5%) de unos cristales prismáticos incoloros 90.

30 RMN <sup>1</sup>H d: 1,16 (3 H, t, J=7,3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,60 (3 H, d, J=7,3 Hz, CH<sub>3</sub>), 3,24 (2 H, dd, J=17,7, 26,3 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,07 (2 H, q, J=7,3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,89 (1 H, dt, J=7,3, 14,6 Hz, CH), 7,35 (1 H, d, J=7,9 Hz, NH), 7,38 (1 H, t, J=7,9 Hz, C<sub>3</sub>-H), 7,44 (1 H, t, J=12,2 Hz, C<sub>6</sub>-H), 7,45 (1 H, d, J=7,9 Hz, C<sub>2</sub>-H), 7,46 (1 H, t, J=12,2 Hz, C<sub>7</sub>-H), 7,72 (1 H, d, J=7,9 Hz, C<sub>4</sub>-H), 7,79 (1 H, d, J=7,9 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,03 (1 H, d, J=7,9 Hz, C<sub>8</sub>-H).

A una solución de 662,5 mg (2,32 mmol) del compuesto 90 en 5 ml de etanol se añadieron 2 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%. La mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 80°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se acidificó con una solución acuosa de ácido hidroclicórico al 5%. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa de ácido hidroclicórico al 5%, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, los cristales así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 596,0 mg (99,8%) de unos cristales prismáticos incoloros 91.

45 RMN <sup>1</sup>H d: 1,66 (3 H, d, J=6,7 Hz, CH<sub>3</sub>), 3,20 (2 H, dd, J=20, 29,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,91 (1 H, dt, J=6,7, 14,7 Hz, CH), 6,99 (1 H, d, J=7,3 Hz, NH), 7,43 (1 H, t, J=7,9 Hz, C<sub>3</sub>-H), 7,48 (1 H, t, J=7,9 Hz, C<sub>6</sub>-H), 7,49 (1 H, d, J=7,9 Hz, C<sub>2</sub>-H), 7,53 (1 H, dt, J=1,2, 7,9 Hz, C<sub>7</sub>-H), 7,77 (1 H, d, J=7,9 Hz, C<sub>4</sub>-H), 7,83 (1 H, d, J=7,9 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,00 (1 H, d, J=7,9 Hz, C<sub>8</sub>-H).

A una solución de 400 mg (1,56 mmol) del compuesto 91 en 5 ml de dimetilformamida se añadieron 293,2 mg (1,71 mmol, 1,1 mol ec.) de (R)-1-(1-nafil) etilamina y 359,2 mg (1,87 mmol, 1,2 mol ec.) de WSC-HCl y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, los cristales así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 615,1 mg (96,4%) de unos cristales prismáticos incoloros 92.

60 A una solución de 100 mg (0,24 mmol) del compuesto 92 en 5 ml de tetrahidrofurano absoluta se añadieron 0,54 ml (0,54 mmol, 2,2 mol ec.) de una solución de 1 mol de trihidruro de boro en tetrahidrofurano. La mezcla resultante se

calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con una solución acuosa de ácido hidroclicórico al 5% y después se extrajo con acetato de etilo. La capa de ácido hidroclicórico se hizo alcalina mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5% y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano) para dar de ese modo 82,0 mg (88,0%) de un aceite incoloro 93.

MS m/z: 382 ( $M^+$ ). RMN  $^1H$  d: 1,47 (6 H, d, J=6,7 Hz,  $CH_3$ ), 1,72 (2 H, dt, J=6,7, 13,4 Hz,  $CH_2$ ), 2,62 (2 H, dt, J=6,7, 13,4 Hz,  $CH_2$ ), 2,68 (2 H, dt, J=6,7, 11,6 Hz,  $CH_2$ ), 4,60 (2 H, q, J=6,7, CH), 7,45 (2 H, t, J=7,9 Hz,  $C_{3,3'-H}$ ), 7,48 (2 H, dt, J=1,8, 7,9 Hz,  $C_{6,6'-H}$ ), 7,50 (2 H, t, J=7,9 Hz,  $C_{7,7'-H}$ ), 7,60 (2 H, d, J=7,9 Hz,  $C_{2,2'-H}$ ), 7,74 (2 H, d, J=7,9 Hz,  $C_{4,4'-H}$ ), 7,87 (2 H, dd, J=1,8, 7,9 Hz,  $C_{5,5'-H}$ ), 8,16 (2 H, d, J=7,9 Hz,  $C_{8,8'-H}$ ).

Ejemplo de ref. 37: Síntesis del compuesto 103 de ref.

Compuesto 102:

A una solución de 6-hidroxiflavona 101 (300 mg, 1,26 mmol) en acetonitrilo (5 ml) añadieron 1,3-dibromopropano (0,26 ml, d = 1.989, 2,52 mmol, 2,0 mol ec.) y carbonato de potasio (208,8 mg, 1,51 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano] para dar de ese modo 361,8 mg (80,0%) del compuesto 102 en forma de unos prismas incoloros.

MS m/z: 375 ( $M^+$ ). RMN  $^1H$ .  $\delta$ : 2,34-2,39 (2 H, m,  $CH_2$ ), 3,62 (2 H, t, J=6,7 Hz,  $CH_2$ ), 4,22 (2 H, t, J=6,7 Hz,  $CH_2$ ), 6,82 (1 H, s, Ar-H), 7,29 (1 H, dd, J=3,1, 9,2 Hz, Ar-H), 7,51 (4 H, m, Ar-H), 7,61 (1 H, d, J=3,1 Hz, Ar-H), 7,92 (1 H, dd, J=1,8, 7,9 Hz, Ar-H), 7,19 (1 H, dd, J=3,1, 9,2 Hz, Ar-H), 7,44-7,53 (7 H, m, Ar-H), 7,57 (1 H, d, J=3,1 Hz, Ar-H), 7,68 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,74 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,86 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,91-7,93 (2 H, m, Ar-H), 8,19 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H).

Compuesto 103:

A una solución del compuesto 102 anterior (125,8 mg, 0,38 mmol, 1,2 mol ec.) en acetonitrilo (3 ml) se añadieron (R)-(+)-(1-naftil) etilamina (50 mg, 0,29 mmol) y carbonato de potasio (60,5 mg, 0,44 mmol, 1,5 mol ec.) y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 40°C durante 6 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano] para dar de ese modo 67,1 mg (89,5%) del compuesto 103 en forma de un aceite incoloro.

MS m/z: 449 ( $M^+$ ). RMN  $^1H$ .  $\delta$ : 1,55 (3 H, d, J=6,7 Hz,  $CH_3$ ), 2,04 (2 H, t, J=6,1 Hz,  $CH_2$ ), 2,07 (1 H, s, NH), 2,82 (2 H, m,  $CH_2$ ), 4,15 (1 H, t, J=6,1 Hz,  $CH_2$ ), 4,71 (1 H, q, J=6,7 Hz, CH), 6,82 (1 H, s, Ar-H), 7,19 (1 H, dd, J=3,1, 9,2 Hz, Ar-H), 7,44-7,53 (7 H, m, Ar-H), 7,57 (1 H, d, J=3,1 Hz, Ar-H), 7,68 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,74 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,86 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,93-7,91 (2 H, m, Ar-H), 8,19 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H).

Ejemplo de ref. 38: Síntesis del compuesto 106 de ref.

Compuesto 105:

A una solución de 9-hidroxifluoreno 104 (500 mg, mmol 2,74) en tolueno (5 ml) se añadieron 3-bromo-1-propanol (0,273 ml, d=1,537, 3,02 mmol, 1,1 mol ec.) e hidrato del ácido p-toluensulfónico (5,1 mg, 0,027 mmol, 0,01 mol ec.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de n-hexano/etilo] para dar de ese modo el compuesto 105 (723,4 mg, 87,0%) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto 106:

A una solución del compuesto 105 anterior (106,2 mg, 0,35 mmol, 1,2 mol ec.) en acetonitrilo (3 ml) se añadieron

(R)-(+)-(1-naftil) etilamina (50 mg, 0,29 mmol) y carbonato de potasio (48,4 mg, 0,35 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 6 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo, n-hexano] para dar de ese modo 33,7 mg (76,1%) del compuesto 106 en forma de un aceite incoloro.

MS m/z: 393 ( $M^+$ ). RMN  $^1H$ :  $\delta$ : 1,47 (3 H, d, J=6,1 Hz,  $CH_3$ ), 1,70-1,76 (2 H, m,  $CH_2$ ), 2,60-2,71 (2 H, m,  $CH_2$ ), 3,26 (2 H, t, J=6,1 Hz,  $CH_2$ ), 4,61 (1 H, q, J=6,7 Hz, CH), 5,59 (1 H, s, CH), 7,26 (1 H, t, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,28 (1 H, t, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,37 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,38 (1 H, t, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,46 (1 H, t, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,48 (1 H, t, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,49 (1 H, t, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,53 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,54 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,63 (1 H, d, J=6,7 Hz, Ar-H), 7,66 (2 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,75 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,88 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 8,20 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H).

15 Ejemplo de ref. 39: Síntesis del compuesto 109 de ref.

Compuesto 108:

A una solución de 2-hidroxibenzofurano 107 (500 mg, 2,71 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadieron 1,3-dibromopropano (0,55 ml, d=1,989, 5,43 mmol, 2,0 mol ec.) y carbonato de potasio (750,1 mg, 5,43 mmol, 2,0 mol ec.) y la mezcla resultante se agitó a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano] para dar de ese modo 804,3 mg (77,0%) del compuesto 108 en forma de unos prismas incoloros.

Compuesto 109:

A una solución del anterior compuesto 108 (106,9 mg, 0,35 mmol, 1,2 mol ec.) en acetonitrilo (3 ml) se añadieron (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (50 mg, 0,29 mmol) y carbonato de potasio (60,5 mg, 0,44 mmol, 1,5 mol ec.) y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 6 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano] para dar de ese modo 67,2 mg (58,3%) del compuesto de ref. 109 en forma de un aceite incoloro.

MS m/z: 395 ( $M^+$ ). RMN  $^1H$ :  $\delta$ : 1,53 (3 H, d, J=6,7 Hz,  $CH_3$ ), 2,02-2,07 (2 H, m,  $CH_2$ ), 2,78-2,89 (2 H, m,  $CH_2$ ), 4,13-4,16 (2 H, m,  $CH_2$ ), 4,69 (1 H, q, J=6,7 Hz, CH), 7,00 (1 H, dd, J=2,4, 8,6 Hz, Ar-H), 7,33 (1 H, t, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,38 (1 H, d, J=2,4 Hz, Ar-H), 7,44-7,51 (6 H, m, Ar-H), 7,67 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,75 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,87 (1 H, dd, J=2,4, 9,7 Hz, Ar-H), 7,89 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 8,22 (1 H, d, J=8,6 Hz, Ar-H).

45 Ejemplo de ref. 40: Síntesis del compuesto 112 de ref.

Compuesto 111:

A una solución de 5-hidroxiindol 110 (500 mg, 3,76 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadieron 1,3-dibromopropano (833,9 mg, d=1,989, 4,13 mmol, 1,1 mol ec.) y carbonato de potasio (570,9 mg, 4,13 mmol, 1,1 mol ec.) y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 4 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano] para dar de ese modo 586 mg (61,4%) del compuesto 111 en forma de un aceite incoloro.

RMN  $^1H$ :  $\delta$ : 1,70 (3 H, d, J=6,7 Hz,  $CH_2$ ), 3,63 (2 H, t, J=6,7 Hz,  $CH_2$ ), 4,13 (2 H, t, J=6,7 Hz,  $CH_2$ ), 6,47 (1 H, t, J=2,4 Hz, Ar-H), 6,85 (1 H, dd, J=2,4, 9,2 Hz, Ar-H), 7,12 (1 H, d, J=2,4 Hz, Ar-H), 7,17 (1 H, t, J=2,4 Hz, Ar-H), 7,26 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 8,03 (1 H, s, NH).

Compuesto 112:

A una solución del anterior compuesto 111 (65,3 mg, 0,26 mmol, 1,5 mol ec.) en acetonitrilo (3 ml) se añadieron (R)-

(+)-1-(1-naftil) etilamina (29,3 mg, 0,17 mmol) y carbonato de potasio (35,5 mg, 0,26 mmol, 1,5 mol ec.) y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 60°C durante 6 horas.

5 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano] para dar de ese modo 36,5 mg (62,0%) del compuesto de ref. 112 en forma de un aceite incoloro.

10 MS m/z: 344 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,52 (3 H, d, J=6,1 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,99-2,04 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,76-2,86 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,05-4,12 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,67 (1 H, q, J=6,1 Hz, CH), 6,47 (1 H, s, Ar-H), 6,83 (1 H, dd, J=2,4, 8,6 Hz, Ar-H), 7,09 (1 H, d, J=2,4 Hz, Ar-H), 7,17 (1 H, t, J=2,4 Hz, Ar-H), 7,26 (1 H, d, J=9,2 Hz, Ar-H), 7,44-7,50 (3 H, m, Ar-H), 7,67 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,74 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,87 (1 H, dd, J=2,4, 6,7 Hz, Ar-H), 8,10 (1 H, s, NH), 8,20 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H).

15 Ejemplo de ref. 41: Síntesis del compuesto 117 de ref.

Compuesto 114:

20 A una solución de (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (600 mg, 3,5 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadieron cloruro de etilmalonilo 113 (580,3 mg, 3,85 mmol, 1,1 mol ec.) y trietilamina (0,59 ml, d=0,726, 3,85 mmol, 1,1 mol ec.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

25 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa de diclorometano se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 5% de ácido hidroclicórico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Los cristales así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano] para dar de ese modo 662,9 mg (66,5%) del compuesto 114 en forma de unos prismas incoloros.

30 RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,16 (3 H, t, J=7,3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,60 (3 H, d, J=7,3 Hz, CH<sub>3</sub>), 3,24 (2 H, dd, J=17,7, 26,3 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,07 (2 H, q, J=7,3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,89 (1 H, dt, J=7,3, 14,6 Hz, CH), 7,35 (1 H, d, J=7,9 Hz, NH), 7,38 (1 H, t, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,44 (1 H, t, J=12,2 Hz, Ar-H), 7,46 (1 H, t, J=12,2 Hz, Ar-H), 7,72 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,79 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 8,03 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H).

35 Compuesto 115:

A una solución del anterior compuesto 114 (662,5 mg, 2,32 mmol) en etanol (5 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (1 ml) y la mezcla resultante se agitó bajo calentamiento a una temperatura exterior de 80°C durante 1 hora.

40 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se acidificó con una solución acuosa de ácido hidroclicórico al 5%, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 5% de ácido hidroclicórico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Los cristales así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano] para dar de ese modo 659,5 mg del compuesto 115 en forma de unos prismas incoloros.

45 RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,66 (3 H, d, J=6,7 Hz, CH<sub>3</sub>), 3,20 (2 H, dd, J=18,3, 29,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,91 (1 H, dt, J=6,7, 14,7 Hz, CH), 6,99 (1 H, d, J=7,3 Hz, NH), 7,43 (1 H, t, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,48 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,53 (1 H, dt, J=1,2, 6,7 Hz, Ar-H), 7,77 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,83 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 8,00 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H).

50 Compuesto 116:

A una solución del anterior compuesto 115 (50 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadieron (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (45,0 mg, 0,21 mmol, 1,1 mol ec.) y WSC·HCl (44,9 mg, 0,23 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

55 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Los cristales así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano] para dar de ese modo 61,6 mg (70,5%) del compuesto 116 en forma de unos prismas incoloros.

60 RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,43 (3 H, d, J=6,7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,72 (3 H, d, J=6,7 Hz, CH<sub>3</sub>), 3,38 (2 H, d, J=2,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,36 (2 H, q, J=6,7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,32-6,01 (1 H, m, CH), 6,88 (1 H, d, J=9,2 Hz, Ar-H), 7,21 (1 H, t, J=6,7 Hz, Ar-H), 7,33 (1 H, d, J=8,6 Hz, Ar-H), 7,40 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,44-7,56 (5 H, m, Ar-H), 7,80 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,88 (1 H, d, J=9,2 Hz, Ar-H), 8,06 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 8,11 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 8,29 (1 H, d, J=1,8 Hz, Ar-H).

Compuesto 117:

5 A una solución del anterior compuesto 116 (50 mg, 0,11 mol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió una solución 1 M de borano-tetrahidrofurano (0,24 ml, 0,24 mmol, 2,2 mol ec.) con enfriamiento por hielo. Después la temperatura se elevó a la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 6 horas.

10 Después de la finalización de la reacción se vertió agua en la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla se acidificó con una solución acuosa al 5% de ácido hidroclicórico y se extrajo con acetato de etilo. La capa de solución acuosa de ácido hidroclicórico al 5% se hizo alcalina mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5% y después se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Los cristales así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano] para dar de ese modo 18,0 mg (88,0%) del compuesto de ref. 117 en forma de un aceite incoloro.

15 MS m/z: 421 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,38 (3 H, d, J=7,3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,56 (3 H, d, J=6,7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,90 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,75 (1 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,81 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,29 (2 H, t, J=6,7 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,29 (2 H, q, J=7,3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,79 (1 H, q, J=6,1 Hz, CH), 6,81 (1 H, dd, J=1,8, 8,6 Hz, Ar-H), 7,13 (1 H, t, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,20 (1 H, d, J=8,6 Hz, Ar-H), 7,27 (1 H, d, J=1,8 Hz, Ar-H), 7,32 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,39 (1 H, t, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,46 (3 H, m, Ar-H), 7,65 (1 H, d, J=10,4 Hz, Ar-H), 7,75 (1 H, d, J=8,6 Hz, Ar-H), 7,86 (1 H, dd, J=2,4, 6,7 Hz, Ar-H), 7,98 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 8,16 (1 H, d, J=8,6 Hz, Ar-H).

Ejemplo de ref. 42: Síntesis del compuesto 123 de ref.

Compuesto 119:

25 2-metoxicarbonilnitrofenol 118 (9,7 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (200 ml) y a ello se añadió hidruro de sodio (60%) (2,7 g) a 0°C. Cuando cesó la formación de espuma, a ello se añadió (±)-2-terc-butoxicarbonilamino-1-metanosulfonilo-2-feniletano (20,0 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas.

30 Después de la finalización de la reacción, a ello se añadió cloruro de amonio en exceso y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, los cristales así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano] para dar de ese modo 16,0 g del compuesto 119.

35 Compuesto 120:

40 El anterior compuesto 119 (1,9 g) se disolvió en difenil-éter y a ello se añadió hidrato de ácido p-toluensulfónico (100 mg). La mezcla resultante se calentó de 250 a 260°C durante 40 minutos.

Después de enfriar dejándole reposar, se purificó por cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/ n-hexano para dar de ese modo 700 mg del compuesto 120.

Compuesto 121:

45 El anterior compuesto 120 (150 g) se disolvió en tetrahidrofurano y a ello se añadió hidruro de aluminio y litio (310 mg). La mezcla resultante se calentó después a reflujo durante 5 horas.

50 Después de la finalización de la reacción, se añadió sulfato de sodio decahidratado en exceso y la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y así se obtuvieron 330 mg del compuesto 121.

Compuesto 122:

55 El anterior compuesto 121 (3,0 g) y trietilamina (1,5 g) se disolvieron en tetrahidrofurano y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (1,2 g) con enfriamiento por hielo. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, a ello se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio seguido por extracción con cloroformo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo/ n-hexano] para dar de ese modo 1,5 g del compuesto 122.

60 Compuesto 123:

65 El anterior compuesto 122 (150 mg, 0,51 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (104,5 mg, 0,61 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (3 ml) y después se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana.

Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo/metanol] para dar de ese modo 167,4 mg (70,7%) del compuesto de ref. 123 en forma de un aceite incoloro.

MS m/z: 466 ( $M^+$ ). RMN  $^1H$ .  $\delta$ : 1,46 (3 H, q,  $J=6,7$  Hz,  $CH_3$ ), 2,33-2,36 (1 H, m,  $CH_2$ ), 2,79-2,93 (3 H, m,  $CH_2$ ), 3,25-3,38 (1 H, m,  $CH_2$ ), 3,57-3,65 (1 H, m,  $CH_2$ ), 4,41-4,45 (1 H, m,  $CH_2$ ), 4,56-4,65 (2 H, m,  $CH_2$ ), 6,30-6,34 (1 H, m, CH), 7,07-7,17 (3 H, m, Ar-H), 7,27-7,51 (9 H, m, Ar-H), 7,63 (1 H, t,  $J=4,9$  Hz, Ar-H), 7,73 (1 H, t,  $J=8,5$  Hz, Ar-H), 7,84-7,87 (1 H, m, Ar-H), 8,11-8,19 (1 H, m, Ar-H).

Ejemplo 43: Síntesis del K-2003

4-bromofenol (520 mg, 3,01 mmol) se disolvió en acetonitrilo (11 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (1,243 g, 8,99 mmol) y 1,3-dibromopropano (0,37 ml, 3,64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a reflujo con calor a 95°C durante 4 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (800 mg, 5,79 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (450 mg, 2,98 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 95°C durante 18 horas adicionales.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:1) para dar de ese modo 364 mg (1,00 mmol) del compuesto K-2003 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 33%.

RMN 500 MHz, 7,22 (1 H, dd,  $J=8,3$  Hz,  $J=8,3$  Hz), 7,34 (2 H, dd,  $J=8,3$  Hz,  $J=8,3$  Hz), 6,87-6,88 (1 H, m), 6,87 (1 H, s), 6,76-6,78 (1 H, m), 6,74 (2 H, dd,  $J=8,3$  Hz,  $J=2,0$  Hz), 3,93-4,00 (2 H, m), 3,79 (3 H, s), 3,74 (1 H, q,  $J=6,5$  Hz), 2,58-2,71 (2 H, m), 1,88-1,95 (2 H, m), 1,53 (1 H, m), 1,34 (3 H, d,  $J=6,5$  Hz), m/z=363, 365.

Ejemplo 44: Síntesis del K-2004

4-bromofenol (570 mg, 3,29 mmol) se disolvió en acetonitrilo (11 ml) y después a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (1,08 g, 7,81 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,44 ml, 3,68 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a reflujo con calor a 95°C durante 4 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (455 mg, 3,29 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (400 mg, 2,64 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 95°C durante 18 horas adicionales.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:1) para dar de ese modo 422 mg (1,11 mmol) del compuesto K-2004 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 43%.

RMN 500 MHz 7,34 (2 H, d,  $J=9,0$  Hz), 7,23 (1 H, dd,  $J=8,3$  Hz,  $J=8,3$  Hz), 6,77-6,88 (3 H, m), 6,73 (2 H, d,  $J=6,5$  Hz), 3,86 (2 H, t,  $J=6,5$  Hz), 3,80 (3 H, s), 3,72 (1 H, q,  $J=7,0$  Hz), 2,46-2,59 (2 H, m), 1,73-1,83 (2 H, m), 1,56-1,67 (2 H, m), 1,51 (1 H, s), 1,34 (3 H, d,  $J=7,0$  Hz), m/z=377, 379.

Ejemplo 45: Síntesis del K-2005

4-bromofenol (710 mg, 4,10 mmol) se disolvió en acetonitrilo (11 ml) y después a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (710 mg, 5,14 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,44 ml, 4,55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a reflujo con calor a 95°C durante 4 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (455 mg, 3,29 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (370 mg, 2,45 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 95°C durante 24 horas adicionales.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:1) para dar de ese modo 295 mg (0,75 mmol) del compuesto K-2005 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 31%. RMN 500 MHz 7,34 (2 H, d,  $J=7,0$  Hz), 7,23 (1 H, dd,  $J=8,5$  Hz,  $J=8,5$  Hz), 6,87-6,89 (2 H, m), 6,77 (1 H, dd,  $J=8,5$  Hz,  $J=1,5$  Hz), 6,74 (2 H, d,  $J=8,5$  Hz), 3,88 (2 H, t,  $J=6,3$  Hz), 3,80 (3 H, m), 3,72 (1 H, q,  $J=6,5$  Hz), 2,36-2,55 (4 H, m), 1,55-1,77 (2 H, m), 1,43-1,57 (2 H, m), 1,34 (3 H, d,  $J=6,5$  Hz), m/z=391, 393.

## Ejemplo 46: Síntesis del K-2006

5 4-bromofenol (500 mg, 2,89 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y después a ello se añadieron sucesivamente  
 6 carbonato de potasio (540 mg, 3,90 mmol) y 1,6-dibromohexano (0,49 ml, 3,18 mmol) a temperatura ambiente. La  
 7 mezcla resultante se agitó a reflujo con calor a 95°C durante 4 horas. Después de confirmar la finalización de la  
 8 reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (400 mg, 2,89 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi-  
 9  $\alpha$ -metilbencilamina (270 mg, 1,79 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 95°C durante 24  
 10 horas adicionales.

11 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente.  
 12 Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con  
 13 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio  
 14 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de  
 15 sílice (cloroformo:metanol = 100:1) para dar de ese modo 364 mg (0,896 mmol) del compuesto K-2006 en forma de  
 16 un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 50%. RMN 500 MHz, 7,34 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,23 (1 H, dd,  
 17 J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,88-6,89 (1 H, m), 6,88 (1 H, s), 6,78 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=3,0 Hz), 6,75 (2 H, d, J=8,0 Hz),  
 18 3,88 (2 H, t, J=6,3 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,73 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,41-2,53 (2 H, m), 1,71-1,77 (2 H, m), 1,35-1,52 (7 H,  
 19 m), 1,34 (3 H, d, J=7,0 Hz), m/z=405, 407.

## Ejemplo 47: Síntesis del K-2007

20 4-bromofenol (490 mg, 2,83 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y después a ello se añadieron sucesivamente  
 21 carbonato de potasio (495 mg, 3,58 mmol) y 1,7-dibromoheptano (0,53 ml, 3,10 mmol) a temperatura ambiente. La  
 22 mezcla resultante se agitó a reflujo con calor a 95°C durante 4 horas. Después de confirmar la finalización de la  
 23 reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (400 mg, 2,89 mmol) y (R)-(+)-3-  
 24 metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (300 mg, 1,98 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 95°C  
 25 durante 24 horas adicionales.

26 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente.  
 27 Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con  
 28 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio  
 29 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de  
 30 sílice (cloroformo:metanol = 100:1) para dar de ese modo 150 mg (0,36 mmol) del compuesto K-2007 en forma de  
 31 un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 18%. RMN 500 MHz, 7,34 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,24 (1 H, dd,  
 32 J=7,8 Hz, J=7,8 Hz), 6,90-6,93 (2 H, m), 6,79 (1 H, dd, J=7,8 Hz, J=1,8 Hz), 6,75 (2 H, d, J=8,5 Hz), 3,88 (2 H, t,  
 33 J=6,3 Hz), 3,82 (3 H, s), 3,79-3,80 (1 H, m), 2,43-2,54 (2 H, m), 1,70-1,84 (2 H, m), 1,20-1,56 (9 H, m), 1,41 (3 H, d,  
 34 J=6,5 Hz), m/z=419, 421.

## Ejemplo de ref. 48: Síntesis del K-2010

35 3-trifluorometiltiofenol (615 mg, 3,45 mmol) se disolvió en acetonitrilo (12 ml) y después a ello se añadieron  
 36 sucesivamente carbonato de potasio (467 mg, 3,38 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,46 ml, 3,85 mmol) a temperatura  
 37 ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. Después de confirmar la  
 38 finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (210  
 39 mg, 1,52 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (360 mg, 2,38 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla  
 40 resultante se agitó a 95°C durante 18 horas adicionales.

41 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente.  
 42 Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con  
 43 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio  
 44 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de  
 45 sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 180 mg (0,47 mmol) del compuesto K-2010 en forma de  
 46 un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 20%. RMN 500 MHz, 7,51 (1 H, s), 7,35-7,44 (3 H, m), 7,23  
 47 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,76-6,78 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,93 (2 H,  
 48 t, J=7,5 Hz), 2,50-2,55 (1 H, m), 2,42-2,47 (1 H, m), 1,55-1,71 (4 H, m), 1,45 (1 H, s), 1,33 (3 H, d, J=6,5 Hz),  
 49 m/z=383.

## Ejemplo 49: Síntesis del K-2011

50 3-trifluorometiltiofenol (600 mg, 3,37 mmol) se disolvió en acetonitrilo (12 ml) y después a ello se añadieron  
 51 sucesivamente carbonato de potasio (540 mg, 3,96 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,50 ml, 3,67 mmol) a temperatura  
 52 ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. Después de confirmar la  
 53 finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (240 mg, 1,74 mmol) y  
 54 (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (300 mg, 1,98 mmol) se a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó  
 55 a 95°C durante 18 horas adicionales.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 220 mg (0,55 mmol) del compuesto K-2011 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 28%. RMN 500 MHz, 7,51 (1 H, s), 7,45-7,44 (1 H, m), 7,35-7,40 (2 H, m), 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,93 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,47-2,52 (1 H, m), 2,40-2,45 (1 H, m), 1,61-1,67 (2 H, m), 1,41-1,52 (5 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=397.

#### Ejemplo 50: Síntesis del K-2012

3-trifluorometiltiofenol (515 mg, 2,89 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (440 mg, 3,18 mmol) y 1,6-dibromohexano (0,45 ml, 2,93 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (270 mg, 1,95 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (260 mg, 1,72 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 95°C durante 24 horas adicionales.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 272 mg (0,66 mmol) del compuesto K-2012 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 38%. RMN, 500 MHz, 7,51 (1 H, s), 7,43-7,45 (1 H, m), 7,35-7,40 (2 H, m), 7,23 (1 H, dd, J=7,5 Hz, J=7,5 Hz), 6,87-6,89 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,93 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,46-2,51 (1 H, m), 2,40-2,44 (1 H, m), 1,61-1,67 (2 H, m), 1,38-1,50 (7 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=411.

#### Ejemplo 51: Síntesis del K-2015

2-bromobencenotiol (445 mg, 2,35 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (420 mg, 3,04 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (0,22 ml, 2,64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (315 mg, 2,28 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (250 mg, 1,65 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 95°C durante 120 horas adicionales.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 207 mg (0,57 mmol) del compuesto K-2015 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 34%. RMN, 500 MHz, 7,53 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,18-7,26 (4 H, m), 6,87-6,88 (2 H, m), 6,78-6,81 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,04 (2 H, t, J=7,0 Hz), 3,76 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,67-2,81 (2 H, m), 1,73 (1 H, s), 1,35 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=365, 367.

#### Ejemplo 52: Síntesis del K-2016

2-bromobencenotiol (517 mg, 2,73 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (475 mg, 3,44 mmol) y 1,3-dibromopropano (0,31 ml, 3,05 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (352 mg, 2,76 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (250 mg, 1,65 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 12 horas adicionales.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 249 mg (0,66 mmol) del compuesto K-2016 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 40%. RMN, 500 MHz, 7,52 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,22-7,26 (3 H, m), 7,00 (1 H, ddd, J=7,5 Hz, J=7,5 Hz, J=2,0 Hz), 6,88 (1 H, d, J=7,5 Hz), 6,87 (1 H, s), 6,77 (1 H, dd, J=7,5 Hz,

J=2,0 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,73 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,90-3,02 (2 H, m), 2,55-2,69 (2 H, m), 1,80-1,86 (2 H, m), 1,46 (1 H, s), 1,34 (3 H, d, J=7,0 Hz), m/z=379, 3,81.

Ejemplo 53: Síntesis del K-2017

5 2-bromobenzenotiol (505 mg, 2,67 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (445 mg, 3,22 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,35 ml, 2,93 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (330 mg, 2,39 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (250 mg, 1,65 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 95°C durante 12 horas adicionales.

15 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 311 mg (0,79 mmol) del compuesto K-2017 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 48%. RMN, 500 MHz, 7,52 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,19-7,25 (3 H, m), 7,00 (1 H, ddd, J=8,0 Hz, 8,0 Hz, J=2,0 Hz), 6,87-6,88 (2 H, m), 6,78 (1 H, dd, J=2,0 Hz, J=8,0 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,90 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,43-2,56 (2 H, m), 1,68-1,73 (2 H, m), 1,68-1,73 (2 H, m), 1,58-1,67 (2 H, m), 1,47 (1 H, s), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=393, 395.

Ejemplo 54: Síntesis del K-2018

25 2-bromobenzenotiol (445 mg, 2,35 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (407 mg, 2,95 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,31 ml, 2,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (330 mg, 2,39 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (220 mg, 1,46 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 95°C durante 12 horas adicionales.

35 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 307 mg (0,75 mmol) del compuesto K-2018 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 52%. RMN, 500 MHz, 7,52 (1 H, d, J=6,5 Hz), 7,18-7,25 (3 H, m), 6,99 (1 H, dd, J=7,5 Hz, J=7,5 Hz), 6,87-6,89 (2 H, m), 6,78 (1 H, dd, J=7,5 Hz, J=2,0 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,90 (2 H, q, J=7,5 Hz), 2,41-2,51 (2 H, m), 1,65-1,69 (2 H, m), 1,44-1,53 (5 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=409.

Ejemplo 55: Síntesis del K-2027 (N-{5-[(4-clorofenil)tio]pentil}-N-[(1R)-1-(1-naftil) etilamina)

45 4-clorobenzenotiol (550 mg, 3,80 mmol) se disolvió en acetonitrilo (6,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (520 mg, 3,76 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,52 ml, 3,82 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (241 mg, 1,74 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (0,31 ml, 1,92 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 95°C durante 12 horas adicionales.

50 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 288 mg (0,75 mmol) del compuesto K-2027 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 40%. RMN, 500 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,87 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,74 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,63 (1 H, d; J=9,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,45-7,52 (3 H, m), 7,19-7,23 (4 H, m), 4,61 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,85 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,50-2,61 (2 H, m), 1,41-1,63 (7 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=383.

Ejemplo de ref. 56: Síntesis del K-2030 de ref.

65 3-clorofenol (420 mg, 3,27 mmol) se disolvió en acetonitrilo (9,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (1,19 g, 8,61 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (0,41 ml, 4,93 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 24 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción

por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (1,70 g, 12,3 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (0,45 ml, 2,79 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 120 horas adicionales.

5 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 321 mg (0,99 mmol) del compuesto K-2030 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 35%. RMN, 500 MHz, 8,21 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,87 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,75 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,69 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,46-7,53 (3 H, m), 7,18 (1 H, dd, J=8,0 Hz), 6,89-3,93 (2 H, m), 6,76-6,78 (1 H, dd, J=1,5 Hz, J=8,0 Hz), 4,71 (1 H, q, J=6,5 Hz), 4,04 (2 H, t, J=5,3 Hz), 2,90-3,00 (2 H, m), 1,78 (1 H, s), 1,53 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=325.

15 Ejemplo 57: Síntesis del K-2033

4-nitrobenzenotiol (470 mg, 3,03 mmol) se disolvió en acetonitrilo (7,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (450 mg, 3,26 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,36 ml, 3,01 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (250 mg, 1,81 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (250 mg, 1,65 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 12 horas adicionales.

25 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 206 mg (0,57 mmol) del compuesto K-2033 en forma de un jarabe de color amarillo con un rendimiento del 35%. RMN, 500 MHz, 8,11 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,29 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,24 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,88 (1 H, d, J=8,0 Hz), 6,87 (1 H, s), 6,79 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=2,5 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,99 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,44-2,60 (2 H, m), 1,71-1,76 (2 H, m), 1,60-1,66 (3 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=360.

Ejemplo 58: Síntesis del K-2034

35 4-nitrobenzenotiol (520 mg, 3,35 mmol) se disolvió en acetonitrilo (7,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (492 mg, 3,56 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,46 ml, 3,38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (300 mg, 2,17 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (300 mg, 1,98 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 12 horas adicionales.

45 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 102 mg (0,27 mmol) del compuesto K-2034 en forma de un jarabe de color amarillo con un rendimiento del 14%. RMN, 500 MHz, 8,11 (2 H, d, J=9,5 Hz), 7,28 (2 H, d, J=9,5 Hz), 7,24 (1 H, dd, J=7,8 Hz, J=7,8 Hz), 6,87-6,89 (2 H, m), 6,77-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,99 (2 H, q, J=7,5 Hz), 2,49-2,52 (1 H, m), 2,41-2,45 (1 H, m), 1,67-1,72 (2 H, m), 1,45-1,53 (5 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=374.

Ejemplo 59: Síntesis del K-2035

55 4-nitrobenzenotiol (460 mg, 2,96 mmol) se disolvió en acetonitrilo (7,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (432 mg, 3,13 mmol) y 1,6-dibromohexano (0,46 ml, 2,99 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (120 mg, 0,86 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (230 mg, 1,52 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 12 horas adicionales.

60 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 133 mg (0,342 mmol) del compuesto K-2035 en forma de

un jarabe de color amarillo con un rendimiento del 23%. RMN, 500 MHz, 8,12 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,29 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,24 (1 H, dd, J=8,0 Hz), 6,88 (1 H, d, J=8,0 Hz), 6,88 (1 H, s), 6,77-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,73 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,99 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,40-2,53 (2 H, m), 1,67-1,73 (2 H, m), 1,41-1,50 (5 H, m), 1,25-1,36 (2 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=388.

5

Ejemplo 60: Síntesis del K-2040

10

4-fluorobencenotiol (520 mg, 4,06 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (864 mg, 6,26 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,49 ml, 4,12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (320 mg, 2,32 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (310 mg, 2,05 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 12 horas adicionales.

15

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 170 mg (0,51 mmol) del compuesto K-2040 en forma de

20

un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 25%. RMN, 500 MHz, 7,28-7,32 (2 H, m), 7,23 (1 H, dd, J=8,3 Hz, J=8,3 Hz), 6,95-6,70 (2 H, m), 6,86-6,87 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,83 (2 H, dd, J=7,0 Hz, J=7,0 Hz), 2,47-2,52 (1 H, m), 2,39-2,44 (1 H, m), 1,52-1,64 (5 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=333.

25

Ejemplo 61: Síntesis del K-2041

30

4-fluorobencenotiol (590 mg, 4,61 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (340 mg, 2,46 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,63 ml, 4,62 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (340 mg, 2,46 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (350 mg, 2,31 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 12 horas adicionales.

35

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 245 mg (0,71 mmol) del compuesto K-2041 en forma de

40

un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 31%. RMN, 500 MHz, 7,29-7,32 (2 H, m), 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,96-6,99 (2 H, m); 6,86-6,88 (2 H, m), 6,77-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,83 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,45-2,50 (1 H, m), 2,38-2,43 (1 H, m), 1,54-1,60 (2 H, m), 1,38-1,48 (3 H, m), 1,34 (3 H, d, J=7,0 Hz), m/z=347.

45

Ejemplo 62: Síntesis del K-2045

50

3-bromobencenotiol (650 mg, 3,44 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (524 mg, 3,79 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (0,29 ml, 3,48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (280 mg, 2,02 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (420 mg, 2,78 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C para 120 horas adicionales.

55

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 185:1) para dar de ese modo 395 mg (1,23 mmol) del compuesto K-2045 en forma de

60

un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 44%. RMN, 500 MHz, 7,43 (1 H, s), 7,28 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,22 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,18 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,19 (1 H, dd, J=7,5 Hz, J=7,5 Hz), 6,87 (1 H, d, J=7,5 Hz), 6,86 (1 H, s), 6,77 (1 H, dd, J=7,5 Hz, J=1,5 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,74 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,02 (2 H, t, J=6,5 Hz), 2,66-2,77 (2 H, m), 1,68 (1 H, s), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=365, 367.

Ejemplo 63: Síntesis del K-2046

65

3-bromobencenotiol (580 mg, 3,06 mmol) se disolvió en acetonitrilo (9,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron

5 sucesivamente carbonato de potasio (432 mg, 3,13 mmol) y 1,3-dibromopropano (0,31 ml, 3,05 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (280 mg, 2,02 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (230 mg, 1,52 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

10 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 213 mg (0,56 mmol) del compuesto K-2046 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 37%. RMN, 500 MHz, 7,40-7,41 (1 H, m), 7,18-7,28 (3 H, m), 7,11 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,88 (2 H, m), 2,49-2,54 (1 H, m), 2,41-2,46 (1 H, m), 1,54-1,69 (2 H, m), 1,34 (3 H, d, J=7,0 Hz), m/z=379, 381.

15 Ejemplo 64: Síntesis del K-2047

20 3-bromobencenotiol (470 mg, 2,49 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (347 mg, 2,51 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,30 ml, 2,51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (320 mg, 2,32 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (200 mg, 1,32 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

25 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 185 mg (0,47 mmol) del compuesto K-2047 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 36%. RMN, 500 MHz, 7,19-7,28 (3 H, m), 7,02-7,13 (2 H, m), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,77 (1 H, q, J=6,5 Hz), 1,76-1,79 (2 H, m), 2,89-3,01 (2 H, m), 2,60-2,65 (1 H, m), 2,51-2,56 (1 H, m), 2,31-2,42 (2 H, m), 1,52 (1 H, s), 1,33 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=393, 395.

35 Ejemplo 65: Síntesis del K-2048

40 3-bromobencenotiol (530 mg, 2,80 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (395 mg, 2,86 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,38 ml, 2,78 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (213 mg, 1,54 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (200 mg, 1,32 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

45 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 226 mg (0,55 mmol) del compuesto K-2048 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 42%. RMN, 500 MHz, 7,41 (1 H, s), 7,18-7,28 (3 H, m), 7,11 (1 H, dd, J=7,5 Hz, J=7,5 Hz), 6,88 (1 H, d, J=7,5 Hz), 6,87 (1 H, s), 6,78 (1 H, dd, J=7,5 Hz, J=2,5 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,89 (2 H, q, J=7,2 Hz), 2,47-2,51 (1 H, m), 2,40-2,43 (1 H, m), 1,62 (2 H, m), 1,40-1,50 (5 H, m), 1,234 (3 H, d, J=6,5 Hz).

50 Ejemplo 66: Síntesis del K-2049

55 3-bromobencenotiol (600 mg, 3,17 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (500 mg, 3,62 mmol) y 1,6-dibromohexano (0,50 ml, 3,25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (205 mg, 1,48 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (250 mg, 1,66 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

60 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de

silíce (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 267 mg (0,63 mmol) del compuesto K-2049 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 38%. RMN, 500 MHz, 7,41 (1 H, dd, J=1,8 Hz, J=1,8 Hz), 7,19-7,27 (3 H, m), 7,11 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,87-6,89 (2 H, m), 6,77 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=2,5 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, t, J=6,5 Hz), 2,88 (2 H, t, J=7,8 Hz), 2,39-2,51 (2 H, m), 1,50-1,65 (2 H, m), 1,25-1,49 (7 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz).

Ejemplo 67: Síntesis del K-2050

3-bromobenzenotiol (525 mg, 2,78 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (325 mg, 2,36 mmol) y 1,7-dibromoheptano (0,47 ml, 2,75 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (182 mg, 1,32 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (210 mg, 1,39 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 260 mg (0,60 mmol) del compuesto K-2050 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 43%. RMN, 500 MHz, 7,41 (1 H, dd, J=2,0 Hz, J=2,0 Hz), 7,23-7,27 (2 H, m), 7,18-7,21 (1 H, m), 7,11 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,90-6,93 (2 H, m), 6,80 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=2,5 Hz), 3,82 (3 H, s), 3,77-3,80 (1 H, m), 2,88 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,42-2,54 (2 H, m), 1,58-1,64 (2 H, m), 1,50-1,55 (1 H, m), 1,35-1,45 (4 H, m), 1,42 (3 H, d, J=7,5 Hz), 1,21-1,29 (4 H, m), m/z=435, 437.

Ejemplo 68: Síntesis del K-2051

3-bromobenzenotiol (610 mg, 3,22 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (490 mg, 3,55 mmol) y 1,8-dibromooctano (0,59 ml, 3,20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (218 mg, 1,58 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (250 mg, 1,66 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 170 mg (0,38 mmol) del compuesto K-2051 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 24%. RMN, 500 MHz, 7,41-7,42 (1 H, m), 7,19-7,27 (3 H, m), 7,11 (1 H, dd, J=7,8 Hz, J=7,8 Hz), 6,90-6,92 (2 H, m), 6,79 (1 H, dd, J=7,8 Hz, J=2,0 Hz), 3,82 (3 H, s), 3,76-3,82 (1 H, m), 2,89 (2 H, t, J=7,8 Hz), 2,42-2,53 (2 H, m), 1,59-1,65 (2 H, m), 1,49 (1 H, m), 1,41 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,36-1,43 (4 H, m), 1,22-1,28 (6 H, m), m/z=449, 451.

Ejemplo 69: Síntesis del K-2052 (N-{5-[(4-fluorofenil)tio]pentil}-N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amina)

4-fluorobenzenotiol (460 mg, 3,60 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (500 mg, 3,62 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,50 ml, 3,67 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (210 mg, 1,52 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina (300 mg, 1,86 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 210 mg (0,57 mmol) del compuesto K-2052 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 31%. RMN, 500 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,87 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,62 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,41-7,50 (5 H, m), 7,29 (2 H, d, J=8,5 Hz), 4,61 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,82 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,56-2,57 (2 H, m), 2,37-2,43 (2 H, m), 1,40-1,59 (5 H, m), 1,46 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=367.

Ejemplo 70: Síntesis del K-2055

5 4-trifluorometilbencenotiol (408 mg, 2,29 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (330 mg, 2,39 mmol) y 1,3-dibromopropano (0,23 ml, 2,28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (172 mg, 1,25 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (210 mg, 1,39 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

10 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 122 mg (0,33 mmol) del compuesto K-2055 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 24%. RMN, 500 MHz, 7,44-7,50 (2 H, m), 7,32 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=8,5 Hz, J=8,5 Hz), 7,17-7,20 (1 H, m), 6,85-6,88 (2 H, m), 6,77-6,79 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,70-3,74 (1 H, m), 1,77-1,83 (2 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,25-1,26 (1 H, m), m/z=369.

#### Ejemplo 71: Síntesis del K-2056

20 4-trifluorometilbencenotiol (487 mg, 2,74 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (374 mg, 2,71 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,33 ml, 2,77 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (172 mg, 1,25 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (250 mg, 1,65 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

30 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 152 mg (0,40 mmol) del compuesto K-2056 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 24%. RMN, 500 MHz, 7,49 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,32 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,80 (1 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,92-2,95 (2 H, t, J=7,5 Hz), 1,55-1,73 (4 H, m), 1,47 (1 H, s), 1,33 (3 H, d, J=6,5 Hz), 2,50-2,55 (1 H, m), 2,42-2,47 (1 H, m), m/z=383.

#### Ejemplo 72: Síntesis del K-2057

40 4-trifluorometilbencenotiol (560 mg, 3,15 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (440 mg, 3,19 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,43 ml, 3,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (240 mg, 1,74 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (290 mg, 1,92 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

50 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 129 mg (0,32 mmol) del compuesto K-2057 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 17%. RMN, 500 MHz, 7,49 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,31 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,86-6,89 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,8 Hz), 2,94 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,40-2,51 (2 H, m), 1,63-1,68 (2 H, m), 1,42-1,51 (5 H, m), 14,34 (3 H, d, J=6,8 Hz), m/z=397.

#### Ejemplo 73: Síntesis del K-2058

60 4-trifluorometilbencenotiol (500 mg, 2,81 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (420 mg, 3,64 mmol) y 1,6-dibromohexano (0,43 ml, 2,79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (150 mg, 1,09 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (260 mg, 1,72 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 155 mg (0,38 mmol) del compuesto K-2058 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 22%. RMN, 500 MHz, 7,49 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,32 (2 H, d, J=7,0 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,87-6,89 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,94 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,39-2,52 (2 H, m), 1,63-1,69 (2 H, m), 1,39-1,50 (5 H, m), 1,29-1,34 (2 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=411.

#### Ejemplo 74: Síntesis del K-2059

4-trifluorometilbencenotiol (500 mg, 2,81 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (420 mg, 3,64 mmol) y 1,7-dibromoheptano (0,48 ml, 2,81 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (150 mg, 1,09 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (260 mg, 1,72 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 204 mg (0,48 mmol) del compuesto K-2059 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 28%. RMN, 500 MHz, 7,49 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,32 (2 H, d, J=6,5 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=6,0 Hz, J=6,0 Hz), 6,87-6,89 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,73 (1 H, q, J=6,0 Hz), 2,94 (2 H, t, J=6,5 Hz), 2,39-2,51 (2 H, m), 1,62-1,68 (2 H, m), 1,34-1,48 (9 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,0 Hz), m/z=425.

#### Ejemplo 75: Síntesis del K-2061

3-clorobencenotiol (460 mg, 3,18 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (440 mg, 3,19 mmol) y 1,3-dibromopropano (0,32 ml, 3,15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (210 mg, 1,52 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (300 mg, 1,99 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 272 mg (0,81 mmol) del compuesto K-2061 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 41%. RMN, 500 MHz, 7,11-7,27 (5 H, m), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,77-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,70 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,89-3,01 (2 H, m), 2,60-2,65 (1 H, m), 2,51-2,56 (1 H, m), 1,75-1,81 (2 H, m), 1,47 (1 H, s), 1,33 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=335.

#### Ejemplo 76: Síntesis del K-2066

2,5-diclorobencenotiol (575 mg, 3,21 mmol) se disolvió en acetonitrilo (11,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (440 mg, 3,19 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (0,26 ml, 3,12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (225 mg, 1,63 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (340 mg, 2,25 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 100 horas adicionales.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 182 mg (0,51 mmol) del compuesto K-2066 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 23%. RMN, 500 MHz, 7,21-7,30 (3 H, m), 7,19 (1 H, d, J=2,5 Hz), 6,88-6,89 (2 H, m), 6,77 (1 H, dd, J=8,5 Hz, J=2,5 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,76 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,04 (2 H, t, J=7,0 Hz), 2,72-2,83 (2 H, m), 1,66 (1 H, s), 1,36 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=355, 357.

## Ejemplo 77: Síntesis del K-2075

5 2-bromobenzenotiol (702 mg, 3,71 mmol) se disolvió en acetonitrilo (14,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (525 mg, 3,80 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,50 ml, 3,67 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (247 mg, 1,79 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina (0,30 ml, 1,86 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

10 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 200:1) para dar de ese modo 144 mg (0,34 mmol) del compuesto K-2075 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 18%. RMN, 500 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,87 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,64 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,74 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,45-7,53 (4 H, m), 7,13-7,25 (2 H, m), 6,99 (1 H, ddd, J=1,5 Hz, J=6,0 Hz, J=6,0 Hz), 4,62 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,89 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,52-2,63 (2 H, m), 1,66-1,71 (2 H, m), 1,45-1,59 (5 H, m), 1,49 (3 H, d, J=7,0 Hz), m/z=427.

20 Ejemplo 78: Síntesis del K-2076 (N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-N-(5-[[4-(trifluorometil)fenil]tio]pentil)amina)

25 4-trifluorometilbenzenotiol (510 mg, 2,861 mmol) se disolvió en acetonitrilo (12,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (400 mg, 2,89 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,39 ml, 2,86 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (200 mg, 1,45 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina (0,28 ml, 1,73 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

30 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 180:1) para dar de ese modo 53 mg (0,13 mmol) del compuesto K-2076 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 7%. RMN, 500 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,87 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,74 (1 H, d, J=6,5 Hz), 7,63 (1 H, d, J=6,5 Hz), 7,45-7,52 (5 H, m), 7,30 (2 H, d, J=8,0 Hz), 4,62 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,93 (2 H, t, J=6,5 Hz), 2,93 (2 H, t, J=7,0 Hz), 2,51-2,63 (2 H, m), 1,63-1,69 (2 H, m), 1,44-1,56 (5 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=417.

40 Ejemplo 79: Síntesis del K-2078

45 3,4-diclorobenzenotiol (469 mg, 2,62 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (400 mg, 2,89 mmol) y 1,3-dibromopropano (0,27 ml, 2,67 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (180 mg, 1,30 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (240 mg, 1,59 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

50 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 143 mg (0,39 mmol) del compuesto K-2078 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 25%. RMN, 500 MHz, 7,36 (1 H, d, J=1,5 Hz), 7,31 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,24 (1 H, dd, J=6,5 Hz, J=6,5 Hz), 7,10 (1 H, dd, J=8,5 Hz, J=1,5 Hz), 6,85-6,88 (2 H, m), 6,77-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,88-3,00 (2 H, m), 2,50-2,64 (2 H, m), 1,71-1,81 (2 H, m), 1,52 (1 H, s), 1,33 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=369, 371.

60 Ejemplo 80: Síntesis del K-2079

3,4-diclorobenzenotiol (556 mg, 3,11 mmol) se disolvió en acetonitrilo (12,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (412 mg, 2,99 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,37 ml, 3,10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (242 mg, 1,75 mmol) y (R)-(+)-3-

metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (280 mg, 1,85 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

5 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 156 mg (0,41 mmol) del compuesto K-2079 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 22%. RMN, 500 MHz, 7,34 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,31 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=7,5 Hz, J=7,5 Hz), 7,10 (1 H, dd, J=8,5 Hz, J=2,5 Hz), 6,87 (1 H, d, J=7,5 Hz), 6,86 (1 H, s), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,87 (2 H, t, J=7,0 Hz), 2,41-2,54 (2 H, m), 1,53-1,68 (4 H, m), 1,46 (1 H, s), 1,33 (3 H, d, J=7,0 Hz), m/z=383, 385.

15 Ejemplo 81: Síntesis del K-2080

3, 4-diclorobencenotiol (515 mg, 2,88 mmol) se disolvió en acetonitrilo (11,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (410 mg, 2,97 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,39 ml, 2,86 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (230 mg, 1,66 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (260 mg, 1,72 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

25 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 250 mg (0,63 mmol) del compuesto K-2080 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 37%. RMN, 500 MHz, 7,34 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,31 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,22-7,25 (1 H, m), 7,09 (1 H, dd, J=2,5 Hz, J=8,5 Hz), 6,88 (1 H, d, J=8,5 Hz), 6,87 (1 H, s), 6,78 (1 H, dd, J=8,5 Hz, J=2,5 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,87 (2 H, t, J=8,0 Hz), 2,39-2,52 (2 H, m), 1,59-1,64 (2 H, m), 1,38-1,51 (5 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=395, 397.

Ejemplo 82: Síntesis del K-2082

35 3,4-diclorobencenotiol (720 mg, 4,02 mmol) se disolvió en acetonitrilo (15,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (550 mg, 3,98 mmol) y 1,7-dibromoheptano (0,64 ml, 3,75 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (230 mg, 1,66 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (360 mg, 2,38 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

45 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 253 mg (0,59 mmol) del compuesto K-2082 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 25%. RMN, 500 MHz, 7,35 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,31 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,22-7,25 (1 H, m), 7,10 (1 H, dd, J=8,5 Hz, J=2,5 Hz), 6,88-6,90 (1 H, m), 6,90 (1 H, s), 6,78 (1 H, dd, J=2,5 Hz, J=8,5 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,75 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,87 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,40-2,52 (2 H, m), 1,58-1,64 (2 H, m), 1,48 (1 H, s), 1,34-1,64 (2 H, m), 1,37 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,24-1,33 (4 H, m), m/z=425, 427.

Ejemplo 83: Síntesis del K-2084

55 2,6-diclorobencenotiol (540 mg, 3,02 mmol) se disolvió en acetonitrilo (11,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (420 mg, 3,04 mmol) y 1,3-dibromopropano (0,31 ml, 3,05 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (234 mg, 1,69 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (230 mg, 1,52 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

60 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 182 mg (0,49 mmol) del compuesto K-2084 en forma de

un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 32%. RMN, 500 MHz, 7,6 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,22 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,16 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,86 (1 H, d, J=8,0 Hz), 6,85 (1 H, s), 6,76-6,78 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,70 (1 H, q, J=6,0 Hz), 2,89-2,98 (2 H, m), 2,52-2,64 (2 H, m), 1,65-1,71 (2 H, m), 1,46 (1 H, s), 1,32 (3 H, d, J=6,0 Hz), m/z=369, 371.

5

Ejemplo 84: Síntesis del K-2085

2,6-diclorobencenotiol (500 mg, 2,79 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (400 mg, 2,90 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,33 ml, 2,76 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (230 mg, 1,65 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina (250 mg, 1,65 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales.

10

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 293 mg (0,76 mmol) del compuesto K-2085 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 46%. RMN, 500 MHz, 7,36 (2 H, d, J=7,5 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=7,5 Hz, J=7,5 Hz), 7,16 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,85-6,87 (1 H, m), 6,86 (1 H, s), 6,76-6,78 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,70 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,89 (2 H, t, J=7,0 Hz), 2,38-2,51 (2 H, m), 1,51-1,63 (4 H, m), 1,49 (1 H, s), 1,32 (3 H, d, J=6,5 Hz).

20

Ejemplo 85: Síntesis del K-2087 (N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-N-(4-[[3-(trifluorometil)fenil]tio]butil)amina)

3-trifluorometilbencenotiol (670 mg, 3,76 mmol) se disolvió en acetonitrilo (14,0 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (516 mg, 3,73 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,45 ml, 3,77 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó con enfriamiento por hielo durante 2 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (300 mg, 2,17 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (0,30 ml, 1,86 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 12 horas adicionales.

30

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 150:1) para dar de ese modo 298 mg (0,74 mmol) del compuesto K-2087 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 40%. RMN, 500 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,86-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,45-7,52 (4 H, m), 7,41-7,43 (1 H, m), 7,33-7,39 (2 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,92 (2 H, d, J=7,0 Hz), 2,60-2,65 (1 H, m), 2,52-2,57 (1 H, m), 1,63-1,72 (4 H, m), 4,54 (1 H, s), 1,48 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=403.

35

40

Ejemplo 86: Síntesis del K-2117 ((R)-N-(1-(1'-naftil)etil)-2-(2',5'-diclorofenil-tio) etilamina)

45

2,5-diclorobencenotiol (5,10 g, 28,5 mmol) se disolvió en acetonitrilo (30 ml) y, a continuación, a ello se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (4,20 g, 30,4 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (2,45 ml, 29,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó con enfriamiento por hielo durante 2 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron carbonato de potasio (4,0 g, 28,9 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (3,70 ml, 22,9 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 120 horas adicionales.

50

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente. Después de verter agua sobre la misma, la mezcla se sometió a extracción separativa con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 200:1) para dar de ese modo 5,70 g (15,2 mmol) del compuesto K-2117 en forma de un jarabe de color amarillo pálido con un rendimiento del 66%. RMN, 500 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,85-7,87 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,65 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,44-7,52 (4 H, m), 7,26 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,20 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,05 (1 H, dd, J=2,5 Hz, J=8,5 Hz), 4,65 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,09 (2 H, m), 2,82-2,91 (2 H, m), 1,68 (1 H, s), 1,51 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=375, 377.

55

60

Ejemplo 87: Síntesis de hidrocioruro del K-2117

El compuesto K-2117 (7,01 g, 18,6 mmol) se disolvió en una solución al 30% de ácido hidroclicórico/metanol (HCl/MeOH) (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos.

- 5 Después de la finalización de la reacción, el sistema de reacción se concentró in situ a presión reducida para eliminar de ese modo completamente la solución de ácido hidroclicórico-metanol. El residuo se filtró a través de un embudo de Kiriya y los cristales resultantes se lavaron con hexano. Así, se obtuvieron 5,87 g (14,2 mmol) de hidroclicórico del K-2117 en forma de unos cristales blancos con un rendimiento del 76%.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), m/z=375, 377, 10,97 (1 H, bs), 10,30 (1 H, bs), 8,18 (1 H, d, J=7,32 Hz), 7,88-7,97 (3 H, m), 7,53-7,66 (3 H, m), 7,31 (1 H, d, J=2,4 Hz), 7,14 (1 H, d, J=8,56 Hz), 7,01 (1 H, dd, J=1,36 Hz, J=8,56 Hz), 5,23-5,27 (1 H, m), 3,55-3,61 (2 H, m), 2,95-3,10 (2 H, m), 2,04 (3 H, d, J=6,60 Hz).

Ejemplo 88: Síntesis del K-2177 de ref.

- 15 Dibencilamina (1,0 g, 0,51 mmol) y trietilamina (0,85 ml, 0,61 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (0,505 g, 0,56 mmol, 1,1 mol ec.) con enfriamiento por hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

- 20 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después del secado sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Los cristales así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo-metanol) para dar de ese modo unos prismas incoloros (1,085 g, 85,0%).

- 25 El compuesto así obtenido (50 mg, 0,20 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (41,0 mg, 0,24 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvió en cloroformo-metanol (2 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 semana.

- 30 Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo-metanol) para dar de ese modo 50,9 mg del K-2177 en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 60,5%.

- MS m/z: 422 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,53 (3 H, d, J=6,7 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,60-2,70 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,86-2,96 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,42 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,62 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,69 (1 H, q, J=6,7 Hz, CH), 7,13 (2 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,21 (2 H, d, J=6,7 Hz, Ar-H), 7,27-7,36 (6 H, m, Ar-H), 7,45-7,50 (3 H, m, Ar-H), 7,70 (1 H, d, J=6,7 Hz, Ar-H), 7,74 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,86 (1 H, dd, J=1,8, 6,7 Hz, Ar-H), 8,16 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H).

- 35 Ejemplo 89: Síntesis del K-2246 (N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-N-(4-[[4-(trifluorometil)fenil]tio]butil)amina)

- 40 960 mg (5,39 mmol) 4-trifluorometiltiofenol se disolvieron en 8 ml de acetonitrilo. Posteriormente, a ello se añadieron 802 mg (5,80 mmol) de carbonato de potasio y 0,65 ml (5,44 mmol) de 1,4-dibromobutano a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, a ello se añadieron 5 ml de acetonitrilo, 693 mg (5,01 mmol) de carbonato de potasio y 0,49 ml (2,96 mmol) de (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se agitó a 85°C durante 12 horas.

- 45 Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente y a la misma se vertió agua. A continuación, ésta se sometió a extracción separativa con cloroformo y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio. Además, la capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (80 g, cloroformo/metanol = 200/1) para dar de ese modo 210 mg (0,52 mmol, 17,6%) del K-2246 en forma de un jarabe transparente de color amarillo pálido.

- 55 Posteriormente, el K-2246 así obtenido se disolvió en una solución al 10% de ácido hidroclicórico en metanol, se agitó durante 5 minutos y, a continuación, se concentró como tal a presión reducida. Los cristales así formados se lavaron con éter dietílico para dar de ese modo 104 mg (0,24 mmol, 8,1%) de hidroclicórico del K-2246 en forma de unos cristales blancos.

- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) 10,6 (1 H, bs), 10,1 (1 H, bs), 8,24 (1 H, d, J=7,08 Hz), 7,99 (1 H, d, J=8,52 Hz), 7,90-7,96 (2 H, m), 7,55-7,67 (3 H, m), 7,39-7,41 (2 H, m), 7,17-7,19 (2 H, m), 5,17-5,24 (1 H, m), 2,34-2,73 (4 H, m), 2,11-2,18 (2 H, m), 2,06 (3 H, d, J=6,60 Hz), 1,57-1,62 (4 H, m), m/z=403.

- 60 Ejemplo 90: Síntesis del K-2076

- 65 En 10 ml de acetonitrilo se disolvieron 1,040 g (5,83 mmol) de 4-trifluorometiltiofenol. Posteriormente, a ello se añadieron 1,024 g (7,40 mmol) de carbonato de potasio y 0,80 ml (5,87 mmol) de 1,5 dibromopentano a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, a ello se añadieron 8 ml de acetonitrilo, 853 mg (6,17 mmol) de carbonato de potasio y 0,60

ml (3,63 mmol) de (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se agitó a 85°C durante 12 horas.

5 Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente y a la misma se vertió agua. A continuación, ésta se sometió a extracción separativa con cloroformo y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio. Además, la capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (100 g, cloroformo/metanol = 200/1) para dar de ese modo 240 mg (0,57 mmol, 17,7%) del K-2076 un jarabe transparente de color amarillo pálido.

10 Posteriormente, el K-2076 así obtenido se disolvió en una solución al 10% de ácido hidrocórico en metanol, se agitó durante 5 minutos y, a continuación, se concentró como tal a presión reducida. Los cristales así formados se lavaron con éter dietílico para dar de ese modo 115 mg (0,25 mmol, 6,9%) de hidrocloruro del K-2076 en forma de unos cristales blancos.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), 10,55 (1 H, bs), 10,01 (1 H, bs), 8,24 (1 H, d, J=7,08 Hz), 7,89-7,99 (3 H, m), 7,52-7,66 (3 H, m), 7,44 (2 H, d, J=8,32 Hz), 7,23 (2 H, d, J=8,32 Hz), 5,19 (1 H, bs), 2,82 (2 H, t, J=7,08 Hz), 2,74 (2 H, bs), 2,04 (3 H, d, J=6,36 Hz), 1,96-2,04 (2 H, m), 1,50-1,57 (2 H, m), 1,30-1,38 (2 H, m), m/z=417.

20 Ejemplo de ref. 91: Síntesis del K-2243 (N1,N1-di(4-clorobencil)-3-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}-propanamida) de ref.

25 A 500 mg (3,56 mmol) de p-clorobenzaldehído y 503,6 mg (3,56 mmol, 1,0 mol ec.) de p-clorobencilamina se añadieron 1,26 ml (4,27 mmol, 1,2 mol ec.) de tetraisopropóxido de titanio y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en metanol y a ello se añadieron 538,7 mg (14,24 mmol, 4,0 mol ec.) de hidruro de boro y sodio. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas.

30 Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. En el residuo se vertieron acetato de etilo y agua, y se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y, a continuación, el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo) para dar de ese modo 819 mg (86,6%) del compuesto 124 en forma de un aceite incoloro.

35 MS m/z: 266. RMN <sup>1</sup>H, δ: 3,74 (4 H, d, J=2,7, CH<sub>2</sub>x2); 7,24-7,30 (8 H, m, Ar-H).

40 500 mg (1,88 mmol) del compuesto 124 anteriormente mencionado y 0,31 ml (2,26 mmol, 1,2 mol ec.) de trietilamina se disolvieron en cloroformo y a ello se añadieron 187,1 mg (2,07 mmol, 1,1 mol ec.) de cloruro de acrilóilo con enfriamiento por hielo. La mezcla obtenida se agitó, a continuación, a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, cloroformo) para dar de ese modo 570,3 mg (94,4%) del compuesto 125 en forma de un aceite incoloro.

45 MS m/z: 320. RMN <sup>1</sup>H δ: 4,47 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,59 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 5,77 (1 H, dd, J=2,7, 9,8 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,52 (1 H, d, J=2,7 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,54 (1 H, d, J=9,8 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 7,08 (2 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,18 (2 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,29 (2 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,33 (2 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H).

50 100 mg (0,31 mmol) del compuesto 125 anteriormente mencionado y 64,2 mg (0,38 mmol, 1,2 mol ec.) de (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, cloroformo) para dar de ese modo 106,6 mg (69,5%) del K-2243 de ref. en forma de un aceite incoloro.

55 MS m/z: 491. RMN <sup>1</sup>H δ: 1,51 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,60 (2 H, t, J=6,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,84-2,96 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,35 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,53 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,66 (1 H, q, J=6,6 Hz, CH), 7,03 (2 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,12 (2 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,27 (2 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,30 (2 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,47 (1 H, t, J=5,1 Hz, Ar-H), 7,48 (1 H, t, J=5,1 Hz, Ar-H), 7,49 (1 H, t, J=5,1 Hz, Ar-H), 7,67 (1 H, d, J=5,1 Hz, Ar-H), 7,74 (1 H, d, J=5,1 Hz, Ar-H), 7,87 (1 H, d, J=7,5 Hz, Ar-H), 7,16 (1 H, d, J=7,5 Hz, Ar-H).

60 Ejemplo de ref. 92: Síntesis del K-2257 (N1,N1-di[4-(trifluorometoxi)bencil]-3-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}-propanamida) de ref.

65 A 500 mg (2,62 mmol) de p-(trifluorometoxi)bencilamina y 497,3 mg (2,62 mmol, 1,0 mol ec.) de p-(trifluorometoxi)-benzaldehído se añadieron 0,926 ml (3,14 mmol, 1,2 mol ec.) de tetraisopropóxido de titanio y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se

disolvió en metanol y a ello se añadieron 396,5 mg (10,48 mmol, 4,0 mol ec.) de hidruro de boro y sodio. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Sobre el residuo se vertieron acetato de etilo y agua, y se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y, a continuación, el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida el aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo) para dar de ese modo 835,2 mg (87,5%) del compuesto 126 en forma de un aceite incoloro.

MS m/z: 365. RMN <sup>1</sup>H. δ: 3,80 (4 H, s, CH<sub>2</sub>x2), 7,17 (4 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,36 (4 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H).

500 mg (1,37 mmol) del compuesto 126 anteriormente mencionado y 0,23 ml (1,64 mmol, 1,2 mol ec.) de trietilamina se disolvieron en cloroformo y a ello se añadieron 136,3 mg (1,51 mmol, 1,1 mol ec.) de cloruro de acrilóilo con enfriamiento por hielo. La mezcla obtenida se agitó, a continuación, a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida el aceite obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, cloroformo) para dar de ese modo 519,3 mg (90,5%) del compuesto 127 en forma de un aceite incoloro.

MS m/z: 419. RMN <sup>1</sup>H. δ: 4,53 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,64 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 5,79 (1 H, dd, J=2,7, 9,5 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,53 (1 H, d, J=2,7 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,56 (1 H, d, J=9,5 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 7,15-7,31 (8 H, m, Ar-H).

450 mg (1,07 mmol) del compuesto 127 anteriormente mencionado y 220,7 mg (1,29 mmol, 1,2 mol ec.) de (R)-(+)-(1-naftil) etilamina se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, cloroformo) para dar de ese modo 363 mg (57,3%) del K-2257 en forma de un aceite incoloro.

MS m/z: 590. RMN <sup>1</sup>H δ: 1,50 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,60 (2 H, t, J=5,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,84-2,97 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,41 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,57 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 6,65 (1 H, q, J=6,6 Hz, CH), 7,12-7,29 (8 H, m, Ar-H), 7,44-7,51 (3 H, m, Ar-H), 7,66 (1 H, d, J=6,8 Hz, Ar-H), 7,73 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,86 (1 H, dd, J=2,4, 7,1 Hz, Ar-H), 8,17 (1 H, d, J=7,1 Hz, Ar-H).

Ejemplo de ref. 93: Síntesis del K-2259 (N1,N1-di[4-(trifluorometil)bencil]-3-[[1(R)-1-(1-naftil)etil]amino]-propanamida) de ref.

A 500 mg (2,85 mmol) de p-(trifluorometil)bencilamina y 497,1 mg (2,85 mmol, 1,0 mol ec.) de p-(trifluorometil)benzaldehído se añadieron 1,01 ml (3,43 mmol, 1,2 mol ec.) de tetraisopropóxido de titanio y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en metanol y a ello se añadieron 431,3 mg (11,4 mmol, 4,0 mol ec.) de hidruro de boro y sodio. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Sobre el residuo se vertieron acetato de etilo y agua, y se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y, a continuación, el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo) para dar de ese modo 458,7 mg (48,3%) del compuesto 128 en forma de un aceite incoloro.

MS m/z: 333. RMN <sup>1</sup>H. δ: 3,86 (4 H, s, CH<sub>2</sub>x2), 7,47 (4 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,59 (4 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H).

450 mg (1,35 mmol) de la mencionada 128 compuesto y 0,23 ml (1,62 mmol, 1,2 mol ec.) de trietilamina se disolvieron en cloroformo y a ello se añadieron 134,4 mg (1,48 mmol, 1,1 mol ec.) de cloruro de acrilóilo con enfriamiento por hielo. La mezcla obtenida se agitó, a continuación, a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida el aceite obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, cloroformo) para dar de ese modo 519,3 mg (99,3%) del compuesto 129 en forma de un aceite incoloro.

MS m/z: 387. RMN <sup>1</sup>H. δ: 4,59 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,70 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 5,80 (1 H, dd, J=3,7, 8,8 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,54 (1 H, d, J=3,7 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,56 (1 H, d, J=8,8 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 7,23-7,64 (8 H, m, Ar-H).

800 mg (2,06 mmol) del compuesto 129 anteriormente mencionado y 424,0 mg (2,48 mmol, 1,2 mol ec.) de (R)-(+)-(1-naftil) etilamina se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, cloroformo) para dar de ese modo 580,7 mg (50,3%) del K-2259 de ref. en forma de un aceite incoloro.

MS m/z: 558. RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,51 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,60 (2 H, t, J=6,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,85-2,98 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,47 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,64 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,65 (1 H, q, J=6,6 Hz, CH), 7,23 (2 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,31 (2 H, d, J=8,3 Hz, Ar-

H), 7,44-7,51 (3 H, m, Ar-H), 7,55 (2 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,59 (2 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,66 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,74 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,87 (1 H, dd, J=2,4, 8,1 Hz, Ar-H), 8,18 (1 H, dd, J=2,4, 8,1 Hz, Ar-H).

5 Ejemplo de ref. 94: Síntesis del K-2247 (N1-bencil-N1-(4-clorobencil)-3-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}-propanamida) de ref.

10 A 4-clorobenzaldehído (500 mg, 3,56 mmol) y bencilamina (381,2 mg, 3,56 mmol, 1,0 mol ec.) se añadió tetraisopropóxido de titanio (1,26 ml, 4,27 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en etanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (538,7 mg, 14,24 mmol, 4,0 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 201 (572,6 mg, 69,5%). MS m/z: 231.

20 El compuesto de dibencilamina 201 (300 mg, 1,29 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,55 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (128,9 mg, 1,42 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 202 (372,1 mg, 100,0%). MS m/z: 285.

30 El compuesto cetónico conjugado 202 (100,3 mg, 0,35 mmol, 1,2 mol ec.) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (50 mg, 0,29 mmol) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2247 (64,5 mg, 40,2%).  
MS m/z: 456. RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,53 (3 H, d, J=6,7 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,60-2,67 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,86-2,95 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,39 (2 H, d, J=18,3 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,58 (2 H, d, J=13,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,69 (1 H, q, J=6,7 Hz, CH), 7,04 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,12 (1 H, d, J=6,7 Hz, Ar-H), 7,15 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,20 (1 H, d, J=6,7 Hz, Ar-H), 7,28-7,36 (5 H, m, Ar-H), 7,46-7,51 (3 H, m, Ar-H), 7,69 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,75 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,87 (1 H, dd, J=1,8, 7,9 Hz, Ar-H), 8,17 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H).

Ejemplo de ref. 95: Síntesis del K-2248 de ref.

40 A 2-naftaldehído (500 mg, 3,20 mmol) y bencilamina (343,1 mg, 3,20 mmol, 1,0 mol ec.) se añadió tetraisopropóxido de titanio (1,13 ml, 3,84 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en etanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (484,2 mg, 12,8 mmol, 4,0 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 203 (769,1 mg, 97,1%). MS m/z: 247.

55 El compuesto de dibencilamina 203 (500 mg, 2,02 mmol) y trietilamina (0,34 ml, 2,43 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (201,3 mg, 2,22 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 204 (579,7 mg, 95,0%). MS m/z: 301.

60 El compuesto cetónico conjugado 204 (105,8 mg, 0,35 mmol, 1,2 mol ec.) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (50 mg, 0,29 mmol) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2248 (69,8 mg, 42,0%).

MS m/z: 472. RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,52 (3 H, dd, J=6,7, 8,5 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,66-2,69 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,89-3,00 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,51 (2 H, d, J=65,3 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,67 (1 H, q, J=36,7 Hz, CH), 4,75 (2 H, d, J=48,2 Hz; CH<sub>2</sub>), 7,16 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,22-7,39 (5 H, m, Ar-H), 7,43-7,52 (5 H, m, Ar-H), 7,58 (1 H, d, J=25,6 Hz, Ar-H), 7,68-7,88 (6 H, m, Ar-H), 8,17 (1 H, dd, J=7,9, 21,4 Hz, Ar-H).

5

Ejemplo de ref. 96: Síntesis del K-2249 de ref.

10 A 2-clorobenzaldehído (500 mg, 3,56 mmol) y bencilamina (381,2 mg, 3,56 mmol, 1,0 mol ec.) se añadió tetraisopropóxido de titanio (1,26 ml, 4,17 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en etanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (538,7 mg, 14,24 mmol, 4,0 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 205 (427,7 mg, 51,9%). MS m/z: 231.

15

20 El compuesto de dibencilamina 205 (300 mg, 1,29 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,55 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (128,9 mg, 1,42 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 206 (358,8 mg, 96,8%). MS m/z: 285.

25

30 El compuesto cetónico conjugado 206 (100,3 mg, 0,35 mmol, 1,2 mol ec.) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (50 mg, 0,29 mmol) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2249 (67,8 mg, 50,8%).

30

35 MS m/z: 456. RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,53 (3 H, dd, J=6,7, 4,3 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,51-2,74 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,85-2,98 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,50 (2 H, d, J=9,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,64 (1 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,66-4,70 (1 H, m, CH), 4,78 (1 H, s, CH<sub>2</sub>), 7,15 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,19-7,39 (8 H, m, Ar-H), 7,45-7,51 (3 H, m, Ar-H), 7,70 (1 H, t, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,74 (1 H, dd, J=3,7, 7,9 Hz, Ar-H), 7,87 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 8,17 (1 H, t, J=7,3 Hz, Ar-H).

35

Ejemplo de ref. 97: Síntesis del K-2250 de ref. (N-1-bencil-N1-(3,4-diclorobencil)-3-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-amino}-propanamida)

40

45 A benzaldehído (300 mg, 2,83 mmol) y 3,4-diclorobencilamina (497,7 mg, 2,83 mmol, 1,0 mol ec.) se añadió tetraisopropóxido de titanio (1,00 ml, 3,39 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en etanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (428,2 mg, 11,32 mmol, 4,0 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 207 (568 mg, 75,5%). MS m/z: 266.

50

55 El compuesto de dibencilamina 207 (300 mg, 1,13 mmol) y trietilamina (0,189 ml, 1,35 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (112,3 mg, 1,24 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 208 (358,3 mg, 99,3%). MS m/z: 320.

55

60 El compuesto cetónico conjugado 208 (100 mg, 0,31 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (64,2 mg, 0,38 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2250 (96,5 mg, 62,9%).

60

MS m/z: 491. RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,51 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,49-2,68 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,82-2,96 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,38 (2 H, d, J=32,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,54 (1 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,67 (1 H, d, J=42,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,66 (1 H, q, J=6,6 Hz, CH), 7,11 (1 H, d, J=6,6 Hz, Ar-H), 7,19 (1 H, d, J=6,8 Hz, Ar-H), 7,21-7,41 (6 H, m, Ar-H), 7,43-7,51 (3 H, m, Ar-H), 7,67 (1 H, dd, J=2,0, 7,1 Hz, Ar-H), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,86 (1 H, dd, J=2,2, 8,1 Hz, Ar-H), 8,16 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H).

5

Ejemplo de ref. 98: Síntesis del K-2251 de ref.

10 A benzaldehído (300 mg, 2,83 mmol) y 2,4-diclorobencilamina (497,7 mg, 2,83 mmol, 1,0 mol ec.) se añadió tetraisopropóxido de titanio (1,00 ml, 3,39 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en etanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (428,2 mg, 11,32 mmol, 4,0 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 209 (469 mg, 62,4%). MS m/z: 266.

15

20 El compuesto de dibencilamina 209 (300 mg, 1,13 mmol) y trietilamina (0,189 ml, 1,35 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (112,3 mg, 1,24 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 210 (311,6 mg, 86,3%). MS m/z: 320.

25

30 El compuesto cetónico conjugado 210 (100 mg, 0,31 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (64,2 mg, 0,38 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2251 (126,7 mg, 82,6%).

30

35 MS m/z: 491. RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,51 (3 H, dd, J=2,5, 6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,51-2,53 (1 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,64-2,68 (1 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,84-2,96 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,46 (2 H, d, J=13,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,60 (1 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,65-4,68 (1 H, m, CH), 4,69 (1 H, s, CH<sub>2</sub>), 7,13 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,17-7,39 (7 H, m, Ar-H), 7,44-7,50 (3 H, m, Ar-H), 7,67 (1 H, t, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,73 (1 H, dd, J=3,7, 7,9 Hz, Ar-H), 7,86 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 8,16 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H).

35

Ejemplo de ref. 99: Síntesis del K-2252 de ref.

40 A benzaldehído (500 mg, 4,71 mmol) y 3-clorobencilamina (667,2 mg, 4,71 mmol, 1,0 mol ec.) se añadió tetraisopropóxido de titanio (1,67 ml, 5,65 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en etanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (712,7 mg, 18,84 mmol, 4,0 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 211 (930,5 mg, 85,2%). MS m/z: 231.

45

50

55 El compuesto de dibencilamina 211 (500 mg, 2,16 mmol) y trietilamina (0,36 ml, 2,59 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (214,8 mg, 2,37 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 212 (308,5 mg, 50,0%). MS m/z: 285.

55

60 El compuesto cetónico conjugado 212 (100 mg, 0,35 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (71,8 mg, 0,42 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2252 (85,0 mg, 53,2%).

60

MS m/z: 456. RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,50 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,61 (2 H, dt, J=6,1, 21,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,82-2,96 (2 H, m, CH), 4,40 (2 H, d, J=19,3 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,60 (2 H, d, J=13,7 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,66 (1 H, q, J=6,6 Hz, CH), 7,13 (2 H, d, J=7,1 Hz, Ar-H), 7,20-7,37 (7 H, m, Ar-H), 7,43-7,51 (3 H, m, Ar-H), 7,68 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,73 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,86 (1 H, dd, J=2,2, 7,3 Hz, Ar-H), 8,17 (1 H, d, J=7,6 Hz, Ar-H).

5

Ejemplo de ref. 100: Síntesis del K-2253 de ref.

10 A 3-clorobenzaldehído (500 mg, 3,56 mmol) y 3-clorobencilamina (503,7 mg, 3,56 mmol, 1,0 mol ec.) se añadió tetraisopropóxido de titanio (1,26 ml, 4,27 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en etanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (538,7 mg, 14,24 mmol, 4,0 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 213 (756,5 mg, 80,3%). MS m/z: 266.

15

20 El compuesto de dibencilamina 213 (500 mg, 1,88 mmol) y trietilamina (0,31 ml, 2,26 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (187,1 g, 2,07 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 214 (595,3 mg, 98,8%). MS m/z: 320.

25

30 El compuesto cetónico conjugado 214 (100 mg, 0,31 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (64,2 mg, 0,38 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2253 (96,5 mg, 62,9%).

30

35 MS m/z: 491. RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,51 (3 H, d, J=6,1 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,58 (2 H, t, J=6,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,85-2,97 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,38 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,57 (2 H, d, J=3,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,65 (1 H, q, J=6,1 Hz, CH), 6,99 (1 H, d, J=5,5 Hz, Ar-H), 7,08 (1 H, d, J=6,1 Hz, Ar-H), 7,11 (1 H, s, Ar-H), 7,20 (1 H, s, Ar-H), 7,23-7,27 (4 H, m, Ar-H), 7,44-7,49 (3 H, m, Ar-H), 7,67 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,72 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 7,85 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H), 8,18 (1 H, d, J=7,9 Hz, Ar-H).

35

Ejemplo de ref. 101: Síntesis del K-2254 de ref.

40 A 2-clorobenzaldehído (500 mg, 3,56 mmol) y 2-clorobencilamina (503,6 mg, 3,56 mmol, 1,0 mol ec.) añadió tetraisopropóxido de titanio (1,25 ml, 4,27 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en etanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (538,7 mg, 14,2 mmol, 4,0 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 215 (632,6 mg, 66,9%). MS m/z: 266.

45

50

55 El compuesto de dibencilamina 215 (400 mg, 1,50 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,80 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (149,7 g, 1,65 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 216 (391,7 mg, 81,2%). MS m/z: 320.

55

60 El compuesto cetónico conjugado 216 (100 mg, 0,31 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (64,2 mg, 0,38 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2254 (72,7 mg, 47,4%).

60

MS m/z: 491. RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,53-2,60 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,83-2,93 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,57 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,64 (1 H, q, J=6,6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,77 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 7,13-7,38 (3 H, m, Ar-H), 7,44-7,51 (3 H, m, Ar-H), 7,66 (1 H, d, J=6,6 Hz, Ar-H), 7,72 (1 H, d, J=3,1 Hz, Ar-H), 7,85 (1 H, dd, J=2,4, 7,1 Hz, Ar-H), 8,14 (1 H, dd, J=2,2, 7,1 Hz, Ar-H).

5

Ejemplo de ref. 102: Síntesis del K-2256 de ref.

10 A 4-fluorobenzaldehído (484,2 mg, 3,90 mmol) y 4-fluorobencilamina (500 mg, 3,90 mmol, 1,0 mol ec.) se añadió tetraisopropóxido de titanio (1,38 ml, 4,68 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en etanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (590,1 mg, 15,6 mmol, 4,0 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 217 (783,2 mg, 84,0%). MS m/z: 233.

15

20 El compuesto de dibencilamina 217 (500 mg, 2,15 mmol) y trietilamina (0,36 ml, 2,58 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (213,6 g, 2,36 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 218 (572,6 mg, 86,8%). MS m/z: 287.

25

30 El compuesto cetónico conjugado 218 (800 mg, 1,63 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (33,7 mg, 1,95 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2256 (375,1 mg, 48,2%).

30

35 MS m/z: 458. RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,50 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,60 (2 H, t, J=6,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,84-2,96 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,36 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,54 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,66 (1 H, q, J=6,6 Hz, CH), 6,95-7,09 (6 H, m, Ar-H), 7,16 (1 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,17 (1 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,51-7,43 (3 H, m, Ar-H), 7,67 (1 H, d, J=6,6 Hz, Ar-H), 7,73 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,87 (1 H, dd, J=2,4, Hz 7,0Ar-H), 8,17 (1 H, dd, J=2,0, 7,3 Hz, Ar-H).

35

Ejemplo de ref. 103: Síntesis del K-2261 de ref.

40 A 3-clorobenzaldehído (992,7 mg, 7,06 mmol) y 4-clorobencilamina (1 g, 7,06 mmol, 1,0 mol ec.) se añadió tetraisopropóxido de titanio (2,5 ml, 8,47 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en etanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (1,0683 g, 28,4 mmol, 4,0 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 219 (1,5847 g, 84,4%). MS m/z: 266.

45

50

55 El compuesto de dibencilamina 219 (1,3 g, 4,89 mmol) y trietilamina (0,82 ml, 5,86 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (486,6 mg, 5,38 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 220 (1,2967 g, 82,7%). MS m/z: 320.

55

60 El compuesto cetónico conjugado 220 (1 g, 3,13 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (642,2 mg, 3,75 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2261 (624,8 mg, 40,7%).

60

MS m/z: 491. RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,50 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,54-2,63 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,82-2,96 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,36 (2 H, d, J=4,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,55 (2 H, d, J=2,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,65 (1 H, q, J=6,6 Hz, CH), 7,04 (2 H, d, J=8,6 Hz, Ar-H), 7,13 (2 H, d, J=8,6 Hz, Ar-H), 7,18-7,31 (4 H, m, Ar-H), 7,51-7,44 (3 H, m, Ar-H), 7,67 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,73 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,85 (1 H, dd, J=2,2 Hz, J=7,3 Hz, Ar-H), 8,16 (1 H, d, J=7,6 Hz, Ar-H).

5 Ejemplo de ref. 104: Síntesis del K-2262 (N1-(2-clorobencil)-N1-(4-clorobencil)-3-[(1R)-1-(1-naftil) etil]amino)-propanamida) de ref.

10 A 2-clorobenzaldehído (992,7 mg, 7,06 mmol) y 4-clorobencilamina (1 g, 7,06 mmol, 1,0 mol ec.) se añadió tetraisopropóxido de titanio (2,5 ml, 8,47 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en etanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (1,0683 g, 28,4 mmol, 4,0 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 221 (673,6 mg, 40%). MS m/z: 266.

20 El compuesto de dibencilamina 221 (600 mg, 2,26 mmol) y trietilamina (0,38 ml, 2,71 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (224,6 mg, 2,48 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 222 (684,2 mg, 94,8%). MS m/z: 320.

25 El compuesto cetónico conjugado 222 (500 mg, 1,56 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (321,1 mg, 1,88 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana.

30 Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2262 (552,4 mg, 72,0%).

35 MS m/z: 491. RMN <sup>1</sup>H. δ: 1,56 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,51-2,72 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,83-2,98 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,43 (1 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,48 (1 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,56 (1 H, d, J=4,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,68-4,72 (1 H, m, CH), 4,73 (1 H, d, J=5,6 Hz, CH<sub>2</sub>), 7,05 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,15 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,20-7,39 (6 H, m, Ar-H), 7,45-7,52 (3 H, m, Ar-H), 7,68 (1 H, d, J=6,3 Hz, Ar-H), 7,75 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,87 (1 H, d, J=7,1 Hz, Ar-H), 8,14 (1 H, d, J=6,6 Hz, Ar-H).

40 Ejemplo de ref. 105: Síntesis del K-2264 (N-1-(3,4-diclorobencil)-N-1-[(4-trifluorometil)bencil]-3-[(1R)-1-(1-naftil)]-etil]amino) propanamida) de ref.

45 A 3,4-diclorobenzaldehído (1 g, 5,71 mmol) y 4-trifluorometilbencilamina (1 g, 5,71 mmol, 1,0 mol ec.) se añadió tetraisopropóxido de titanio (2,02 ml, 6,86 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en etanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (864,6 mg, 22,86 mmol, 4,0 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 223 (1,668 g, 87,4%).

50 MS m/z: 334. RMN <sup>1</sup>H δ: 3,75 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,84 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 7,17 (1 H, dd, J=2,2, 8,3 Hz, Ar-H), 7,39 (2 H, d, 8,3 Hz, Ar-H), 7,45 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,46 (1 H, d, J=2,2 Hz, Ar-H), 7,59 (2 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H).

55 El compuesto de dibencilamina 223 (800 mg, 2,39 mmol) y trietilamina (0,4 ml, 2,87 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (238,4 mg, 2,63 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio.

60 Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 224 (930 mg, 100,0%).

MS m/z: 388. RMN <sup>1</sup>H δ: 4,54 (2 H, d, J=42,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,64 (2 H, d, J=39,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,79-5,82 (1 H, m, CH=CH<sub>2</sub>), 6,53-6,60 (2 H, m, CH=CH<sub>2</sub>), 7,23-7,45 (5 H, m, Ar-H), 7,58 (1 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H), 7,63 (1 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H).

El compuesto cetónico conjugado 224 (800 mg, 2,06 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (387,7 mg, 2,26 mmol, 1,1 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro

5 K-2264 (807,4 mg, 70,1%).  
MS m/z: 559. RMN <sup>1</sup>H d: 1,51 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,59 (2 H, t, J=6,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,85-2,98 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,41 (2 H, d, J=42,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,58 (2 H, d, J=38,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,66 (1 H, q, J=6,6 Hz, CH), 7,19 (1 H, d, J=2,0 Hz, Ar-H), 7,22 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,30 (2 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,44-7,52 (3 H, m, Ar-H), 7,55 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,59 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,66 (1 H, d, J=7,1 Hz, Ar-H), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,86 (1 H, dd, J=2,9, 6,6 Hz, Ar-H), 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H).

Ejemplo de ref. 106: Síntesis del K-2265 (N1,N1-di(3,4-diclorobencil)-3-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}-propanamida) de ref.

15 A 3,4-diclorobenzaldehído (500 mg, 2,86 mmol) y 3,4-diclorobencilamina (0,382 ml, 2,86 mmol) se añadió tetraisopropóxido de titanio (1,51 ml, 5,14 mmol, 1,8 mol ec.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 28 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en etanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (443 mg, 11,44 mmol, 4,0 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron cloroformo y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con cloroformo y el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo: hexano (9:1-4:1)] para dar de ese modo un aceite incoloro

20 225 (712,2 mg, 74,3%).  
MS m/z: 335. RMN <sup>1</sup>H d: 3,74 (4 H, d, J=2,7, CH<sub>2</sub>x2), 7,17 (2 H, dd, J=2,0, 8,3 Hz, Ar-H), 7,39 (2 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,44 (2 H, d, J=2,0 Hz, Ar-H).

30 El compuesto de dibencilamina 225 (315 mg, 0,94 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,13 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (94 mg, 1,04 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 226 (347,1 mg, 94,9%).

35 MS m/z: 389. RMN <sup>1</sup>H d: 4,47 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,58 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 5,58 (1 H, dd, J=5,9, 6,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,52 (1 H, d, J=5,9 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,52 (1 H, d, J=6,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,99 (1 H, d, J=7,6 Hz, Ar-H), 7,08 (1 H, d, J=7,6 Hz, Ar-H), 7,23 (1 H, s, Ar-H), 7,32 (1 H, s, Ar-H), 7,39 (1 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H), 7,44 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H).

40 El compuesto cetónico conjugado 226 (280 mg, 0,72 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (148 mg, 0,864 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 8 días. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2265 (314,1 mg, 77,9%). Posteriormente, el K-2265 obtenido (201,7 mg, 0,36 mmol) se disolvió en una solución al 10% de ácido hidroclicórico/metanol y se agitó durante 10 minutos. A continuación, se concentró como tal a presión reducida. Los cristales así formados se recrystalizaron en el seno de etanol/agua para dar de ese modo hidroclicoruro del K-2265 (188,2 mg, 87,6%) en forma de unos cristales incoloros.

45 MS m/z: 560. RMN <sup>1</sup>H d: 1,56 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,55-2,63 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,86-2,99 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,35 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,51 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,71 (1 H, q, J=6,6 Hz, CH), 6,94 (1 H, dd, J=2,2, 8,3 Hz, Ar-H), 7,04 (1 H, dd, J=2,2, 8,1 Hz, Ar-H), 7,18 (1 H, d, J=2,0 Hz, Ar-H), 7,27 (1 H, d, J=2,0 Hz, Ar-H), 7,37 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,40 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,45-7,52 (3 H, m, Ar-H), 7,68 (1 H, d, J=6,6 Hz, Ar-H), 7,75 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,87 (1 H, dd, J=2,2, 7,3 Hz, Ar-H), 8,15 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H).

55 Ejemplo de ref. 107: Síntesis del K-2266 (N-1-(4-clorobencil)-N-1-[(4-trifluorometil)bencil]-3-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}propanamida) de ref.

A 4-(trifluorometil)benzaldehído (1 g, 5,74 mmol) y 4-clorobencilamina (813,2 mg, 5,74 mmol, 1,0 mol ec.) se añadió tetraisopropóxido de titanio (2,03 ml, 6,89 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en etanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (868,6 mg, 22,96 mmol, 4,0 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se

purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 227 (1,6267 g, 94,5%).

MS m/z: 299. RMN <sup>1</sup>H d: 3,77 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,84 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 7,27 (2 H, d, J=9,0 Hz, Ar-H), 7,30 (2 H, d, J=9,0 Hz, Ar-H), 7,46 (2 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,58 (2 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H).

5 El compuesto de dibencilamina 227 (800 mg, 2,67 mmol) y trietilamina (0,45 ml, 3,20 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (265,7 mg, 2,94 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La

10 capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 228 (938,5 mg, 99,3%).

15 MS m/z: 353. RMN <sup>1</sup>H d: 4,53 (2 H, d, J=26,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,65 (2 H, d, J=24,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,79 (1 H, dd, J=2,4, 9,8 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,50 (1 H, dd, J=2,4, 16,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,59 (1 H, dd, J=9,816,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 7,10 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,19 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,27 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,29 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,34 (1 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H), 7,36 (1 H, d, J=6,8 Hz, Ar-H), 7,57 (1 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H), 7,62 (1 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H).

20 El compuesto cetónico conjugado 228 (800 mg, 2,26 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (425,4 mg, 2,48 mmol, 1,1 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2266 (981,5 mg, 82,8%).

25 MS m/z: 524. RMN <sup>1</sup>H d: 1,52 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,57-2,64 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,84-2,97 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,41 (2 H, d, J=23,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,59 (2 H, d, J=24,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,67 (1 H, q, J=6,6 Hz, CH), 7,04 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,13 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,21 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,26-7,31 (3 H, m, Ar-H), 7,44-7,51 (3 H, m, Ar-H), 7,55 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,59 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,67 (1 H, dd, J=3,0, 6,6 Hz, Ar-H), 7,74 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,87 (1 H, dd, J=2,0, 8,1 Hz, Ar-H), 8,17 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H).

30 Ejemplo de ref. 108: Síntesis del K-2267 (N1-(4-clorobencil)-N1-(3,4-diclorobencil)-3-[(1R)-1-(1-naftil)-etil]amino}propanamida) de ref.

35 4-clorobencilamina (1 g, 7,06 mmol) y 3,4-dicloro-benzaldehido (1,36 g, 7,77 mmol, 1,1 mol ec.) se disolvieron en metanol y a ello se añadieron MgSO<sub>4</sub> (1,02 g, 8,47 mmol, 1,2 mol ec.) y AcOH (10 gotas). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla de reacción se añadió hidruro de boro y sodio (334,0 mg, 8,83 mmol, 1,25 mol ec.) con enfriamiento por hielo. A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por

40 destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 229 (1,6777 g, 79,2%).

MS m/z: 279. RMN <sup>1</sup>H d: 3,72 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,73 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 7,15 (1 H, dd, J=2,0, 8,1 Hz, Ar-H), 7,24 (2 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,29 (2 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,38 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,43 (1 H, d, J=2,0 Hz, Ar-H).

45 El compuesto de dibencilamina 229 (800 mg, 2,66 mmol) y trietilamina (0,45 ml, 3,19 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (265 mg, 2,93 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La

50 capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 230 (768,9 mg, 81,4%).

MS m/z: 333. RMN <sup>1</sup>H d: 4,47 (2 H, d, J=13,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,57 (2 H, d, J=13,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,79 (1 H, dd, J=3,2, 9,0 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,50 (1 H, dd, J=3,2, 16,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,57 (1 H, dd, J=9,0, 16,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 7,46-7,08 (7 H, m, Ar-H).

55 El compuesto cetónico conjugado 230 (600 mg, 1,69 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (347,2 mg, 2,03 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2267 (721,3 mg, 81,1%).

60 MS m/z: 504. RMN <sup>1</sup>H d: 1,51 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,55-2,62 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,84-2,97 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,35 (2 H, d, J=18,3 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,52 (2 H, d, J=12,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,66 (1 H, q, J=6,6 Hz, CH), 7,04 (2 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,13 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,27-7,29 (1 H, m, Ar-H), 7,31 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,36 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,39 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,45-7,50 (3 H, m, Ar-H), 7,66 (1 H, d, J=7,1 Hz, Ar-H), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,87 (1 H, dd, J=2,2, 8,3 Hz, Ar-H), 8,17 (1 H, d, J=7,1 Hz, Ar-H).

Ejemplo de ref. 109: Síntesis del K-2270 (N1,N1-di(4-metoxibencil)-3-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}propanamida) de ref.

5 A 4-anisaldehído (0,447 ml, 3,67 mmol) y 4-metoxibencilamina (0,479 ml, 3,67 mmol, 1,0 mol ec.) añadió tetraisopropóxido de titanio (1,30 ml, 4,40 mmol, 1,2 mol ec.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en etanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (555 mg, 14,68 mmol, 4,0 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 231 (762,7 mg, 80,9%).  
15 MS m/z: 257. RMN <sup>1</sup>H d: 3,73 (4 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,80 (6 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,86 (4 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,25 (4 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H).

20 El compuesto de dibencilamina 231 (500 mg, 1,95 mmol) y trietilamina (0,33 ml, 2,33 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (195 mg, 2,15 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 232 (602,8 mg, 99,4%).  
25 MS m/z: 311. RMN <sup>1</sup>H d: 3,80 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,81 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,43 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,56 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 5,73 (1 H, dd, J=2,2, 10,2 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,48 (1 H, dd, J=2,2, 16,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,62 (1 H, dd, J=10,2, 16,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,85 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 6,88 (3 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,08 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,19 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H).

30 El compuesto cetónico conjugado 232 (450 mg, 1,45 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (297 mg, 1,74 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 2 semanas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2270 (366,9 mg, 52,5%). Posteriormente, el K-2270 obtenido (244,5 mg, 0,51 mmol) se disolvió en una solución de ácido hidrocórico y metanol al 10% y se agitó durante 10 minutos. A continuación, se concentró como tal a presión reducida. Los cristales así formados se recrystalizaron en el seno de etanol/agua para dar de ese modo hidrocloruro del K-2270 (150,7 mg, 57,3%) en forma de unos cristales incoloros.  
35 MS m/z: 482. RMN <sup>1</sup>H d: 1,58 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,63-2,75 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,86-2,98 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,79 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,80 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,32 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,48 (1 H, d, J=14,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,55 (1 H, d, J=14,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,75 (1 H, q, J=6,6 Hz, CH), 6,83 (2 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 6,86 (2 H, d, J=8,6 Hz, Ar-H), 7,03 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,14 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,46-7,53 (3 H, m, Ar-H), 7,74 (1 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H), 7,76 (1 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,88 (1 H, d, J=7,6 Hz, Ar-H), 8,15 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H).

45 Ejemplo de ref. 110: Síntesis del K-2272 (N1-(3,4-diclorobencil)-N1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-3-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}propanamida) de ref.

3,4-diclorobencilamina (0,379 ml, 2,84 mmol) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (503,6 mg, 3,56 mmol, 1,0 mol ec.) se disolvieron en metanol y a ello se añadió MgSO<sub>4</sub> (410,2 mg, 3,41 mmol, 1,2 mol ec.) y AcOH (3 gotas). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla de reacción se añadió hidruro de boro y sodio (134 mg, 3,55 mmol, 1,25 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo: hexano (9: 1-4: 1)] para dar de ese modo un aceite incoloro 233 (777,3 mg, 78,2%).  
55 MS m/z: 350. RMN <sup>1</sup>H d: 3,76 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,79 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 7,18 (1 H, dd, J=2,0, 8,5 Hz, Ar-H), 7,18 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,36 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,39 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,46 (1 H, d, J=2,0 Hz, Ar-H).

60 El compuesto de dibencilamina 233 (500 mg, 1,43 mmol) y trietilamina (0,238 ml, 1,71 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (142 mg, 1,57 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio.  
65

sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 234 (454,6 mg, 78,7%).

MS m/z: 404. RMN <sup>1</sup>H d: 4,50 (2 H, d, J=19,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,61 (2 H, d, J=21,7 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,80 (1 H, dd, J=1,7, 9,5 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,53 (1 H, d, J=1,7, 16,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,58 (1 H, d, J=9,516,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 7,22-7,16 (5 H, m, Ar-H), 7,32 (1 H, s, Ar-H), 7,41 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H).

El compuesto cetónico conjugado 234 (350 mg, 0,87 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (178 mg, 1,04 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana.

Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2272 (360,7 mg, 72,4%). Posteriormente, el K-2272 obtenido (250 mg, 0,435 mmol) se disolvió en una solución al 10% de ácido hidroclicórico/metanol y se agitó durante 10 minutos. A continuación, se concentró como tal a presión reducida. Los cristales así formados se recrystalizaron en el seno de etanol/agua para dar de ese modo hidroclicoruro del K-2270 (230,2 mg, 86,5%) en forma de unos cristales incoloros.

MS m/z: 575. RMN <sup>1</sup>H d: 1,60 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,60-2,76 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,88-3,02 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,37 (2 H, d, J=22,7 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,51 (1 H, d, J=2,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,57 (1 H, d, J=6,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,72-4,82 (1 H, m, CH), 7,13 (1 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,15 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H), 7,17 (1 H, d, J=6,8 Hz, Ar-H), 7,19 (1 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,22 (1 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,28 (1 H, d, J=2,0 Hz, Ar-H), 7,37 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,38 (1 H, dd, J=8,3, 9,3 Hz, Ar-H), 7,47-7,55 (3 H, m, Ar-H), 7,72 (1 H, d, J=7,1 Hz, Ar-H), 7,77 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,88 (1 H, dd, J=2,0, 7,8 Hz, Ar-H), 8,14 (1 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H).

Ejemplo de ref. 111: Síntesis del K-2283 (N1-(4-clorobencil)-N1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-3-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-amino}propanamida) de ref.

Se disolvieron en metanol 4-(trifluorometoxi)benzaldehido (0,555 ml, 3,88 mmol, 1,1 mol ec.) y 4-clorobencilamina (0,430 ml, 3,53 mmol) y a ello se añadieron MgSO<sub>4</sub> (509,89 mg, 4,24 mmol, 1,2 mol ec.) y AcOH (3 gotas). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla de reacción se añadió hidruro de boro y sodio (167 mg, 4,41 mmol, 1,25 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con cloroformo.

La capa de cloroformo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo: hexano (9:1-4:1)] para dar de ese modo un aceite incoloro 235 (1,092 g, 98,1%). MS m/z: 315. RMN <sup>1</sup>H d: 3,77 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,79 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 7,18 (2 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H), 7,29 (4 H, d, J=2,2 Hz, Ar-H), 7,37 (2 H, d, J=8,9 Hz, Ar-H).

El compuesto de dibencilamina 235 (500 mg, 1,58 mmol) y trietilamina (0,265 ml, 1,90 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (158 mg, 1,74 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 236 (521,3 mg, 89,3%).

MS m/z: 369. RMN <sup>1</sup>H d: 4,50 (2 H, d, J=4,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,61 (2 H, d, J=8,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,78 (1 H, dd, J=2,7, 9,5 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,50 (1 H, dd, J=2,7, 16,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,57 (1 H, dd, J=9,516,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 7,09 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,15-7,21 (4 H, m, Ar-H), 7,27 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,28 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,33 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H).

El compuesto cetónico conjugado 236 (400 mg, 1,08 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (222 mg, 1,30 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 8 días.

Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2283 (452,0 mg, 77,4%). Posteriormente, el K-2283 obtenido (248,9 mg, 0,46 mmol) se disolvió en una solución al 10% de ácido hidroclicórico y metanol y se agitó durante 15 minutos. A continuación, se concentró como tal a presión reducida. Los cristales así formados se lavaron con éter dietílico para dar de ese modo hidroclicoruro del K-2283 (235,0 mg, 88,5%) en forma de unos cristales incoloros.

MS m/z: 540. RMN <sup>1</sup>H d: 1,60 (3 H, d, J=6,3 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,62-2,74 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,87-2,99 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,38 (2 H, d, J=4,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,55 (2 H, t, J=8,3 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,75-4,80 (1 H, m, CH), 7,04 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,12 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,14 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,22 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,27 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,30 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,45-7,53 (3 H, m, Ar-H), 7,72 (1 H, d, J=7,1 Hz, Ar-H), 7,77 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,88 (1 H, dd, J=2,0, 7,3 Hz, Ar-H), 8,14 (1 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H).

Ejemplo de ref. 112: Síntesis del K-2289 (N1-(4-clorobencil)-N-1-(4-metoxibencil)-3-[(1R)-1-(1-naftil) etil]amino}propanamida) de ref.

- 4-clorobenzaldehído (564 mg, 4,01 mmol, 1,1 mol ec.) y 4-metoxibencilamina (476 mg, 3,64 mmol) se disolvieron en metanol y a ello se añadieron  $\text{MgSO}_4$  (525,8 mg, 4,37 mmol, 1,2 mol ec.) y AcOH (5 gotas). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después de la finalización de la reacción, a la
- 5 mezcla de reacción se añadió hidruro de boro y sodio (172 mg, 4,55 mmol, 1,25 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión
- 10 reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo hexano (9: 1-4: 1)] para dar de ese modo un aceite incoloro 237 (711,8 mg, 74,8%).  
MS m/z: 261. RMN  $^1\text{H}$ , d: 3,72 (2 H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3,75 (2 H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3,80 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6,86 (2 H, d,  $J=8,5$  Hz, Ar-H), 7,24 (2 H, d,  $J=8,5$  Hz, Ar-H), 7,28 (4 H, d,  $J=2,2$  Hz, Ar-H).
- 15 El compuesto de dibencilamina 237 (501,4 mg, 1,92 mmol) y trietilamina (0,32 ml, 2,30 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (191 mg, 2,11 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de
- 20 sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 238 (557,2 mg, 91,9%).  
MS m/z: 315. RMN  $^1\text{H}$  d: 3,80 (3 H, d,  $J=5,4$  Hz,  $\text{OCH}_3$ ), 4,44 (2 H, d,  $J=8,5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4,57 (2 H, d,  $J=4,1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5,75 (1 H, dd,  $J=1,7, 10,3$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,48 (1 H, dd,  $J=1,7, 16,6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,64 (1 H, dd,  $J=10,3, 16,6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,85 (1 H, d,  $J=8,3$  Hz, Ar-H), 6,88 (1 H, d,  $J=8,5$  Hz, Ar-H), 7,07 (1 H, d,  $J=8,3$  Hz, Ar-H), 7,08 (1 H, d,  $J=6,3$  Hz, Ar-H), 7,17 (1 H, d,  $J=8,8$  Hz, Ar-H), 7,19 (1 H, d,  $J=8,3$  Hz, Ar-H), 7,28 (1 H, d,  $J=8,5$  Hz, Ar-H), 7,32 (2 H, d,  $J=7,8$  Hz, Ar-H).
- 25 El compuesto cetónico conjugado 238 (414 mg, 1,31 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (270 mg, 1,57 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 12 días. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2289 (441,8 mg, 69,3%). Posteriormente, el K-2289 obtenido (269,4 mg, 0,55 mmol) se disolvió en una solución al 10% de ácido hidroclicórico y metanol y se agitó durante 10 minutos. A continuación, se concentró como tal a presión reducida. Los cristales así formados se recrystalizaron en el seno de etanol/agua para dar de ese modo hidroclicuro del K-2289 (270,1 mg, 93,2%) en forma de unos cristales incoloros.
- 30 MS m/z: 486. RMN  $^1\text{H}$  d: 1,56 (3 H, d,  $J=6,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,57-2,70 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,84-2,95 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,80 (3 H, d,  $J=2,2$  Hz,  $\text{OCH}_3$ ), 4,33 (2 H, d,  $J=5,4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4,52 (2 H, t,  $J=6,6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4,70-4,74 (1 H, m, CH), 6,83 (1 H, d,  $J=9,0$  Hz, Ar-H), 6,85 (1 H, d,  $J=9,0$  Hz, Ar-H), 7,02 (1 H, d,  $J=8,5$  Hz, Ar-H), 7,03 (1 H, d,  $J=8,5$  Hz, Ar-H), 7,12 (1 H, d,  $J=8,5$  Hz, Ar-H), 7,13 (1 H, d,  $J=8,3$  Hz, Ar-H), 7,27 (1 H, d,  $J=8,5$  Hz, Ar-H), 7,29 (1 H, d,  $J=8,5$  Hz, Ar-H), 7,46-7,52 (3 H, m, Ar-H), 7,71 (1 H, dd,  $J=3,4, 6,8$  Hz, Ar-H), 7,75 (1 H, d,  $J=8,3$  Hz, Ar-H), 7,87 (1 H, d,  $J=7,6$  Hz, Ar-H), 8,15 (1 H, d,  $J=7,6$  Hz, Ar-H).
- 35 Ejemplo de ref. 113: Síntesis del K-2290 (N-1-(4-metoxibencil)-N-1-[4-(trifluorometil) bencil]-3-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}propanamida) de ref.
- 45 4-(trifluorometil)benzaldehído (1,269 g, 7,29 mmol) y 4-metoxibencilamina (1 g, 7,29 mmol, 1,0 mol ec.) se disolvieron en metanol y a ello se añadieron  $\text{MgSO}_4$  (1,0530 g, 8,75 mmol, 1,2 mol ec.) y AcOH (10 gotas). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en metanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (344,7 mg, 9,11 mmol, 1,25 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de
- 50 sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 239 (1,40 g, 65,0%).  
MS m/z: 295. RMN  $^1\text{H}$  d: 3,73 (2 H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3,80 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,83 (2 H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6,87 (2 H, d,  $J=8,5$  Hz, Ar-H), 7,24 (2 H, d,  $J=8,5$  Hz, Ar-H), 7,45 (2 H, d,  $J=8,5$  Hz, Ar-H), 7,57 (1 H, d,  $J=8,5$  Hz, Ar-H), 7,59 (1 H, d,  $J=8,5$  Hz, Ar-H).
- 55 El compuesto de dibencilamina 239 (1,30 g, 4,40 mmol) y trietilamina (0,74 ml, 5,28 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (438,3 mg, 4,84 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio.
- 60

Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 240 (974,7 mg, 63,5%).

MS m/z: 349. RMN <sup>1</sup>H d: 3,80 (3 H, d, J=4,9 Hz, OCH<sub>3</sub>), 4,53 (2 H, d, J=52,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,61 (2 H, d, J=45,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,77 (1 H, dd, J=2,0, 10,5 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,49 (1 H, dd, J=2,0, 16,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,65 (1 H, dd, J=10,5, 16,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,85 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 6,89 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,07 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,17 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,27 (1 H, d, J=6,8 Hz, Ar-H), 7,35 (1 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H), 7,56 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,61 (1 H, d, J=7,3 Hz, Ar-H).

El compuesto cetónico conjugado 240 (874,7 mg, 2,50 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (513,9 mg, 3,00 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2290 (1,005 g, 77,2%).

MS m/z: 520. RMN <sup>1</sup>H d: 1,51 (3 H, dd, J=3,0, 6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,55 (1 H, t, J=6,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,67 (1 H, t, J=6,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,82-2,98 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,79 (3 H, d, J=4,6 Hz, OCH<sub>3</sub>), 4,39 (2 H, d, J=28,3 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,57 (2 H, d, J=30,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,64-4,70 (1 H, m, CH), 6,83 (1 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 6,86 (1 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,03 (1 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,12 (1 H, d, J=8,6 Hz, Ar-H), 7,21 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,30 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,43-7,51 (3 H, m, Ar-H), 7,54 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,57 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,68 (1 H, t, J=7,6 Hz, Ar-H), 7,73 (1 H, dd, J=3,7, 8,1 Hz, Ar-H), 7,86 (1 H, dd, J=2,4, 7,3 Hz, Ar-H), 8,17 (1 H, d, J=7,6 Hz, Ar-H).

Ejemplo de ref. 114: Síntesis del K-2291 (N1-(4-clorobencil)-N1-(2-naftilmetil)-3-[(1R)-1-(1-naftil)-etil]amino}propanamida) de ref.

A 2-naftaldehído (500 mg, 3,20 mmol) y 4-clorobencilamina (0,389 ml, 3,20 mmol, 1,0 mol ec.) se añadió isopropóxido de titanio (1,70 ml, 5,76 mmol, 1,8 mol ec.) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se disolvió en etanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (485 mg, 12,82 mmol, 4,0 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 29 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y el líquido de lavado se combinó con el filtrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 241 (767,4 mg, 85,2%).

MS m/z: 281. RMN <sup>1</sup>H d: 3,80 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,95 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 7,26 (2 H, d, J=12,0 Hz, Ar-H), 7,31 (2 H, d, J=12,0 Hz, Ar-H), 7,42-7,49 (3 H, m, Ar-H), 7,75 (1 H, s, Ar-H), 7,81 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,82 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,83 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H).

El compuesto de dibencilamina 241 (506,7 mg, 1,80 mmol) y trietilamina (0,301 ml, 2,16 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (179 mg, 1,98 mmol, mol ec. 1,1) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 242 (652,4 mg, 100%).

MS m/z: 335. RMN <sup>1</sup>H d: 4,58 (2 H, d, J=65,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,74 (2 H, d, J=52 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,76 (1 H, dd, J=2,0, 10,2 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,53 (1 H, dd, J=2,0, 16,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,54 (1 H, dd, J=10,216,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 7,10 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,35-7,21 (4 H, m, Ar-H), 7,47-7,62 (3 H, m, Ar-H), 7,79-7,86 (3 H, m, Ar-H).

El compuesto cetónico conjugado 242 (500 mg, 1,49 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (307 mg, 1,79 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 13 días. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2291 (521,1 g, 69,0%). Posteriormente, el K-2291 obtenido (394,1 mg, 0,78 mmol) se disolvió en una solución al 10% de ácido hidroclicórico y metanol y se agitó durante 15 minutos. A continuación, se concentró como tal a presión reducida. Los cristales así formados se recrystalizaron en el seno de etanol/agua para dar de ese modo hidroclicoruro del K-2291 (358,7 mg, 85,1%) en forma de unos cristales incoloros.

MS m/z: 506. RMN <sup>1</sup>H d: 1,56 (3 H, d, J=6,8 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,61-2,76 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,88-3,01 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,38 (1 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,55 (1 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,62 (1 H, d, J=3,7 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,75 (1 H, d, J=6,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,70-4,76 (1 H, m, CH), 7,05 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,16 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,28 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,30 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,44-7,58 (6 H, m, Ar-H), 7,69-7,89 (7 H, m, Ar-H), 8,10-8,17 (1 H, m, Ar-H).

Ejemplo de ref. 115: Síntesis del K-2294 (N-1-(3,4-diclorobencil)-N-1-(4-metilbencil)-3-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}propanamida) de ref.

- Se disolvieron en metanol 3,4-diclorobenzaldehído (1,555 g, 8,25 mmol) y 4-metilbencilamina (1 g, 8,25 mmol, 1,0 mol ec.) y a ello se añadieron  $\text{MgSO}_4$  (1,1920 g, 9,90 mmol, 1,2 mol ec.) y AcOH (10 gotas). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la
- 5 mezcla de reacción se disolvió en metanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (390,2 mg, 10,30 mmol, 1,25 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente
- 10 se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 243 (1,5942 g, 69,2%).  
MS m/z: 280. RMN  $^1\text{H}$  d: 2,34 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3,73 (4 H, s,  $\text{CH}_2 \times 2$ ), 7,14 (2 H, d,  $J=8,1$  Hz, Ar-H), 7,16 (1 H, dd,  $J=2,0$ , 8,1 Hz, Ar-H), 7,19 (2 H, d,  $J=8,1$  Hz, Ar-H), 7,37 (1 H, d,  $J=8,1$  Hz, Ar-H), 7,43 (1 H, d,  $J=2,0$  Hz, Ar-H).
- 15 El compuesto de dibencilamina 243 (1,4942 g, 5,35 mmol) y trietilamina (0,89 ml, 6,42 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (532,6 mg, 5,88 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La
- 20 capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 244 (1,6587 g, 92,9%).  
MS m/z: 334. RMN  $^1\text{H}$  d: 2,34 (3 H, d,  $J=6,3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4,46 (2 H, d,  $J=13,4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4,58 (2 H, d,  $J=16,1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5,76 (1 H, dd,  $J=2,0$ , 10,2 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,48 (1 H, dd,  $J=2,0$ , 16,8 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,63 (1 H, dd,  $J=10,2$ , 16,8 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7,04 (2 H, d,  $J=7,8$  Hz, Ar-H), 7,09 (1 H, d,  $J=8,3$  Hz, Ar-H), 7,17 (2 H, d,  $J=7,8$  Hz, Ar-H), 7,31 (1 H, s, Ar-H), 7,37 (1 H, d,  $J=8,3$  Hz, Ar-H).
- 25 El compuesto cetónico conjugado 244 (1,5587 g, 4,67 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (959,6 mg, 5,60 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así
- 30 obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2294 (2,1115 g, 89,3%).  
MS m/z: 505. RMN  $^1\text{H}$  d: 1,50 (3 H, d,  $J=6,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,34 (3 H, d,  $J=6,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,52 (1 H, dt,  $J=3,4$ , 9,3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,63 (1 H, t,  $J=6,3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,74-2,96 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4,35 (2 H, d,  $J=22,0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4,53 (2 H, d,  $J=13,7$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4,62-4,68 (1 H, m,  $\text{CH}$ ), 6,99 (1 H, d,  $J=7,8$  Hz, Ar-H), 7,04 (1 H, dd,  $J=2,0$ , 8,1 Hz, Ar-H), 7,09 (1 H, d,  $J=8,3$  Hz, Ar-H), 7,12 (1 H, d,  $J=8,1$  Hz, Ar-H), 7,14 (1 H, d,  $J=8,1$  Hz, Ar-H), 7,26 (1 H, d,  $J=2,0$  Hz, Ar-H), 7,34 (1 H, d,  $J=8,3$  Hz, Ar-H), 7,43-7,52 (3 H, m, Ar-H), 7,68 (1 H, d,  $J=7,1$  Hz, Ar-H), 7,72 (1 H, d,  $J=8,1$  Hz, Ar-H), 7,85 (1 H, d,  $J=7,1$  Hz, Ar-H), 8,17 (1 H, d,  $J=7,1$  Hz, Ar-H).
- 35 Ejemplo de ref. 116: Síntesis del K-2299 (N1-(4-metilbencil)-N1-[4-(trifluorometil)bencil]-3-[[[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino]propanamida] de ref.
- 40 4-(trifluorometil)benzaldehído (1,4369 g, 8,25 mmol) y 4-metilbencilamina (1 g, 8,25 mmol, 1,0 mol ec.) se disolvieron en metanol y a ello se añadieron  $\text{MgSO}_4$  (1,1920 g, 9,90 mmol, 1,2 mol ec.) y AcOH (10 gotas). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la
- 45 mezcla de reacción se disolvió en metanol y a ello se añadió hidruro de boro y sodio (390,2 mg, 10,30 mmol, 1,25 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente
- 50 se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 245 (1,6877 g, 73,2%).  
MS m/z: 279. RMN  $^1\text{H}$  d: 2,34 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3,76 (2 H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3,85 (2 H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7,14 (2 H, d,  $J=7,8$  Hz, Ar-H), 7,21 (2 H, d,  $J=8,1$  Hz, Ar-H), 7,46 (2 H, d,  $J=8,1$  Hz, Ar-H), 7,57 (2 H, d,  $J=8,3$  Hz, Ar-H).
- 55 El compuesto de dibencilamina 245 (1,5877 g, 5,68 mmol) y trietilamina (0,95 ml, 6,82 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (565,96 mg, 6,25 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La
- 60 capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 246 (1,5568 g, 82,0%).  
MS m/z: 333. RMN  $^1\text{H}$  d: 2,34 (3 H, d,  $J=6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4,52 (2 H, d,  $J=26,8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4,65 (2 H, d,  $J=22,4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5,76 (1 H, dd,  $J=1,7$ , 10,2 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,49 (1 H, dd,  $J=1,7$ , 16,8 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,64 (1 H, dd,  $J=10,2$ , 16,8 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7,05 (2 H, d,  $J=7,8$  Hz, Ar-H), 7,17 (2 H, d,  $J=7,8$  Hz, Ar-H), 7,35 (2 H, d,  $J=8,1$  Hz, Ar-H), 7,56 (2 H, d,  $J=8,1$  Hz, Ar-H).
- 65

El compuesto cetónico conjugado 246 (1,4568 g, 4,36 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (896,8 mg, 5,24 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el

5 aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2299 (884,4 mg, 40,1%).

MS m/z: 504. RMN <sup>1</sup>H d: 1,51 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,33 (3 H, d, J=6,3 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,53 (1 H, dt, J=6,1, 19,3 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,66 (1 H, t, J=6,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,77-2,97 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,40 (2 H, d, J=19,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,59 (2 H, d, J=24,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,65-4,69 (1 H, m, CH), 7,00 (1 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H), 7,08 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,12 (1 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H), 7,14 (1 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H), 7,20 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,30 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,43-7,51 (3 H, m, Ar-H), 7,53 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,57 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,68 (1 H, d, J=6,8 Hz, Ar-H), 7,73 (1 H, dd, J=3,2, 8,1 Hz, Ar-H), 7,86 (1 H, dd, J=2,2, 7,6 Hz, Ar-H), 8,17 (1 H, d, J=7,6 Hz, Ar-H).

10

Ejemplo de ref. 117: Síntesis del K-2300 (N1,N1-di(4-metilbencil)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)propanamida de ref.

15

4-tolualdehído (500 mg, 3,56 mmol) y 4-metilbencilamina (503,6 mg, 3,56 mmol, 1,0 mol ec.) se disolvieron en metanol y a ello se añadieron MgSO<sub>4</sub> (514,2 mg, 4,27 mmol, 1,2 mol ec.) y AcOH (3 gotas). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla de reacción se añadió hidruro de boro y sodio (168,3 mg, 4,45 mmol, 1,25 mol ec.). A continuación, la

20 mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo: hexano (9:1-4:1)] para dar de ese modo un aceite incoloro 247 (819,4 mg, 88,2%).

25 MS m/z: 225. RMN <sup>1</sup>H d: 2,33 (6 H, s, CH<sub>3</sub>x2), 3,75 (4 H, s, CH<sub>2</sub>x2), 7,13 (4 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H), 7,22 (4 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H).

El compuesto de dibencilamina 247 (500 mg, 2,22 mmol) y trietilamina (0,372 ml, 2,67 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (221 mg, 2,44 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La

30 capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 248 (534,5 mg, 86,3%).

MS m/z: 279. RMN <sup>1</sup>H d: 2,34 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 2,35 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 4,45 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,60 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 5,71 (1 H, dd, J=2,2, 10,2 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,47 (1 H, dd, J=2,2, 16,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,60 (1 H, dd, J=10,2, 16,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 7,05 (2 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H), 7,13-7,17 (6 H, m, Ar-H).

40 El compuesto cetónico conjugado 248 (400 mg, 1,43 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (295 mg, 1,72 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 2 semanas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2300 (372,5 mg, 57,9%). Posteriormente, el K-2300 obtenido (253,6 mg, 0,56 mmol) se disolvió en una solución al

45 10% de ácido hidroclicórico y metanol, y se agitó durante 15 minutos. A continuación, se concentró como tal a presión reducida. Los cristales así formados se recrystalizaron en el seno de etanol/agua para dar de ese modo el hidroclicoruro del K-2300 (113,7 mg, 41,4%) en forma de unos cristales incoloros.

MS m/z: 450. RMN <sup>1</sup>H d: 1,57 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,34 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 2,34 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 2,60-2,71 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,85-2,97 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,35 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,52 (1 H, d, J=14,6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,59 (1 H, d, J=14,6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,74 (1 H, q, J=6,6 Hz, CH), 7,00 (2 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,11 (4 H, d, J=1,2 Hz, Ar-H), 7,14 (2 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H), 7,45-7,52 (3 H, m, Ar-H), 7,74 (1 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H), 7,75 (1 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,87 (1 H, dd, J=2,2, 7,8 Hz, Ar-H), 8,14 (1 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H).

50

Ejemplo de ref. 118: Síntesis del K-2309 (N1-(3,4-diclorobencil)-N1-(4-metoxibencil)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)propanamida) de ref.

55

3,4-diclorobenzaldehído (702 mg, 4,01 mmol, 1,1 mol ec.) y 4-metoxibencilamina (0,476 ml, 3,64 mmol) se disolvieron en metanol y a ello se añadieron MgSO<sub>4</sub> (525,8 mg, 4,37 mmol, 1,2 mol ec.) y AcOH (5 gotas). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la

60 reacción, a la mezcla de reacción se añadió hidruro de boro y sodio (172 mg, 4,55 mmol, 1,25 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por

destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo: hexano (9:1-4:1)] para dar de ese modo un aceite incoloro 249 (827,0 mg, 76,8%).

MS m/z: 296. RMN <sup>1</sup>H d: 3,72 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,74 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,80 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,87 (2 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,18 (1 H, dd, J=2,0, 8,3 Hz, Ar-H), 7,24 (2 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,38 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,45 (1 H, d, J=2,0 Hz, Ar-H).

El compuesto de dibencilamina 249 (711,2 mg, 2,41 mmol) y trietilamina (0,402 ml, 2,89 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadieron cloruro de acrilóilo (240 mg, 2,65 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 250 (837,2 mg, 99,3%).

MS m/z: 350. RMN <sup>1</sup>H d: 3,81 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,50 (2 H, d, J=44,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,54 (2 H, d, J=49,3 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,78 (1 H, dd, J=1,7, 10,2 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,59 (1 H, dd, J=1,7, 16,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,65 (1 H, dd, J=10,2, 16,6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,89 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,07 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,09 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,30 (1 H, s, Ar-H), 7,38 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H).

El compuesto cetónico conjugado 250 (692,4 mg, 1,98 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (407 mg, 2,37 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 2 semanas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2309 (835,9 mg, 81,0%). Posteriormente, el K-2309 obtenido (630,1 mg, 1,21 mmol) se disolvió en una solución al 10% de ácido hidroclicórico/metanol y se agitó durante 15 minutos. A continuación, se concentró como tal a presión reducida. Los cristales así formados se recrystalizaron en el seno de etanol/agua para dar de ese modo el hidroclicoruro del K-2309 (566,8 mg, 84,0%) en forma de unos cristales incoloros.

MS m/z: 521. RMN <sup>1</sup>H d: 1,55 (3 H, d, J=6,3 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,55-2,70 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,86-2,97 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,80 (3 H, d, J=3,4 Hz, OCH<sub>3</sub>), 4,33 (2 H, d, J=12,7 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,51 (2 H, d, J=8,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,68-4,73 (1 H, m, CH), 6,85 (2 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,02 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,11 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,26 (1 H, s, Ar-H), 7,35 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,45-7,52 (3 H, m, Ar-H), 7,70 (1 H, t, J=6,8 Hz, Ar-H), 7,75 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,87 (1 H, dd, J=2,2, 7,8 Hz, Ar-H), 8,16 (1 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H).

Ejemplo de ref. 119: Síntesis del K-2310 (N-1-(4-metilbencil)-N-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-3-[[1(R)-1-(1-naftil)etil]amino]propanamida) de ref.

4-(trifluorometoxi)benzaldehido (0,648 ml, 4,54 mmol, 1,1 mol ec.) y 4-metilbencilamida (0,525 ml, mmol 4,13) se disolvieron en metanol y a ello se añadieron MgSO<sub>4</sub> (596,6 mg, 4,96 mmol, 1,2 mol ec.) y AcOH (5 gotas). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla de reacción se añadió hidruro de boro y sodio (195 mg, 5,16 mmol, 1,25 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo: hexano (9:1-4:1)] para dar de ese modo un aceite incoloro 251 (979,1 mg, 80,4%).

MS m/z: 295. RMN <sup>1</sup>H d: 2,34 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 3,76 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,79 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 7,14 (2 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,16 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,22 (2 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,36 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H).

El compuesto de dibencilamina 251 (846,8 mg, 2,87 mmol) y trietilamina (0,480 ml, 3,44 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (286 mg, 3,16 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 252 (844,5 mg, 84,3%).

MS m/z: 349. RMN <sup>1</sup>H d: 2,34 (3 H, d, J=6,8 Hz, CH<sub>3</sub>), 4,55 (2 H, d, J=49,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,56 (2 H, d, J=50,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,75 (1 H, dd, J=2,2, 10,0 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,49 (1 H, dd, J=2,2, 16,8 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,62 (1 H, dd, J=10,0, 16,8 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 7,04 (2 H, d, J=7,8 Hz, Ar-H), 7,13-7,21 (4 H, m, Ar-H), 7,28 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H).

El compuesto cetónico conjugado 252 (685,1 mg, 1,96 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (403 mg, 2,36 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 12 días. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2310 (777,8 mg, 76,3%). Posteriormente, el K-2310 obtenido (539,0 mg, 1,04 mmol) se disolvió en una solución al 10% de ácido hidroclicórico/metanol y se agitó durante 15 minutos. A continuación, se concentró como tal a presión

reducida. Los cristales así formados se recrystalizaron en el seno de etanol/agua para dar de ese modo el hidrocloreto del K-2310 (493,0 mg, 85,1%) en forma de unos cristales incoloros.

MS m/z: 520. RMN <sup>1</sup>H δ: 1,52 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,34 (3 H, d, J=5,4 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,62 (2 H, dt, J=5,9, 21,7 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,84-2,96 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,38 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 4,56 (2 H, d, J=8,6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,67 (1 H, q, J=6,6 Hz, CH), 7,00 (2 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,07-7,18 (4 H, m, Ar-H), 7,22 (2 H, d, J=8,6 Hz, Ar-H), 7,44-7,51 (3 H, m, Ar-H), 7,68 (1 H, d, J=6,6 Hz, Ar-H), 7,73 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 7,86 (1 H, dd, J=2,2, 8,1 Hz, Ar-H), 8,16 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H).

Ejemplo de ref. 120: Síntesis del K-2311 de ref.

- 10 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (0,573 ml, 4,01 mmol, 1,1 mol ec.) y 4-metoxibencilamina (0,476 ml, 3,64 mmol) se disolvieron en metanol y a ello se añadieron MgSO<sub>4</sub> (525,8 mg, 4,37 mmol, 1,2 mol ec.) y AcOH (5 gotas). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla de reacción se añadió hidruro de boro y sodio (172 mg, 4,55 mmol, 1,25 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, acetato de etilo: hexano (9:1-4:1)] para dar de ese modo un aceite incoloro 253 (944,0 mg, 83,4%).
- 15 MS m/z: 311. RMN <sup>1</sup>H δ: 3,74 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,79 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,80 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,87 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,17 (2 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,25 (2 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,37 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H).

- 25 El compuesto de dibencilamina 253 (766,5 mg, 2,46 mmol) y trietilamina (0,411 ml, 2,95 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (245 mg, 2,71 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 254 (749,0 mg, 83,4%). MS m/z: 365.
- 30 RMN <sup>1</sup>H δ: 3,80 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,48 (2 H, d, J=13,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,60 (2 H, d, J=12,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,76 (1 H, dd, J=2,0, 10,2 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,49 (1 H, dd, J=2,0, 16,8 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,65 (1 H, dd, J=10,2, 16,8 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6,84 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 6,88 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,07 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,16 (1 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,18 (3 H, d, J=7,6 Hz, Ar-H), 7,27 (1 H, d, J=9,5 Hz, Ar-H).

- 35 El compuesto cetónico conjugado 254 (612,8 mg, 1,68 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (345 mg, 2,01 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 12 días. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2311 (668,3 mg, 74,2%).
- 40 MS m/z: 536. RMN <sup>1</sup>H δ: 1,53 (3 H, d, J=6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,55-2,73 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,84-2,96 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,79 (3 H, d, J=3,2 Hz, OCH<sub>3</sub>), 4,36 (2 H, d, J=10,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,54 (2 H, d, J=12,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,70 (1 H, q, J=6,6 Hz, CH), 6,82 (1 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 6,85 (1 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,02 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,12 (1 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,13-7,18 (3 H, m, Ar-H), 7,22 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,45-7,51 (3 H, m, Ar-H), 7,70 (1 H, t, J=6,6 Hz, Ar-H), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,86 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 8,16 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H).

Ejemplo de ref. 121: Síntesis del K-2312 de ref.

- 50 4-hidroxibenzaldehído (490 mg, 4,01 mmol, 1,1 mol ec.) y 4-metoxibencilamina (0,476 ml, 3,64 mmol) se disolvieron en metanol y a ello se añadieron MgSO<sub>4</sub> (525,8 mg, 4,37 mmol, 1,2 mol ec.) y AcOH (5 gotas). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla de reacción se añadió hidruro de boro y sodio (172 mg, 4,55 mmol, 1,25 mol ec.). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo/metanol] para dar de ese modo un aceite incoloro 255 (858,9 mg, 97,1%).
- 55 MS m/z: 243. RMN <sup>1</sup>H δ: 3,69 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,77 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,79 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,64 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 6,86 (2 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,09 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,26 (2 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H).

- 60 El compuesto de dibencilamina 255 (521,4 mg, 2,15 mmol) y trietilamina (0,359 ml, 2,57 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo y a ello se añadió cloruro de acrilóilo (214 mg, 2,36 mmol, 1,1 mol ec.) disuelto en cloroformo con enfriamiento por hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de
- 65

sodio. Después de separar el disolvente por destilación, el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo] para dar de ese modo un aceite incoloro 256 (375,5 mg, 58,8%).

MS m/z: 297. RMN  $^1\text{H}$   $\delta$ : 3,80 (3 H, d, J=6,8 Hz,  $\text{OCH}_3$ ), 4,44 (2 H, d, J=16,1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4,56 (2 H, d, J=9,0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5,76 (1 H, dd, J=2,2, 10,2 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,48 (1 H, ddd, J=2,27, 1, 16,6 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,64 (1 H, ddd, J=3,2, 10,2, 16,6 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,79 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 6,83 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 6,85 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 6,89 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 6,98 (1 H, d, J=8,3 Hz, Ar-H), 7,08 (1 H, d, J=6,8 Hz, Ar-H), 7,10 (1 H, d, J=6,8 Hz, Ar-H), 7,19 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H).

El compuesto cetónico conjugado 256 (260,2 mg, 0,88 mmol) y (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina (180 mg, 1,05 mmol, 1,2 mol ec.) se disolvieron en cloroformo/metanol (4:1) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 13 días. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna [gel de sílice, cloroformo/metanol] para dar de ese modo un aceite incoloro K-2312 (177,4 mg, 43,3%).

MS m/z: 468. RMN  $^1\text{H}$   $\delta$ : 1,61 (3 H, d, J=6,8 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,63-2,71 (1 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,81-2,88 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,95 (1 H, d, J=5,4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,78 (3 H, d, J=5,4 Hz,  $\text{OCH}_3$ ), 4,22 (2 H, d, J=18,3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4,27 (2 H, d, J=30,5 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4,81-4,86 (1 H, m, CH), 6,72 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 6,74 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 6,82 (1 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 6,83 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 6,85 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 6,98 (1 H, d, J=8,8 Hz, Ar-H), 7,02 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,10 (1 H, d, J=8,5 Hz, Ar-H), 7,45-7,54 (3 H, m, Ar-H), 7,77 (2 H, d, J=7,6 Hz, Ar-H), 7,88 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H), 8,11 (1 H, d, J=8,1 Hz, Ar-H).

Ejemplo 122: Síntesis del K-2280 (N-{5-[(4-metoxifenil)tio]pentil-N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amina})

4-metoxitiofenol (753 mg, 5,37 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml). A la disolución obtenida se añadieron sucesivamente a temperatura ambiente carbonato de potasio (754 mg, 5,46 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,73 ml, 5,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron a la misma temperatura carbonato de potasio (931 mg, 6,75 mmol) y (R)-(+)-1-(naftil)etilamina (0,52 ml, 3,22 mmol). Además, la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a extracción separativa con cloroformo y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se lavó. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo : metanol = 200 : 1) para dar de ese modo un compuesto viscoso de color amarillo pálido K-2280 en forma de un compuesto libre. Posteriormente, sobre el K-2280 obtenido anteriormente se vertieron 5 ml de ácido hidroclicórico/metanol al 10% y se dejó reposar durante 3 minutos, seguidos de concentración. Los cristales de color amarillo pálido así obtenidos se sometieron a la filtración de Kiriya y el precipitado se lavó con éter dietílico. Así se obtuvieron 210 mg (0,55 mmol, rendimiento: 20,6%) de hidroclicórico del K-2280 en forma de unos cristales blancos.

RMN a 400 MHz, 10,49 (1 H, bs), 9,98 (1 H, bs), 8,24 (1 H, d, J=7,32 Hz), 7,98 (1 H, d, J=8,56 Hz), 7,94 (1 H, dd, J=8,04 Hz, J=1,48 Hz), 7,90 (1 H, d, J=8,28 Hz), 7,52-7,68 (3 H, m), 7,19-7,23 (2 H, m), 6,73-6,77 (2 H, m), 5,14-5,24 (1 H, m), 3,73 (3 H, s), 2,67-2,75 (2 H, m), 2,65 (2 H, t, J=7,20 Hz), 2,02 (3 H, d, J=6,84 Hz), 1,91-1,99 (2 H, m), 1,38-1,46 (2 H, m), 1,21-1,35 (2 H, m), m/z=379.

Ejemplo 123: Síntesis del K-2281 (N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-N-{4-[(2,4,5-triclorofenil)tio]butil}amina)

5-triclorotiofenol (770 mg, 3,61 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml). A la disolución obtenida se añadieron sucesivamente a temperatura ambiente carbonato de potasio (560 mg, 4,05 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,43 ml, 3,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron a la misma temperatura carbonato de potasio (545 mg, 3,94 mmol) y (R)-(+)-1-(naftil)etilamina (0,41 ml, 3,94 mmol). Además, la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a extracción separativa con cloroformo y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se lavó. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo : metanol = 200 : 1) para dar de ese modo un compuesto viscoso de color amarillo pálido K-2281 en forma de un compuesto libre. Posteriormente, sobre el K-2281 obtenido anteriormente se vertieron 10 ml de ácido hidroclicórico/metanol al 10% y se dejó reposar durante 5 minutos, seguidos de concentración. Los cristales de color amarillo pálido obtenidos se sometieron a la filtración de Kiriya y el precipitado se lavó con éter dietílico. Así, se obtuvieron 280 mg (0,59 mmol, rendimiento: 15,0%) de hidroclicórico del K-2281 en forma de unos cristales blancos.

RMN a 400 MHz, 10,64 (1 H, bs), 10,07 (1 H, bs), 8,26 (1 H, dd, J=7,3 Hz, J=0,7 Hz), 8,01 (1 H, d = 8,3 Hz), 7,90-7,95 (2 H, m), 7,52-7,68 (3 H, m), 7,36 (1 H, s), 7,11 (1 H, s), 5,20-5,26 (1 H, m), 2,76 (2 H, t, J=7,0 Hz), 2,76-2,82 (2 H, m), 2,87 (3 H, d, J=6,8 Hz), 1,53-1,63 (2 H, m), m/z=437, 439.

Ejemplo 124: Síntesis del K-2282 (N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-N-{5-[(2,4,5-triclorofenil)tio]pentil}amina)

5-triclorotiofenol (1,53 g, 7,15 mmol) se disolvió en acetonitrilo (15 ml). A la disolución obtenida se añadieron sucesivamente a temperatura ambiente carbonato de potasio (1,083 g, 7,84 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,98 ml, 7,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron a la misma temperatura carbonato de potasio (1,00 g, 7,25 mmol) y (R)-(+)-1-(naftil)etilamina (0,69 ml, 4,27 mmol). Además, la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a extracción separativa con cloroformo y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se lavó. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo : metanol = 200 : 1) para dar de ese modo un compuesto viscoso de color amarillo pálido K-2282 en forma de un compuesto libre. Posteriormente, sobre el K-2282 obtenido anteriormente se vertieron 15 ml de ácido hidroclicórico/metanol al 10% y se dejó reposar durante 5 minutos, seguidos de concentración. Los cristales de color amarillo pálido obtenidos se sometieron a la filtración de Kiriyaama y el precipitado se lavó con éter dietílico. Así, se obtuvieron 283 mg (0,58 mmol, rendimiento: 13,5%) de hidroclicórico del K-2282 en forma de unos cristales blancos.

RMN a 400 MHz, 10,55 (1 H, bs), 10,03 (1 H, bs), 8,25 (1 H, d, J=7,3 Hz), 8,00 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,90-7,95 (2 H, m), 7,54-7,68 (3 H, m), 7,37 (1 H, s), 7,16 (1 H, s), 5,17-5,26 (1 H, m), 2,73-2,82 (4 H, m), 1,97-2,05 (2 H, m), 2,05 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,52-1,60 (2 H, m), 1,31-1,45 (2 H, m), m/z=451, 453.

Ejemplo 125: Síntesis del K-2287 (N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-N-(4-[[4-(trifluorometoxi)fenil]tio]butil)amina)

4-trifluorometoxitiofenol (908 mg, 4,68 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml). A la solución obtenida se añadieron sucesivamente a temperatura ambiente carbonato de potasio (679 mg, 4,91 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,568 ml, 4,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron a la misma temperatura carbonato de potasio (710 mg, 5,14 mmol) y (R)-(+)-1-(naftil)etilamina (0,53 ml, 3,28 mmol). Además, la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a extracción separativa con cloroformo y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se lavó. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo : metanol = 200 : 1) para dar de ese modo un compuesto viscoso de color amarillo pálido K-2287 en forma de un compuesto libre. Posteriormente, sobre el K-2287 obtenido anteriormente se vertieron 10 ml de ácido hidroclicórico/metanol al 10% y se dejó reposar durante 5 minutos, seguidos de concentración. Los cristales de color amarillo pálido obtenidos se sometieron a la filtración de Kiriyaama y el precipitado se lavó con hexano. Así, se obtuvieron 245 mg (0,51 mmol, rendimiento: 16,5%) de hidroclicórico del K-2287 en forma de unos cristales blancos.

RMN a 400 MHz, 10,58 (1 H, bs), 10,07 (1 H, bs), 8,25 (1 H, d, J=6,8 Hz), 8,00 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,90-7,96 (2 H, m), 7,52-7,67 (3 H, m), 7,15-7,19 (3 H, m), 7,02-7,04 (2 H, m), 5,19-5,24 (1 H, m), 2,73-2,76 (4 H, m), 2,06-2,17 (2 H, m), 2,06 (3 H, d, J=6,8 Hz), 1,41-1,59 (2 H, m), m/z=419.

Ejemplo 126: Síntesis del K-2288 (N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-N-(5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]tio]pentil)amina)

4-trifluorometoxitiofenol (995 mg, 5,12 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml). A la solución obtenida se añadieron sucesivamente a temperatura ambiente carbonato de potasio (715 mg, 5,17 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,70 ml, 5,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron a la misma temperatura carbonato de potasio (770 mg, 5,57 mmol) y (R)-(+)-1-(naftil)etilamina (0,58 ml, 3,59 mmol). Además, la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a extracción separativa con cloroformo y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se lavó. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo : metanol = 200 : 1) para dar de ese modo un compuesto viscoso de color amarillo pálido K-2288 en forma de un compuesto libre. Posteriormente, sobre el K-2288 obtenido anteriormente se vertieron 10 ml de ácido hidroclicórico/metanol al 10% y se dejó reposar durante 5 minutos, seguidos de concentración. Los cristales de color amarillo pálido obtenidos se sometieron a la filtración de Kiriyaama y el precipitado se lavó con hexano. Así, se obtuvieron 313 mg (0,67 mmol, rendimiento: 18,7%) de hidroclicórico del K-2288 en forma de unos cristales blancos.

RMN a 400 MHz, 10,53 (1 H, m), 10,03 (1 H, bs), 8,24-8,26 (1 H, m), 7,99 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,52-7,67 (3 H, m), 7,19-7,23 (2 H, m), 7,04-7,07 (2 H, m), 5,15-5,25 (1 H, m), 2,76 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,69-2,78 (2 H, m), 2,03 (3 H, d, J=6,8 Hz), 1,92-2,04 (2 H, m), 1,49 (2 H, tt, J=7,4 Hz, J=7,4 Hz), 1,27-1,38 (2 H, m), m/z=433.

Ejemplo 127: Síntesis del K-2293 (N-[4-[[4-clorofenil]tio]butil]-N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amina)

4-clorotiofenol (782 mg, 5,41 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml). A la solución obtenida se añadieron

5 sucesivamente a temperatura ambiente carbonato de potasio (850 mg, 6,15 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,65 ml, 5,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron a la misma temperatura carbonato de potasio (775 mg, 5,61 mmol) y (R)-(+)-1-(naftil)etilamina (0,62 ml, 3,84 mmol). Además, la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 24 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a extracción separativa con cloroformo y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se lavó. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo : metanol = 200 : 1) para dar de ese modo un compuesto viscoso de color amarillo pálido K-2293 en forma de un compuesto libre. Posteriormente, sobre el K-2293 obtenido anteriormente se vertieron 10 ml de ácido hidroclicórico/metanol al 10% y se dejó reposar durante 5 minutos, seguidos de concentración. Los cristales de color amarillo pálido obtenidos se sometieron a la filtración de Kiriya y el precipitado se lavó con éter dietílico. Así, se obtuvieron 420 mg (1,03 mmol, rendimiento: 26,9%) de hidroclicórico del K-2293 en forma de unos cristales blancos.

10 RMN a 400 MHz, 10,58 (1 H, bs), 10,05 (1 H, bs), 8,25 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,99 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,94 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=1,2 Hz), 7,91 (1 H, d, J=8,04 Hz), 7,52-7,67 (3 H, m), 7,12-7,16 (2 H, m), 7,06-7,10 (2 H, m), 5,16-5,25 (1 H, m), 2,70-2,74 (4 H, m), 2,06-2,15 (2 H, m), 2,05 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,40-1,57 (2 H, m), m/z=369.

20 Ejemplo 128: Síntesis del K-2240 (N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-N-(3-{[4-(trifluorometil)fenil]tio}propil)amina)

Por el mismo método empleado para la síntesis del K-2293 se obtuvo el hidroclicórico del K-2240 en forma de unos cristales blancos pero reemplazando el 4-clorotiofenol y 1,4-dibromobutano, respectivamente, por 4-trifluorometiltiofenol y 1,3-dibromopropano, m/z=389.

25 Ejemplo 129: Síntesis del K-2263 (N-{4-[(4-fluorofenil)tio]butil}-N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amina)

Por el mismo método empleado para la síntesis del K-2293 se obtuvo el hidroclicórico del K-2263 en forma de unos cristales blancos pero reemplazando el 4-clorotiofenol por 4-fluorotiofenol.

30 RMN, 400 MHz, 10,57 (1 H, bs), 10,04 (1 H, bs), 8,24 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,99 (1 H, d, J=8,52 Hz), 7,90-7,96 (2 H, m), 7,52-7,67 (3 H, m), 7,15-7,20 (2 H, m), 6,86-6,92 (2 H, m), 5,19-5,22 (1 H, m), 2,67-2,77 (2 H, m), 2,69 (2 H, t, J=7,1 Hz), 2,05-2,15 (2 H, m), 2,05 (3 H, d, J=6,8 Hz), 1,36-1,54 (2 H, m), m/z=353.

Ejemplo 130. Síntesis del K-2269 (N-{4-[(3-metoxifenil)tio]butil}-N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amina)

35 El hidroclicórico del K-2269 se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol por 3-metoxitiofenol.

40 RMN-400 MHz 10,58 (1 H, bs), 10,06 (1 H, bs), 8,24-8,26 (1 H, m), 7,99 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,88-7,94 (3 H, m) 7,53-7,67 (3 H, m), 7,08 (1 H, dd, J=8,3 Hz, J=8,3 Hz), 6,71-6,74 (2 H, m), 6,64 (1 H, ddd, J=8,3 Hz, J=2,4 Hz, J=1,0 Hz), 5,15-5,25 (1 H, m), 2,70-2,79 (2 H, m), 2,75 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,07-2,16 (2 H, m), 2,05 (3 H, d, J=6,8 Hz), 1,43-1,60 (2 H, m), m/z=365.

Ejemplo 131: Síntesis del K-2271 (N-{4-(5-etoxi-1,3-benzotiazol-2-il)tio}butil}-N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amina)

45 El hidroclicórico del K-2271 se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol por 6-etoxi-2-mercaptobenzotiazol.

RMN a 400 MHz, 10,56 (1 H, bs), 10,04 (1 H, bs), 8,29 (1 H, d, J=7,0 Hz), 8,02 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,87-7,92 (2 H, m), 7,52-7,70 (4 H, m), 7,13 (1 H, d, J=2,2 Hz), 6,96 (1 H, dd, J=8,8 Hz, J=2,2 Hz), 5,20-5,28 (1 H, m), 4,02 (2 H, dd, J=13,9 Hz, J=7,1 Hz), 3,27 (2 H, dd, J=7,1 Hz, J=7,1 Hz), 2,20-2,60 (4 H, m), 2,12-2,23 (2 H, m), 2,06 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,76-1,87 (2 H, m), 1,42 (3 H, t, J=6,8 Hz), m/z=436.

50 Ejemplo 132: Síntesis del K-2279 (N-{5-(3-metoxifenil)tio}pentil}-N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amina)

El hidroclicórico del K-2279 se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol y 1,4-dibromobutano, respectivamente, por 3-metoxitiofenol y 1,5-dibromopentano.

55 RMN a 400 MHz, 10,51 (1 H, bs), 9,99 (1 H, bs), 8,24 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,89-7,99 (3 H, m), 7,54-7,67 (3 H, m), 7,10 (1 H, dd, J=7,9 Hz, J=7,9 Hz), 6,75-6,79 (2 H, m), 6,61-6,65 (1 H, ddd, J=8,0 Hz, J=2,4 Hz, J=0,7 Hz), 5,14-5,24 (1 H, m), 3,72 (3 H, s), 2,68-2,79 (4 H, m), 2,03 (3 H, d, J=6,8 Hz), 1,93-1,99 (2 H, m), 1,47-1,54 (2 H, m), 1,24-1,38 (2 H, m), m/z=379.

60 Ejemplo 133: Síntesis del K-2284 (N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-N-(5-{[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil]tio}pentil)-amina)

El hidroclicórico del K-2284 se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para

la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol y 1,4-dibromobutano, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometiltiofenol y 1,5-dibromopentano.

RMN-400 MHz 10,54 (1 H, bs), 10,43 (1 H, bs), 8,24 (1 H, d, J=6,6 Hz), 7,99 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,90-7,96 (2 H, m), 7,55-7,67 (3 H, m), 5,15-5,25 (1 H, bs), 2,91 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,70-2,80 (2 H, m), 2,04 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,93-2,02 (2 H, m), 1,48 (2 H, tt, J=7,4 Hz, J=7,4 Hz), 1,26-1,41 (2 H, m), m/z=489.

Ejemplo de 134: Síntesis del K-2286 (N-{6-[(4-clorofenil)tio]hexil}-N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amina)

El hidrocloreto del K-2286 se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 1,4-dibromobutano por 1,6-dibromohexano, m/z=397.

Ejemplo 135: Síntesis del K-2292 (N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-N-(7-[[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil]tio]heptil)-amina)

El hidrocloreto del K-2292 se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol y 1,4-dibromobutano, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometiltiofenol y 1,7-dibromopentano.

RMN a 400 MHz, 10,48 (1 H, bs), 9,98 (1 H, bs), 8,26 (1 H, d, J=6,8 Hz), 8,00 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,94 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,91 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,54-7,68 (3 H, m), 5,21 (1 H, bs), 2,92 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,74 (2 H, bs), 2,05 (3 H, d, J=5,1 Hz), 1,97 (2 H, bs), 1,42-1,50 (2 H, m), 1,23-1,38 (2 H, m), 1,17 (4 H, bs), m/z=517.

Ejemplo 136: Síntesis del K-2295

El hidrocloreto del K-2295 se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol y 1,4-dibromobutano, respectivamente, por 5-triclorotiofenol y 1-bromo-2-cloroetano.

RMN a 400 MHz, 10,94 (1 H, bs), 10,31 (1 H, bs), 8,17 (1 H, d, J=6,6 Hz), 7,88-7,96 (3 H, m), 7,55-7,65 (3 H, m), 7,42 (1 H, s), 7,29 (1 H, s), 5,20-5,28 (1 H, m), 3,47-3,59 (2 H, m), 2,92-3,07 (2 H, m), 2,03 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=409.

Ejemplo 137: Síntesis del K-2296 (N-[[5-(2,5-diclorofenil)tio]pentil]-N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amina)

El hidrocloreto del K-2296 se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol y 1,4-dibromobutano, respectivamente, por 2,5-diclorotiofenol y 1,5-dibromopentano.

RMN a 400 MHz, 10,63 (1 H, bs), 10,08 (1 H, bs), 8,26 (1 H, d, J=6,8 Hz), 8,01 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,90-7,94 (2 H, m), 7,52-7,68 (3 H, m), 7,18 (1 H, d, J=8,3 Hz), 6,98-7,02 (2 H, m), 5,18-5,28 (1 H, m), 2,75-2,84 (2 H, m), 2,77 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,12-2,20 (2 H, m), 2,07 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,56-1,67 (4 H, m), m/z=417.

Ejemplo 138: Síntesis del K-2297 (N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-N-(4-[[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil]tio]butil)-amina)

El hidrocloreto del K-2297 se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol por 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometiltiofenol.

RMN a 400 MHz, 10,59 (1 H, bs), 10,08 (1 H, b), 8,23 (1 H, d, J=6,6 Hz), 8,00 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,94 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=1,2 Hz), 7,55-7,67 (3 H, m), 5,18-5,23 (1 H, m), 2,89 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,70-2,82 (2 H, m), 2,04-2,13 (2 H, m), 2,05 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,47-1,60 (2 H, m), m/z=475.

Ejemplo 139: Síntesis del K-2298 (N-{4-[(2,5-diclorofenil)tio]butil}-N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amina)

El hidrocloreto del K-2298 se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol por 2,5-diclorotiofenol.

RMN a 400 MHz, 10,64 (1 H, bs), 10,09 (1 H, bs), 8,26 (1 H, d, J=6,6 Hz), 8,01 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,89-7,94 (2 H, m), 7,52-7,68 (3 H, m), 7,18 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,01 (1 H, dd, J=6,6 Hz, J=2,4 Hz), 5,18-5,28 (1 H, m), 2,73-2,85 (2 H, m), 2,76 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,16 (2 H, tt, J=7,2 Hz, J=7,2 Hz), 2,07 (3 H, d, J=6,8 Hz), 1,52-1,68 (2 H, m), m/z=403.

Ejemplo 140: Síntesis del K-2301 (N-[(1R)-1-((1-naftil)etil)-N-(6-[[4-(trifluorometoxi)fenil]tio]hexil)amina)

El hidrocloreto del K-2301 se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol y 1,4-dibromobutano, respectivamente, por 4-trifluorometoxitiofenol y 1,6-dibromohexano.

RMN a 400 MHz, 10,53 (1 H, bs), 10,00 (1 H, bs), 8,27 (1 H, d, J=7,3 Hz), 8,00 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,89-7,95 (2 H, m), 7,52-7,68 (3 H, m), 7,21-7,24 (2 H, m), 7,05-7,08 (2 H, m), 5,21 (1 H, bs), 2,70-2,78 (2 H, m), 2,76 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,06 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,92-2,02 (2 H, m), 1,46-1,54 (2 H, m), 1,17-1,35 (4 H, m), m/z=447.

Ejemplo de ref. 141: Síntesis del K-2302 (N-{4-[(2,4-dimetilfenil)tio]butil}-N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amina) de ref.

El hidrocloreuro K-2302 de ref. se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol por 2,4-dimetiltiofenol.

RMN a 400 MHz, 10,60 (1 H, bs), 10,05 (1 H, bs), 8,25 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,99 (1 H, d, J=8,6 Hz), 7,93 (1 H, d, J=7,84 Hz), 7,89 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,51-7,66 (3 H, m), 7,00 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,90 (1 H, s), 6,83 (1 H, d, J=7,8 Hz), 5,15-5,24 (1 H, m), 2,70-2,78 (2 H, m), 2,66 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,22 (6 H, s), 2,07-2,13 (2 H, m), 2,05 (3 H, d, J=6,8 Hz), 1,40-1,55 (2 H, m), m/z=363.

Ejemplo de ref. 142: Síntesis del K-2303 (N-{5-[(2,4-dimetilfenil)tio]pentil}-N-[(1R)-1-((1-naftil)etil]amina) de ref.

El hidrocloreuro K-2303 de ref. se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol y 1,4-dibromobutano, respectivamente, por 2,4-dimetiltiofenol y 1,5-dibromohexano.

RMN a 400 MHz, 10,51 (1 H, bs), 10,00 (1 H, bs), 8,25 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,98 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,94 (1 H, dd, J=7,8 Hz, J=1,2 Hz), 7,90 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,53-7,67 (3 H, m), 7,05 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,90 (1 H, s), 6,85 (1 H, d, J=7,8 Hz), 5,14-5,23 (1 H, m), 2,67-2,78 (2 H, m), 2,67 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,24 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 2,02 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,92-2,01 (2 H, m), 1,43-1,51 (2 H, m), 1,27-1,34 (2 H, m), m/z=377.

Ejemplo de ref. 143: Síntesis del K-2304 (N-{4-[(4-metilfenil)tio]butil}-N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]amina) de ref.

El hidrocloreuro K-2304 de ref. se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol por 4-metiltiofenol.

RMN a 400 MHz, 10,55 (1 H, bs), 10,03 (1 H, bs), 8,25 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,99 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,93-7,95 (1 H, m), 7,89 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,06-7,86 (5 H, m), 6,96-6,99 (2 H, m), 5,18-5,22 (1 H, m), 2,68-2,77 (2 H, m), 2,69 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,25 (3 H, s), 2,04-2,14 (2 H, m), 2,04 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,37-1,55 (2 H, m), m/z=349.

Ejemplo de ref. 144: Síntesis del K-2305 (N-{5-[(4-metilfenil)tio]pentil}-N-[(1R)-1-((1-naftil)etil]amina) de ref.

El hidrocloreuro K-2305 de ref. se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol y 1,4-dibromobutano, respectivamente, por 4-metiltiofenol y 1,5-dibromopentano.

RMN a 400 MHz, 10,50 (1 H, bs), 9,99 (1 H, bs), 8,25 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,98 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,94 (1 H, dd, J=7,8 Hz, J=1,2 Hz), 7,89 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,52-7,66 (3 H, m), 7,11-7,13 (2 H, m), 6,98-7,00 (2 H, m), 5,18 (1 H, bs), 2,68-2,73 (2 H, m), 2,71 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,24 (3 H, s), 2,02 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,91-1,99 (2 H, m), 1,42-1,50 (2 H, m), 1,26-1,34 (2 H, m), m/z=363.

Ejemplo 145: Síntesis del K-2275

El hidrocloreuro del K-2305 se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol y 1,4-dibromobutano, respectivamente, por 3-trifluorometiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano.

RMN-400 MHz 10,88 (1 H, bs), 10,25 (1 H, bs), 8,16 (1 H, d, J=6,6 Hz), 7,87-7,95 (3 H, m), 7,52-7,65 (3 H, m), 7,40 (1 H, bs), 7,31-7,34 (2 H, m), 7,21-7,26 (1 H, m), 5,18-5,28 (1 H, m), 3,53 (2 H, t, J=7,7 Hz), 2,91-3,06 (2 H, m), 2,01 (3 H, d, J=6,84 Hz), m/z=375.

Ejemplo 146: Síntesis del K-2314 .

El hidrocloreuro del K-2314 se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol por 4-metoxitiofenol.

RMN a 400 MHz, 10,55 (1 H, bs), 10,03 (1 H, bs), 8,25 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,99 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,89-7,95 (2 H, m), 7,52-7,68 (3 H, m), 7,15-7,18 (2 H, m), 6,71-6,75 (2 H, m), 5,18-5,22 (1 H, m), 3,74 (3 H, s), 2,67-2,76 (2 H, m), 2,64 (2 H, t, J=7,1 Hz), 2,03-2,15 (2 H, m), 2,05 (2 H, d, J=6,8 Hz), 1,32-1,50 (2 H, m), m/z=365.

Ejemplo 147: Síntesis del K-2008

El hidrocloreuro del K-2008 se obtuvo en forma de unos cristales blancos por el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2293 pero reemplazando el 4-clorotiofenol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, respectivamente, por 3-trifluorometiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina, m/z=355.

Ejemplo de ref. 148: Síntesis del S-1 de ref.

El 2,5 -dimetiltiofenol (580 mg, 4,20 mmol) de ref. se disolvió en acetonitrilo (6 ml). A la solución obtenida se añadieron sucesivamente a temperatura ambiente carbonato de potasio (785 mg, 5,68 mmol) y 1-bromo-2-

cloroetano (0,35 ml, 4,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, al sistema de reacción se añadieron a la misma temperatura carbonato de potasio (730 mg, 5,28 mmol) y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina (500 mg, 3,30 mmol). Además, la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 24 horas. Después de la finalización de la reacción, la

5 mezcla se enfrió dejándola reposar a temperatura ambiente y a ello se añadió agua. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a extracción separativa con cloroformo y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se lavó. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo : metanol = 200 : 1) para dar de ese modo un compuesto viscoso amarillo pálido S-1 (332 mg, 1,05 mmol, rendimiento: 31,8%).

10 RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz, 7,30 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,21 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,06 (1 H, s), 6,86-6,90 (3 H, m), 6,75-6,78 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,74 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,95-3,03 (2 H, m), 2,68-2,77 (2 H, m), 2,32 (3 H, s), 2,27 (3 H, s), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=315.

Ejemplo de ref. 149: Síntesis del S-2 de ref.

15 El S-2 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 1-bromo-2-cloroetano por 1,3-dibromopropano.

20 RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz, 7,22 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,06 (1 H, s), 7,02 (1 H, d, J=7,5 Hz), 6,86-6,88 (3 H, m), 6,76-6,78 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,85-2,96 (2 H, m), 2,53-2,66 (2 H, m), 2,29 (3 H, s), 2,28 (3 H, s), 1,74-1,82 (2 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=329.

Ejemplo de ref. 150: Síntesis del S-3 de ref.

25 El S-3 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 1-bromo-2-cloroetano por 1,4-dibromobutano.

RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz, 7,22 (1 H, dd, J=8,3 Hz, J=8,3 Hz), 7,04 (1 H, s), 7,03 (1 H, d, J=8,0 Hz), 6,85-6,89 (3 H, m), 6,75-6,78 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,8 Hz), 2,85 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,42-2,55 (2 H, m), 2,30 (3 H, s), 2,29 (3 H, s), 1,56-1,70 (4 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,8 Hz), m/z=343.

30 Ejemplo de ref. 151: Síntesis del S-4 de ref.

El S-4 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 1-bromo-2-cloroetano por 1,5-dibromopentano.

35 RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,3 Hz, J=8,3 Hz), 7,05 (1 H, s), 7,03 (1 H, d, J=7,5 Hz), 6,87-6,88 (3 H, m), 6,76-6,78 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,85 (1 H, t, J=7,5 Hz), 2,40-2,51 (2 H, m), 2,31 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 1,61-1,67 (2 H, m), 1,42-1,51 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=357.

Ejemplo de ref. 152: Síntesis del S-5 de ref.

40 El S-5 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 1-bromo-2-cloroetano por 1,6-dibromohexano.

45 RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,05 (1 H, s), 7,03 (1 H, d, J=8,0 Hz), 6,86-6,89 (3 H, m), 6,76-6,78 (3 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,85 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,39-2,52 (2 H, m), 2,31 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 1,61-1,67 (2 H, m), 1,39-1,50 (4 H), 1,34 (3 H, d, J=7,0 Hz), 1,29-1,34 (2 H, m), m/z=371.

Ejemplo de ref. 153: Síntesis del S-6 de ref.

El S-6 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 1-bromo-2-cloroetano por 1,7-dibromoheptano.

50 RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz, 7,22 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,05 (1 H, s), 7,03 (1 H, d, J=7,5 Hz), 6,80-6,86 (3 H, m), 6,75-6,78 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,8 Hz), 2,85 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,38-2,51 (2 H, m), 2,31 (3 H, s), 2,29 (3 H, s), 1,60-1,66 (2 H, m), 1,37-1,48 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,8 Hz), 1,27-1,30 (4 H, m), m/z=385.

Ejemplo de ref. 154: Síntesis del S-7 de ref.

55 El S-7 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 1-bromo-2-cloroetano por 1,8-dibromooctano.

60 RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,3 Hz, J=8,3 Hz), 7,06 (1 H, s), 7,03 (1 H, d, J=8,0 Hz), 6,87-6,89 (3 H, m), 6,75-6,78 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,86 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,39-2,51 (2 H, m), 2,31 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 1,61-1,67 (2 H, m), 1,38-1,47 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,23-1,31 (6 H, m), m/z=399.

Ejemplo de ref. 155: Síntesis del S-8 de ref.

65 El S-8 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina por (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,8 Hz), 7,83-7,87 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,64 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,42-7,51 (3 H, m), 7,05 (1 H, s), 7,03 (1 H, d, J=8,0 Hz), 6,88 (1 H, d, J=7,8 Hz), 4,63 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,05 (2 H, t, J=6,6 Hz), 2,77-2,87 (2 H, m), 2,32 (3 H, s), 2,24 (3 H, s), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=335.

5 Ejemplo de ref. 156: Síntesis del S-9 de ref.

El S-9 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

10 RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,83-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,64 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 7,25 (1 H, s), 7,06 (1 H, s), 7,02 (1 H, d, J=7,7 Hz), 6,87 (1 H, d, J=7,7 Hz), 4,62 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,87-3,00 (2 H, m), 2,64-2,77 (2 H, m), 2,28 (3 H, s), 2,27 (3 H, s), 1,81-1,88 (2 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=349.

15 Ejemplo de ref. 157: Síntesis del S-10 de ref.

El S-10 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

20 RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,66 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,03 (1 H, s), 7,01 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,86-6,89 (1 H, m), 4,64 (1 H, q, J=6,2 Hz), 2,85 (2 H, t, J=6,8 Hz), 2,55-2,65 (2 H, m), 2,30 (3 H, s), 2,28 (3 H, s), 1,65-1,70 (4 H, m), 1,50 (3 H, d, J=6,2 Hz), m/z=363.

25 Ejemplo de ref. 158: Síntesis del S-11 de ref.

El S-11 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

30 RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz, 8,45 (1 H, d, J=8,0 Hz), 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,64 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,42-7,52 (3 H, m), 7,01-7,04 (2 H, m), 6,87 (1 H, q, J=7,6 Hz), 4,62 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,85 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,51-2,63 (2 H, m), 3,00 (3 H, s), 2,29 (3 H, s), 1,61-1,68 (2 H, m), 1,44-1,57 (4 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=377.

35 Ejemplo de ref. 159: Síntesis del S-12 de ref.

El S-12 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

40 RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,64 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,40-7,52 (3 H, m), 6,06-6,98 (2 H, m), 6,87 (1 H, d, J=7,6 Hz), 4,62 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,84 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,49-2,63 (2 H, m), 2,30 (3 H, s), 2,29 (3 H, s), 1,59-1,67 (2 H, m), 1,46-1,55 (2 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,27-1,46 (4 H, m), m/z=391.

Ejemplo de ref. 160: Síntesis del S-13 de ref.

45 El S-13 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

50 RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,68 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,41-7,53 (3 H, m), 7,04 (1 H, s), 7,02 (1 H, d, J=7,6 Hz), 6,87 (1 H, d, J=7,6 Hz), 4,66 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,84 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,30 (3 H, s), 2,29 (3 H, s), 1,58-1,66 (2 H, m), 1,53 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,34-1,44 (2 H, m), 1,26-1,30 (4 H, m), m/z=405.

Ejemplo de ref. 161: Síntesis del S-14 de ref.

55 El S-14 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=419.

60 Ejemplo de ref. 162: Síntesis del S-15 de ref.

El S-15 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 1,10-dibromodecano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,6 Hz), 7,83-7,88 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,65 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,40-7,52 (3 H, m), 7,06 (1 H, s), 7,03 (1 H, d, J=7,6 Hz), 6,87 (1 H, d, J=7,6 Hz), 4,63 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,86 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,50-2,62 (2 H, m), 2,31 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 1,60-1,70 (2 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,20-1,50 (14 H, m), m/z=447.

5 Ejemplo de ref. 163: Síntesis del S-16 de ref.

El S-16 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 1,12-dibromododecano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

10 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,65 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,46-7,53 (3 H, m), 7,06 (1 H, s), 7,03 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,87 (1 H, d, J=7,8 Hz), 4,63 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,87 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,50-2,63 (2 H, m), 2,31 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 1,61-1,69 (2 H, m), 1,15-1,55 (18 H, m), 1,50 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=475.

15 Ejemplo de ref. 164: Síntesis del S-17 de ref.

El S-17 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 2,5-dimetiltiofenol por 2,4-dimetiltiofenol.

20 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,21 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,14 (1 H, d, J=8,0 Hz), 6,98 (1 H, s), 6,90-6,92 (1 H, m), 6,85-6,88 (2 H, m), 6,75-6,81 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,93-2,97 (2 H, m), 2,62-2,74 (2 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,27 (3 H, s), 1,33 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=315.

25 Ejemplo de ref. 165: Síntesis del S-18 de ref.

El S-18 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,4-dimetiltiofenol y 1,3-dibromopropano.

30 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,22 (1 H, dd, J=8,1 Hz, J=8,1 Hz), 7,16 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,98 (1 H, s), 6,92-6,95 (1 H, m), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,75-6,79 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,80-2,93 (2 H, m), 2,51-2,65 (2 H, m), 2,32 (3 H, s), 2,28 (3 H, s), 1,70-1,81 (2 H, m), 1,32 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=329.

Ejemplo de ref. 166: Síntesis del S-19 de ref.

35 El S-19 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,4-dimetiltiofenol y 1,4-dibromobutano.

40 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,3 Hz, J=8,3 Hz), 7,16 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,98 (1 H, parecido a s), 6,93-6,95 (1 H, m), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,75-6,79 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,81 (2 H, t, J=6,9 Hz), 2,40-2,54 (2 H, m), 2,33 (3 H, s), 2,28 (3 H, s), 1,53-1,66 (4 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=343.

Ejemplo de ref. 167: Síntesis del S-20 de ref.

45 El S-20 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,4-dimetiltiofenol y 1,5-dibromopentano.

50 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,16 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,98 (1 H, s), 6,95 (1 H, d, J=8,0 Hz), 6,66-6,89 (2 H, m), 6,70-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,81 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,38-2,52 (2 H, m), 2,33 (3 H, s), 2,28 (3 H, s), 1,56-1,64 (2 H, m), 1,35-1,50 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=357.

Ejemplo de ref. 168: Síntesis del S-21 de ref.

55 El S-21 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,4-dimetiltiofenol y 1,6-dibromohexano.

60 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,16 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,98 (1 H, s), 6,93-6,96 (1 H, m), 6,87-6,90 (2 H, m), 6,75-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,81 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,38-2,51 (2 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,28 (3 H, s), 1,56-1,64 (2 H, m), 1,24-1,50 (6 H, m), 1,34 (2 H, d, J=6,6 Hz), m/z=371.

60 Ejemplo de ref. 169: Síntesis del S-22 de ref.

El S-22 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,4-dimetiltiofenol y 1,7-dibromoheptano.

65 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,16 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,99 (1 H, s), 6,93-6,96 (1 H, m),

6,87-6,90 (2 H, m), 6,73-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,81 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,37-2,51 (2 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,28 (3 H, s), 1,56-1,64 (2 H, m), 1,24-1,46 (8 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=385.

Ejemplo de ref. 170: Síntesis del S-23 de ref.

- 5 El S-23 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,4-dimetiltiofenol y 1,8-dibromooctano.

10 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,3 Hz, J=8,3 Hz), 7,17 (1 H, d, J=8,0 Hz), 6,99 (1 H, s), 6,95 (1 H, d, J=8,0 Hz), 6,87-6,89 (1 H, m), 6,75-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,82 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,38-2,52 (2 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,28 (3 H, s), 1,55-1,64 (2 H, m), 1,20-1,50 (10 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=399.

Ejemplo de ref. 171: Síntesis del S-24 de ref.

- 15 El S-24 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y la (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,4-dimetiltiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

20 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,16 Hz), 7,83-7,90 (1 H, m), 7,72 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,42-7,52 (3 H, m), 7,14 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,98 (1 H, s), 6,87-6,90 (1 H, m), 4,61 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,02 (2 H, t, J=8,7 Hz), 2,73-2,81 (2 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,27 (3 H, s), 1,48 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=335.

Ejemplo de ref. 172: Síntesis del S-25 de ref.

- 25 El S-25 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,4-dimetiltiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=349.

Ejemplo de ref. 173: Síntesis del S-26 de ref.

- 30 El S-26 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,4-dimetiltiofenol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

35 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,31 Hz), 7,85-7,87 (1 H, m), 7,23 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,64 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,15 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,98 (1 H, s), 6,93-6,95 (1 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,80 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,48-2,62 (2 H, m), 2,35 (3 H, s), 2,27 (3 H, s), 1,57-1,63 (2 H, m), 1,43-1,53 (2 H, m), 1,25-1,44 (4 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=391.

Ejemplo de ref. 174: Síntesis del S-27 de ref.

- 40 El S-27 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,4-dimetiltiofenol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

45 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,87 (1 H, d, J=6,0 Hz), 7,68-7,78 (2 H, m), 7,45-7,55 (3 H, m), 7,15 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,98 (1 H, s), 6,94 (1 H, d, J=7,8 Hz), 4,69 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,79 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,50-2,63 (2 H, m), 2,33 (3 H, s), 2,27 (3 H, s), 1,14-1,62 (13 H, m), m/z=405.

Ejemplo de ref. 175: Síntesis del S-28 de ref.

- 50 El S-28 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,4-dimetiltiofenol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

55 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,86-7,90 (1 H, m), 7,70-7,80 (2 H, m), 7,45-7,55 (3 H, m), 7,16 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,98 (1 H, s), 6,94 (1 H, d, J=7,8 Hz), 4,72 (1 H, q, J=6,4 Hz), 2,80 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,50-2,65 (2 H, m), 2,33 (3 H, s), 2,27 (3 H, s), 1,17-1,63 (15 H, m), m/z=419.

Ejemplo de ref. 176: Síntesis del S-29 de ref.

- 60 El S-29 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol por 2,6-dimetiltiofenol.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,21 (1 H, dd, J=8,1 Hz, J=8,1 Hz), 7,05-7,12 (3 H, m), 6,83-6,86 (2 H, m), 6,73-6,78 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,69 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,72-2,82 (2 H, m), 2,57-2,64 (2 H, m), 2,51 (6 H, s), 1,32 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=315.

Ejemplo de ref. 177: Síntesis del S-30 de ref.

El S-30 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,6-dimetiltiofenol y 1,3-dibromopropano.

5 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,22 (1 H, dd, J=8,1 Hz, J=8,1 Hz), 7,05-7,09 (3 H, m), 6,84-6,86 (2 H, m), 6,74-6,78 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,69 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,62-2,70 (2 H, m), 2,51-2,60 (2 H, m), 2,50 (6 H, s), 1,61-1,70 (2 H, m), 1,32 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=329.

Ejemplo de ref. 178: Síntesis del S-31 de ref.

10 El S-31 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,6-dimetiltiofenol y 1,4-dibromobutano.

15 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,22 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,04-7,09 (3 H, m), 6,85-6,88 (2 H, m), 6,77 (1 H, ddd, J=8,0 Hz, J=2,4 Hz, J=1,0 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,70 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,61 (2 H, t, J=6,7 Hz), 2,51 (6 H, s), 2,39-2,48 (2 H, m), 1,48-1,58 (4 H, m), 1,32 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=343.

Ejemplo de ref. 179: Síntesis del S-32 de ref.

20 El S-32 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,6-dimetiltiofenol y 1,5-dibromopentano.

25 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,06-7,11 (1 H, m), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,75-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,61 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,52 (6 H, s), 2,38-2,49 (2 H, m), 1,34-1,54 (6 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=357.

Ejemplo de ref. 180: Síntesis del S-33 de ref.

30 El S-33 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,6-dimetiltiofenol y 1,6-dibromohexano.

35 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,07-7,11 (3 H, m), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,75-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,61 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,52 (6 H, s), 2,36-2,50 (2 H, m), 1,21-1,54 (8 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=371.

Ejemplo de ref. 181: Síntesis del S-34 de ref.

40 El S-34 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,6-dimetiltiofenol y 1,7-dibromoheptano.

45 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,20-7,25 (1 H, m), 7,07-7,09 (3 H, m), 6,86-6,90 (2 H, m), 6,75-6,78 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,61 (2 H, t, J=7,32 Hz), 2,53 (6 H, s), 2,36-2,50 (2 H, m), 1,20-1,54 (10 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=385.

Ejemplo de ref. 182: Síntesis del S-35 de ref.

El S-35 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,6-dimetiltiofenol y 1,8-dibromooctano.

50 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,20-7,25 (1 H, m), 7,05-7,10 (3 H, m), 6,88-6,89 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,73 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,61 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,53 (6 H, s), 2,37-2,49 (2 H, m), 1,20-1,55 (12 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=399.

Ejemplo de ref. 183: Síntesis del S-36 de ref.

55 El S-36 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 2,5-dimetiltiofenol y la (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,6-dimetiltiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

60 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,83-7,90 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,43-7,52 (3 H, m), 7,04-7,12 (3 H, m), 4,59 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,77-2,86 (2 H, m), 2,70 (2 H, t, J=6,6 Hz), 2,50 (6 H, s), 1,47 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=335.

Ejemplo de ref. 184: Síntesis del S-37 de ref.

65 El S-37 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero

reemplazando 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,6-dimetiltiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,84-7,87 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,62 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,44-7,51 (3 H, m), 7,04-7,11 (3 H, m), 4,58 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,58-2,73 (4 H, m), 2,50 (6 H, s), 1,68-1,75 (2 H, m), 1,47 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=349.

Ejemplo de ref. 185: Síntesis del S-38 de ref.

El S-38 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,6-dimetiltiofenol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 7,05-7,11 (3 H, m), 4,61 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,61 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,50-2,59 (2 H, m), 2,50 (6 H, s), 1,50-1,64 (4 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=363.

Ejemplo de ref. 186: Síntesis del S-39 de ref.

El S-39 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,6-dimetiltiofenol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 7,06-7,08 (3 H, m), 4,61 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,61 (2 H, t, J=7,1 Hz), 2,50-2,58 (2 H, m), 2,51 (6 H, s), 1,35-1,55 (6 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=377.

Ejemplo de ref. 187: Síntesis del S-40 de ref.

El S-40 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por dimetiltiofenol-2,6,1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,85-7,87 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,64 (1 H, d, J=5,9 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 7,05-7,09 (3 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,50-2,62 (4 H, m), 2,52 (6 H, s), 1,23-1,53 (8 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=391.

Ejemplo de ref. 188: Síntesis del S-41 de ref.

El S-41 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,6-dimetiltiofenol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,64 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,44-7,53 (3 H, m), 7,07-7,09 (3 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,50-2,62 (4 H, m), 2,52 (6 H, s), 1,20-1,53 (10 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=405.

Ejemplo de ref. 189: Síntesis del S-42 de ref.

El S-42 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,6-dimetiltiofenol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,6 Hz), 7,86-7,89 (1 H, m), 7,74-7,78 (2 H, m), 7,46-7,54 (3 H, m), 6,99-7,10 (3 H, m), 4,70-4,78 (1 H, m), 2,51-2,62 (4 H, m), 2,52 (6 H, s), 1,07-1,84 (12 H, m), 1,59 (3 H, d, J=6,1 Hz), m/z=419.

Ejemplo de ref. 190: Síntesis del S-43 de ref.

El S-43 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol por 3,4-dimetiltiofenol.

RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 7,21 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,11 (1 H, s), 7,00-7,07 (2 H, m), 6,80-6,87 (2 H, m), 6,75-6,87 (2 H, m), 6,75-6,78 (1 H, m), 3,79 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,95-2,99 (2 H, m), 2,63-2,70 (2 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,20 (3 H, s), 1,33 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=315.

Ejemplo de ref. 191: Síntesis del S-44 de ref.

El S-44 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3,4-dimetiltiofenol y 1,3-dibromopropano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,20-7,25 (1 H, m), 7,12 (1 H, s), 7,01-7,08 (2 H, m), 6,84-6,88 (2 H, m), 6,75-6,78 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,70 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,83-2,95 (2 H, m), 2,50-2,63 (2 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 1,72-1,77 (2 H, m), 1,32 (3 H, d, J=7,0 Hz), m/z=329.

5 Ejemplo de ref. 192: Síntesis del S-45 de ref.

El S-45 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3,4-dimetiltiofenol y 1,4-dibromobutano.

10 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,22 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,11 (1 H, s), 7,01-7,07 (2 H, m), 6,85-6,87 (2 H, m), 6,75-6,78 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,70 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,84 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,40-2,52 (2 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 1,54-1,65 (4 H, m), 1,32 (3 H, d, J=7,0 Hz), m/z=343.

15 Ejemplo de ref. 193: Síntesis del S-46 de ref.

El S-46 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3,4-dimetiltiofenol y 1,5-dibromopentano, m/z=357.

20 Ejemplo de ref. 194: Síntesis del S-47 de ref.

El S-47 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3,4-dimetiltiofenol y 1,6-dibromohexano.

25 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,12 (1 H, s), 7,02-7,08 (2 H, m), 6,86-6,89 (2 H, m), 6,75-6,78 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,84 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,38-2,50 (2 H, m), 2,23 (3 H, s), 2,22 (3 H, s), 1,56-1,62 (2 H, m), 1,24-1,48 (6 H, m), 1,33 (3 H, d, J=7,0 Hz), m/z=377.

30 Ejemplo de ref. 195: Síntesis del S-48 de ref.

El S-48 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3,4-dimetiltiofenol y 1,7-dibromoheptano.

35 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,22 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,11 (1 H, s), 7,01-7,08 (2 H, m), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,75-6,78 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,80 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,38-2,50 (2 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 1,56-1,62 (2 H, m), 1,33-1,45 (4 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,24-1,28 (4 H, m), m/z=385.

Ejemplo de ref. 196: Síntesis del S-49 de ref.

40 El S-49 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3,4-dimetiltiofenol y 1,8-dibromooctano.

45 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,21-7,25 (1 H, m), 7,12 (1 H, s), 7,02-7,08 (2 H, m), 6,87-6,89 (1 H, d, J=8,0 Hz), 6,87 (1 H, s), 6,76-6,78 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,70-3,74 (1 H, m), 2,85 (2 H, t, J=7,8 Hz), 2,38-2,50 (2 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 1,56-1,62 (2 H, m), 1,33-1,46 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=7,0 Hz), 1,25 (6 H, bs), m/z=399.

Ejemplo de ref. 197: Síntesis del S-50 de ref.

50 El S-50 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y la (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 3,4-dimetiltiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

Ejemplo de ref. 198: Síntesis del S-51 de ref.

55 El S-51 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 3,4-dimetiltiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

60 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,5 Hz), 8,85 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,72 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,61 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,43-7,49 (3 H, m), 7,11 (1 H, s), 6,97-7,07 (2 H, m), 4,58 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,85-2,97 (2 H, m), 2,61-2,73 (2 H, m), 2,22 (6 H, s), 1,76-1,82 (2 H, m), 1,46 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=349.

Ejemplo de ref. 199: Síntesis del S-52 de ref.

El S-52 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero

reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 3,4-dimetiltiofenol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 8,86 (1 H, d, J=9,0 Hz), 8,18 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,62 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,44-7,51 (3 H, m), 7,11 (1 H, s), 7,01-7,07 (2 H, m), 4,60 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,84 (2 H, t, J=6,8 Hz), 2,50-2,62 (2 H, m), 1,60-1,68 (4 H, m), 1,47 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=363.

Ejemplo de ref. 200: Síntesis del S-53 de ref.

El S-53 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 3,4-dimetiltiofenol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,86 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=1,5 Hz), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,62 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,44-7,51 (3 H, m), 7,11 (1 H, s), 7,01-7,09 (2 H, m), 4,60 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,84 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,50-2,61 (2 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,24 (3 H, s), 1,57-1,63 (2 H, m), 1,41-1,53 (4 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=377.

Ejemplo de ref. 201: Síntesis del S-54 de ref.

El S-54 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 3,4-dimetiltiofenol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=391.

Ejemplo de ref. 202: Síntesis del S-55 de ref.

El S-55 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 1,7-dibromoheptano, 3, 4-dimetiltiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,86 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,39-7,51 (3 H, m), 7,11 (1 H, s), 7,01-7,07 (2 H, m), 4,60 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,83 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,49-2,59 (2 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,20 (3 H, s), 1,28-1,62 (10 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=405.

Ejemplo de ref. 203: Síntesis del S-56 de ref.

El S-56 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 3, 4-dimetiltiofenol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,87 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,65 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,45-7,52 (3 H, m), 7,12 (1 H, s), 7,02-7,08 (2 H, m), 4,63 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,84 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,51-2,62 (2 H, m), 2,22 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 1,56-1,62 (2 H, m), 1,50 (3 H, d, J=7,0 Hz), 1,45-1,55 (2 H, m), 1,33-1,42 (2 H, m), 1,25-1,28 (6 H, m), m/z=419.

Ejemplo de ref. 204: Síntesis del S-57 de ref.

El S-57 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando la 2,5-dimetiltiofenol por 3,5-dimetiltiofenol.

RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 7,24 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,96 (2 H, s), 6,88-6,91 (2 H, m), 6,82 (1 H, s), 6,78-6,80 (1 H, m), 3,82 (3 H, s), 3,76 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,01-3,06 (2 H, m), 2,69-2,78 (2 H, m), 2,28 (6 H, s), 1,36 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=315.

Ejemplo de ref. 205: Síntesis del S-58 de ref.

El S-58 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3,5-dimetiltiofenol y 1,3-dibromopropano.

RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 7,22 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,93 (2 H, s), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,76-6,78 (2 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,86-2,98 (2 H, m), 2,51-2,65 (2 H, m), 2,27 (6 H, s), 1,74-1,81 (2 H, m), 1,32 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=329.

Ejemplo de ref. 206: Síntesis del S-59 de ref.

El S-59 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3,5-dimetiltiofenol y 1,4-dibromobutano.

RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 7,22 (1 H, dd, J=7,5 Hz, J=7,5 Hz), 6,92 (2 H, s), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,75-6,78 (2 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,86 (2 H, t, J=7,0 Hz), 2,39-2,54 (2 H, m), 2,27 (6 H, s), 1,55-1,68 (4 H, m), 1,33 (3 H, d, J=7,0 Hz), m/z=343.

Ejemplo de ref. 207: Síntesis del S-60 de ref.

5 El S-60 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3,5-dimetiltiofenol y 1,5-dibromopentano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,22 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,92 (2 H, s), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,75-6,78 (2 H, m), 3,81 (3 H, m), 3,71 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,87 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,39-2,51 (2 H, m), 2,27 (6 H, s), 1,58-1,65 (2 H, m), 1,40-1,49 (4 H, m), 1,33 (3 H, d, J=7,0 Hz), m/z=357.

10

Ejemplo de ref. 208: Síntesis del S-61 de ref.

15 El S-61 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3,5-dimetiltiofenol y 1,6-dibromohexano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,93 (2 H, s), 6,86-6,89 (2 H, m), 6,76-6,78 (2 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,87 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,39-2,88 (2 H, m), 2,27-(6 H, s), 1,58-1,65 (2 H, m), 1,36-1,49 (4 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,25-1,31 (2 H, m), m/z=371.

20

Ejemplo de ref. 209: Síntesis del S-62 de ref.

25 El S-62 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3,5-dimetiltiofenol y 1,7-dibromoheptano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,93 (2 H, s), 6,86-6,89 (2 H, m), 6,75-6,78 (2 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,87 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,38-2,51 (2 H, m), 2,72 (6 H, s), 1,58-1,64 (2 H, m), 1,35-1,47 (4 H, m), 1,33 (3 H, d, J=7,0 Hz), 1,25-1,30 (4 H, m), m/z=385.

30

Ejemplo de ref. 210: Síntesis del S-63 de ref.

35 El S-63 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3,5-dimetiltiofenol y 1,8-dibromooctano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,21 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,91 (2 H, s), 6,85-6,88 (2 H, m), 6,77 (1 H, s), 6,74-6,75 (1 H, m), 3,79 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,86 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,37-2,49 (2 H, m), 2,26 (6 H, s), 1,57-1,63 (2 H, m), 1,34-1,43 (4 H, m), 1,32 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,20-1,30 (6 H, m), m/z=399.

Ejemplo de ref. 211: Síntesis del S-64 de ref.

40 El S-64 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y la (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 3,5-dimetiltiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

45 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,85-7,87 (1 H, m), 7,72 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J=6,5 Hz), 7,42-7,52 (3 H, m), 6,93 (2 H, s), 6,79 (1 H, s), 4,62 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,05 (2 H, t, J=6,5 Hz), 2,76-2,84 (2 H, m), 2,24 (6 H, s), 1,48 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=335.

Ejemplo de ref. 212: Síntesis del S-65 de ref.

50 El S-65 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 3,5-dimetiltiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

55 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,86 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,24 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,63 (1 H, d, J=6,5 Hz), 7,45-7,51 (3 H, m), 6,93 (2 H, s), 6,78 (1 H, s), 4,60 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,89-3,01 (2 H, m), 2,63-2,75 (2 H, m), 2,26 (6 H, s), 1,79-1,85 (2 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=349.

Ejemplo de ref. 213: Síntesis del S-66 de ref.

60 El S-66 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 3,5-dimetiltiofenol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

65 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,86 (1 H, d, J=8,5 Hz), 8,18 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,23 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,44-7,51 (3 H, m), 6,92 (2 H, s), 6,78 (1 H, s), 4,61 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,86-2,88 (2 H, m), 2,53-2,64 (2 H, m), 2,26 (6 H, s), 1,60-1,70 (4 H, m), 1,48 (3 H, d, J=7,0 Hz), m/z=363.

Ejemplo de ref. 214: Síntesis del S-67 de ref.

El S-67 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente,

5 por 3,5-dimetiltiofenol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 8,85 (1 H, d, J=7,5 Hz), 8,16 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,72 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,61 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,43-7,50 (3 H, m), 6,91 (2 H, s), 6,77 (1 H, s), 4,60 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,85 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,49-2,60 (2 H, m), 2,25 (6 H, s), 1,58-1,64 (2 H, m), 1,41-1,53 (4 H, m), 1,47 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=377.

10 Ejemplo de ref. 215: Síntesis del S-68 de ref.

El S-63 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente,

15 por 3,5-dimetiltiofenol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,86 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,46-7,50 (3 H, m), 6,92 (2 H, s), 6,77 (1 H, s), 4,61 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,86 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,52-2,61 (2 H, m), 2,26 (6 H, s), 1,57-1,64 (2 H, m), 1,45-1,57 (2 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,35-1,44 (2 H, m), 1,29-1,36 (2 H, m), m/z=391.

20 Ejemplo de ref. 216: Síntesis del S-69 de ref.

El S-69 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente,

25 por 3,5-dimetiltiofenol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,86 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,64 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,45-7,52 (3 H, m), 6,92 (2 H, s), 6,78 (1 H, s), 4,62 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,86 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,51-2,60 (2 H, m), 2,27 (6 H, s), 1,79-1,85 (2 H, m), 1,57-1,63 (2 H, m), 1,49 (3 H, d, J=7,0 Hz), 1,39 (2 H, bs), 1,29 (4 H, bs), m/z=405.

Ejemplo de ref. 217: Síntesis del S-70 de ref.

30 El S-70 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente,

35 por 3,5-dimetiltiofenol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,86 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,64 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 6,93 (2 H, s), 6,78 (1 H, s), 4,62 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,87 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,50-2,61 (2 H, m), 2,27 (6 H, s), 1,58-1,64 (2 H, m), 1,47-1,52 (2 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,35-1,42 (2 H, m), 1,24-1,30 (6 H, m), m/z=419.

Ejemplo 218: Síntesis del S-71

40 El S-71 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol por 4-bromotiofenol.

45 RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 7,33-7,37 (2 H, m), 7,22 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,13-7,16 (2 H, m), 6,83-6,87 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,99 (2 H, t, J=6,5 Hz), 2,59-2,75 (2 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=365, 367.

Ejemplo 219: Síntesis del S-72

El S-72 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-bromotiofenol y 1,3-dibromopropano.

50 RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 7,37 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=8,1 Hz, J=8,1 Hz), 7,15 (2 H, d, J=8,8 Hz), 6,85-6,88 (2 H, m), 6,78 (1 H, ddd, J=8,1 Hz, J=2,4 Hz, J=1,0 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=8,2 Hz), 2,85-2,98 (2 H, m), 2,50-2,65 (2 H, m), 1,71-1,81 (2 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=379, 381.

Ejemplo 220: Síntesis del S-73

El S-73 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-bromotiofenol y 1,4-dibromobutano.

55 RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 7,37 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=8,1 Hz, J=8,1 Hz), 7,15 (2 H, d, J=8,5 Hz), 6,85-6,88 (2 H, m), 6,75-6,79 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,85 (2 H, t, J=7,1 Hz), 2,39-2,54 (2 H, m), 1,51-1,69 (4 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=393, 395.

Ejemplo 221: Síntesis del S-74

65 El S-74 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-bromotiofenol y 1,5-dibromopentano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,37 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=8,2 Hz, J=8,2 Hz), 7,15 (2 H, d, J=8,8 Hz), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,86 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,38-2,52 (2 H, m), 1,60 (2 H, tt, J=7,3 Hz, J=7,3 Hz), 1,36-1,51 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=407, 409.

5 Ejemplo 222: Síntesis del S-75

El S-75 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-bromotiofenol y 1,6-dibromohexano.

10 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,37 (2 H, d, J=8,6 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=8,1 Hz, J=8,1 Hz), 7,15 (2 H, d, J=8,6 Hz), 6,87-6,89 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,86 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,38-2,52 (2 H, m), 1,60 (2 H, tt, J=7,3 Hz, J=7,3 Hz), 1,23-1,50 (6 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=421, 423.

Ejemplo 223: Síntesis del S-76

15 El S-76 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-bromotiofenol y 1,7-dibromoheptano.

20 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,38 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=8,1 Hz, J=8,1 Hz), 6,87-6,89 (2 H, m), 6,78 (1 H, ddd, J=8,3 Hz, J=2,4 Hz, J=1,0 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,73 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,86 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,38-2,52 (2 H, m), 1,60 (2 H, tt, J=7,3 Hz, J=7,3 Hz), 1,08-1,50 (8 H, m), 1,36 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=435, 437.

Ejemplo 224: Síntesis del S-77

25 El S-77 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-bromotiofenol y 1,8-dibromooctano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,35-7,40 (2 H, m), 7,23 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,14-7,18 (2 H, m), 6,88-6,92 (2 H, m), 6,74-6,80 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,75 (1 H, q, J=6,7 Hz), 2,86 (2 H, t, J=7,6 Hz), 2,39-2,53 (2 H, m), 1,54-1,64 (2 H, m), 1,20-1,50 (10 H, m), 1,38 (3 H, d, J=6,7 Hz), m/z=449, 451.

Ejemplo 225: Síntesis del S-78

30 El S-78 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y la (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-bromotiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina.

35 Ejemplo 226: Síntesis del S-79

El S-79 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-bromotiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina.

40 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,62 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 7,32-7,42 (2 H, m), 7,10-7,15 (2 H, m), 4,60 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,83-3,05 (2 H, m), 2,60-2,77 (2 H, m), 1,76-1,87 (2 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=399, 401.

Ejemplo 227: Síntesis del S-80

45 El S-80 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-bromotiofenol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina.

50 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,84-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,28 Hz), 7,62 (1 H, d, J=6,6 Hz), 7,43-7,52 (3 H, m), 7,33-7,37 (2 H, m), 7,11-7,16 (2 H, m), 4,61 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,85 (2 H, d, J=7,0 Hz), 2,50-2,64 (2 H, m), 1,58-1,68 (4 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=413, 415.

Ejemplo 228: Síntesis del S-81

55 El S-81 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-bromotiofenol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina.

60 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,64 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,45-7,53 (3 H, m), 7,34-7,37 (2 H, m), 7,11-7,16 (2 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,85 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,49-2,62 (2 H, m), 1,40-1,65 (6 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=427, 429.

Ejemplo 229: Síntesis del S-82

El S-82 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el

2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-bromotiofenol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

Ejemplo 230: Síntesis del S-83

5 El S-83 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-bromotiofenol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

10 RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 8,30 (1 H, bs), 8,10 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,90 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,82 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,49-7,59 (3 H, m), 7,33-7,38 (2 H, m), 7,11-7,15 (2 H, m), 4,96 (1 H, bs), 2,80 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,54-2,74 (2 H, m), 0,95-1,88 (13 H, m), m/z=455, 457.

Ejemplo 231: Síntesis del S-84

15 El S-84 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-bromotiofenol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

20 RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 8,35 (1 H, bs), 8,13 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,88 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,79 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,45-7,56 (3 H, m), 7,33-7,39 (2 H, m), 7,12-7,18 (2 H, m), 4,82 (1 H, bs), 2,84 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,58-2,64 (2 H, m), 1,00-1,74 (15 H, m), m/z=469, 471.

Ejemplo de ref. 232: Síntesis del S-85 de ref.

25 El S-85 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-yodofenol y 1,3-dibromopropano. RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 7,50-7,54 (2 H, m), 7,21 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,76 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=2,5 Hz), 6,61-6,65 (2 H, m), 3,93-4,00 (1 H, m), 3,78 (3 H, s), 3,72-3,76 (1 H, m), 2,58-2,70 (2 H, m), 1,86-1,94 (2 H, m), 1,34 (3 H, d, J=7,0 Hz), m/z=411.

30 Ejemplo de ref. 233: Síntesis del S-86 de ref.

35 El S-86 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-yodofenol y 1,4-dibromobutano. RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 7,50-7,53 (2 H, m), 7,22 (1 H, dd, J=3,0 Hz, J=3,0 Hz), 6,87-6,89 (2 H, m), 6,76-6,78 (1 H, m), 6,61-6,64 (2 H, m), 3,88 (1 H, t, J=6,8 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,73 (1 H, q, J=6,8 Hz), 2,46-2,58 (2 H, m), 1,72-1,82 (2 H, m), 1,55-1,67 (2 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,8 Hz), m/z=425.

Ejemplo de ref. 234: Síntesis del S-87 de ref.

40 El S-87 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-yodofenol y 1,5-dibromopentano. RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 7,52 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,20-7,25 (1 H, m), 6,87 (2 H, s), 6,74-6,80 (1 H, m), 6,64 (2 H, d, J=8,0 Hz), 3,88 (2 H, t, J=6,5 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,3 Hz), 2,40-2,55 (2 H, m), 1,71-1,77 (2 H, m), 1,40-1,45 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,3 Hz), m/z=439.

45 Ejemplo de ref. 235: Síntesis del S-88 de ref.

50 El S-88 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-yodofenol y 1,6-dibromohexano. RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 7,52 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,87-6,89 (2 H, m), 6,77 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=2,0 Hz), 6,64 (2 H, d, J=9,0 Hz), 3,88 (3 H, t, J=6,5 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=7,0 Hz), 2,41-2,53 (2 H, m), 1,71-1,76 (2 H, m), 1,46-4,50 (2 H, m), 1,39-1,45 (2 H, m), 1,31-1,38 (2 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=453.

55 Ejemplo de ref. 236: Síntesis del S-89 de ref.

60 El S-89 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-yodofenol y 1,7-dibromoheptano. RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz, 7,52 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,22 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,87-6,89 (2 H, m), 6,76-6,78 (1 H, m), 6,65 (2 H, d, J=8,5 Hz), 3,88 (2 H, t, J=6,5 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,39-2,51 (2 H, m), 1,70-1,76 (2 H, m), 1,37-1,49 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,25-1,35 (6 H, m), m/z=467.

Ejemplo de ref. 237: Síntesis del S-90 de ref.

El S-90 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-yodofenol y 1,8-dibromooctano.

- 5 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,53 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,87-6,89 (2 H, m), 6,75-6,78 (1 H, m), 6,65 (2 H, d, J=8,5 Hz), 3,89 (2 H, t, J=6,8 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,39-2,51 (2 H, m), 1,71-1,76 (2 H, m), 1,38-1,47 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,25-1,35 (6 H, m), m/z=481.

Ejemplo de ref. 238: Síntesis del S-91 de ref.

- 10 El S-91 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-yodofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 15 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17-8,19 (1 H, m), 7,84-7,87 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,61 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,50-7,53 (2 H, m), 7,34-7,49 (3 H, m), 6,61 (2 H, d, J=9,0 Hz), 4,63 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,95-4,01 (2 H, m), 2,69-2,80 (2 H, m), 1,91-1,97 (2 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=431.

Ejemplo de ref. 239: Síntesis del S-92 de ref.

- 20 El S-92 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-yodofenol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 25 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,19 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,86 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,64 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,45-7,52 (5 H, m), 6,61 (2 H, d, J=7,5 Hz), 4,63 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,88 (2 H, t, J=6,5 Hz), 2,56-2,69 (2 H, m), 1,74-1,84 (2 H, m), 1,62-1,68 (2 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=445.

Ejemplo de ref. 240: Síntesis del S-93 de ref.

- 30 El S-93 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-yodofenol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 35 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,86 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,64 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,45-7,53 (5 H, m), 6,63 (2 H, d, J=8,5 Hz), 4,58-4,64 (1 H, m), 3,85-3,88 (2 H, m), 2,50-2,65 (2 H, m), 1,70-1,76 (2 H, m), 1,40-1,55 (4 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=459.

- 35 Ejemplo de ref. 241: Síntesis del S-94 de ref.

El S-94 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-yodofenol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 40 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,83 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,72 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,64 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,40-7,53 (5 H, m), 6,63 (2 H, d, J=9,5 Hz), 4,62 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,87 (2 H, t, J=6,5 Hz), 2,50-2,62 (2 H, m), 1,70-1,75 (2 H, m), 1,35-1,60 (6 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=473.

Ejemplo de ref. 242: Síntesis del S-95 de ref.

- 45 El S-95 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-yodofenol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 50 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,87 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,74 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,67 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,45-7,53 (5 H, m), 6,64 (2 H, d, J=8,5 Hz), 4,65 (1 H, q, J=7,0 Hz), 3,87 (2 H, t, J=6,8 Hz), 2,51-2,63 (2 H, m), 1,78-1,84 (2 H, m), 1,69-1,75 (2 H, m), 1,52 (3 H, d, J=7,0 Hz), 1,25-1,45 (6 H, m), m/z=487,

Ejemplo de ref. 243: Síntesis del S-96 de ref.

- 55 El S-96 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-yodofenol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 60 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,86 (1 H, d, J=7,5 Hz), 8,18 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,66 (1 H, d, J=7,5 Hz), 7,45-7,54 (5 H, m), 6,65 (2 H, d, J=8,5 Hz), 4,64 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,88 (2 H, t, J=6,8 Hz), 2,51-2,63 (2 H, m), 1,79-1,85 (2 H, m), 1,70-1,75 (2 H, m), 1,51 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,24-1,43 (8 H, m), m/z=501.

Ejemplo de ref. 244: Síntesis del S-97 de ref.

- 65 El S-97 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol por 2-naftalenotiol, m/z=337.

Ejemplo de ref. 245: Síntesis del S-98 de ref.

5 El S-98 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-naftalenotiol y 1,3-dibromopropano.

10 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,75-7,77 (1 H, m), 7,69-7,73 (3 H, m), 7,37-7,48 (3 H, m), 7,21 (1 H, dd, J=8,2 Hz, J=8,2 Hz), 6,85-6,88 (2 H, m), 6,75-6,79 (1 H, m), 3,79 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,98-3,11 (2 H, m), 2,54-2,68 (2 H, m), 1,78-1,87 (2 H, m), 1,32 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=351.

Ejemplo de ref. 246: Síntesis del S-99 de ref.

15 El S-99 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-naftalenotiol y 1,4-dibromobutano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,69-7,78 (4 H, m), 7,38-7,51 (3 H, m), 7,21 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,85-6,88 (2 H, m), 6,76 (1 H, ddd, J=8,3 Hz, J=2,4 Hz, J=1,0 Hz), 3,79 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,99 (2 H, t, J=7,1 Hz), 2,41-2,55 (2 H, m), 1,56-1,74 (4 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=365.

20 Ejemplo de ref. 247: Síntesis del S-100 de ref.

El S-100 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-naftalenotiol y 1,5-dibromopentano.

25 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,69-7,78 (4 H, m), 7,37-7,51 (3 H, m), 7,22 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,77 (1 H, ddd, J=8,0 Hz, J=2,4 Hz, J=1,0 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,99 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,39-2,52 (2 H, m), 1,67 (2 H, tt, J=7,3 Hz, J=7,3 Hz), 1,41-1,53 (4 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=379.

Ejemplo de ref. 248: Síntesis del S-101 de ref.

30 El S-101 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-naftalenotiol y 1,6-dibromohexano.

35 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,70-7,78 (4 H, m), 7,38-7,47 (3 H, m), 7,23 (1 H, dd, J=8,3 Hz, J=8,3 Hz), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,77 (1 H, ddd, J=8,3 Hz, J=2,4 Hz, J=1,0 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,99 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,37-2,51 (2 H, m), 1,67 (2 H, tt, J=7,3 Hz, J=7,3 Hz), 1,39-1,50 (4 H, m), 1,25-1,35 (2 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=393.

Ejemplo de ref. 249: Síntesis del S-102 de ref.

40 El S-102 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-naftalenotiol y 1,7-dibromoheptano.

45 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,70-7,78 (4 H, m), 7,38-7,47 (3 H, m), 7,24 (1 H, dd, J=8,1 Hz, J=8,1 Hz), 6,90-6,95 (2 H, m), 6,78-6,81 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,79-3,82 (1 H, m), 2,99 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,41-2,54 (2 H, m), 1,66 (2 H, tt, J=7,4 Hz, J=7,4 Hz), 1,15-1,55 (8 H, m), 1,43 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=407.

Ejemplo de ref. 250: Síntesis del S-103 de ref.

50 El S-103 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-naftalenotiol y 1,8-dibromooctano.

55 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,70-7,78 (4 H, m), 7,38-7,47 (3 H, m), 7,23 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,88-6,92 (2 H, m), 6,78 (1 H, ddd, J=8,3 Hz, J=2,7 Hz, J=1,0 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,76 (1 H, q, J=6,4 Hz), 2,99 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,39-2,52 (2 H, m), 1,66 (2 H, tt, J=7,3 Hz, J=7,3 Hz), 1,15-1,55 (10 H, m), m/z=421.

Ejemplo de ref. 251: Síntesis del S-104 de ref.

60 El S-104 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y la (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-naftalenotiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=357.

Ejemplo de ref. 252: Síntesis del S-105 de ref.

65 El S-105 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero

reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-naftalenotiol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

5 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,14-8,16 (1 H, m), 7,84-7,88 (1 H, m), 7,75-7,77 (2 H, m), 7,68-7,76 (3 H, m), 7,64 (1 H, d, J=6,6 Hz), 7,36-7,48 (6 H, m), 4,61 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,00-3,14 (2 H, m), 2,66-2,79 (2 H, m), 1,88 (2 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=371.

Ejemplo de ref. 253: Síntesis del S-106 de ref.

10 El S-106 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-naftalenotiol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

15 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,84-7,87 (1 H, m), 7,74-7,77 (2 H, m), 7,68-7,72 (3 H, m), 7,63 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,51-7,36 (6 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,98 (2 H, t, J=7,0 Hz), 2,52-2,65 (2 H, m), 1,63-1,76 (4 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=385.

Ejemplo de ref. 254: Síntesis del S-107 de ref.

20 El S-107 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-naftalenotiol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

Ejemplo de ref. 255: Síntesis del S-108 de ref.

25 El S-108 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-naftalenotiol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

30 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74-7,77 (2 H, m), 7,69-7,73 (3 H, m), 7,64 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,38-7,52 (6 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,98 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,49-2,62 (2 H, m), 1,66 (2 H, tt, J=7,4 Hz, J=7,4 Hz), 1,27-1,54 (6 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=413.

Ejemplo de ref. 256: Síntesis del S-109 de ref.

35 El S-109 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-naftalenotiol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

40 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, m), 7,84-7,87 (1 H, m), 7,69-7,77 (5 H, m), 7,64 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,37-7,53 (6 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,98 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,48-2,62 (2 H, m), 1,65 (2 H, tt, J=7,4 Hz, J=7,4 Hz), 1,25-1,52 (8 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=427.

40 Ejemplo de ref. 257: Síntesis del S-110 de ref.

45 El S-110 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-naftalenotiol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

50 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,14 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,67-7,79 (6 H, m), 7,37-7,53 (6 H, m), 4,70 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,98 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,50-2,65 (2 H, m), 1,65 (2 H, tt, J=7,3 Hz, J=7,3 Hz), 1,05-1,60 (10 H, m), 1,57 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=441.

Ejemplo 258: Síntesis del S-111

50 El S-111 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol por 2-metoxitiofenol.

55 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,14-7,22 (3 H, m), 6,81-6,89 (4 H, m), 6,73-6,76 (1 H, m), 3,85 (3 H, s), 3,78 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,98 (2 H, t, J=6,5 Hz), 2,61-2,73 (2 H, m), 1,32 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=317.

Ejemplo 259: Síntesis del S-112

60 El S-112 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-metoxitiofenol y 1,3-dibromopropano.

60 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,21-7,25 (2 H, m), 7,14-7,19 (1 H, m), 6,82-6,92 (4 H, m), 6,77 (1 H, ddd, J=8,3 Hz, J=2,4 Hz, J=1,0 Hz), 3,87 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,73 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,85-2,98 (2 H, m), 2,52-2,67 (2 H, m), 1,73-1,86 (2 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=331.

Ejemplo 260: Síntesis del S-113

El S-113 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-metoxitiofenol y 1,4-dibromobutano.

- 5 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,21-7,25 (2 H, m), 7,14-7,19 (1 H, m), 6,82-6,93 (4 H, m), 6,75-6,79 (1 H, ddd, J=8,0 Hz, J=2,4 Hz, J=1,0 Hz), 3,88 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,86 (2 H, t, J=7,0 Hz), 2,41-2,55 (2 H, m), 1,58-1,71 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=345.

Ejemplo 261: Síntesis del S-114

- 10 El S-114 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-metoxitiofenol y 1,5-dibromopentano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,21-7,26 (2 H, m), 7,13-7,18 (1 H, m), 6,82-6,93 (4 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,86 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,38-2,52 (2 H, m), 1,56-1,67 (2 H, m), 1,38-1,53 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=359.

- 15 Ejemplo 262: Síntesis del S-115

El S-115 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-metoxitiofenol y 1,6-dibromohexano.

- 20 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,19-7,24 (2 H, m), 7,12-7,16 (1 H, m), 6,91-6,81 (4 H, m), 6,74-6,77 (1 H, m), 3,86 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,70 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,84 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,36-2,50 (2 H, m), 1,57-1,65 (2 H, m), 1,23-1,48 (6 H, m), 1,32 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=373.

Ejemplo 263: Síntesis del S-116

- 25 El S-116 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-metoxitiofenol y 1,7-dibromoheptano.

- 30 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,21-7,27 (2 H, m), 7,13-7,18 (1 H, m), 6,89-6,97 (4 H, m), 6,80-6,85 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 3,80-3,83 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,85 (1 H, m), 2,43-2,56 (2 H, m), 1,36-1,66 (6 H, m), 1,47 (3 H, d, J=6,2 Hz), 1,18-1,30 (4 H, m), m/z=387.

Ejemplo 264: Síntesis del S-117

- 35 El S-117 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-metoxitiofenol y 1,8-dibromooctano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,21-7,25 (2 H, m), 7,13-7,18 (1 H, m), 6,82-6,94 (4 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,73 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,86 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,38-2,52 (2 H, m), 1,60-1,70 (2 H, m), 1,20-1,60 (10 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=401.

- 40 Ejemplo 265: Síntesis del S-118

El S-118 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-metoxitiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 45 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=7,6 Hz), 7,84-7,87 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,64 (1 H, d, J=6,4 Hz), 7,40-7,51 (3 H, m), 7,24 (1 H, dd, J=7,6 Hz, J=1,7 Hz), 7,18 (1 H, ddd, J=7,8 Hz, J=7,8 Hz, J=1,7 Hz), 6,81-6,88 (2 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,84 (3 H, s), 3,05 (2 H, t, J=6,4 Hz), 2,73-2,82 (2 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=337.

- 50 Ejemplo 266: Síntesis del S-119

El S-119 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-metoxitiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 55 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=7,6 Hz), 7,82-7,86 (1 H, m), 7,72 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,63 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,43-7,50 (3 H, m), 7,21 (1 H, dd, J=7,6 Hz, J=1,5 Hz), 7,14 (1 H, ddd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz, J=1,5 Hz), 6,87 (1 H, dd, J=7,6 Hz, J=1,2 Hz), 6,81 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=0,1 Hz), 4,61 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,84 (3 H, s), 2,85-2,99 (2 H, m), 2,61-2,77 (2 H, m), 1,78-1,86 (2 H, m), 1,47 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=351.

- 60 Ejemplo 267: Síntesis del S-120

El S-120 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-metoxitiofenol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,64 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 7,21 (1 H, dd, J=7,8 Hz, J=1,6 Hz), 7,13-7,18 (1 H, m), 6,89 (ddd, J=7,6 Hz, J=7,6 Hz, J=1,2 Hz), 6,82 (1 H, dd, J=8,3 Hz, J=1,2 Hz), 4,62 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,86 (3 H, s), 2,83-2,88 (2 H, m), 2,52-2,65 (2 H, m), 1,64-1,70 (4 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=365.

5

Ejemplo 268: Síntesis del S-121

El S-121 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-

10

metoxitiofenol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,83-7,88 (1 H, m), 7,71-7,75 (1 H, m), 7,63 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,41-7,52 (3 H, m), 7,21 (1 H, dd, J=7,6 Hz, J=1,7 Hz), 7,15 (1 H, ddd, J=7,6 Hz, J=7,6 Hz, J=1,7 Hz), 6,90 (1 H, ddd, J=7,6 Hz, J=7,6 Hz, J=1,2 Hz), 6,82 (1 H, dd, J=8,2 Hz, J=1,1 Hz), 4,61 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,87 (3 H, s), 2,85 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,50-2,62 (2 H, m), 1,40-1,48 (6 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=379.

15

Ejemplo 269: Síntesis del S-122

El S-122 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-

20

metoxitiofenol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=393.

Ejemplo 270: Síntesis del S-123

El S-123 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-

25

metoxitiofenol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,87 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,70-7,78 (2 H, m), 7,41-7,51 (3 H, m), 7,21 (1 H, dd, J=7,6 Hz, J=1,5 Hz), 7,12-7,17 (1 H, m), 6,90 (1 H, ddd, J=7,6 Hz, J=7,6 Hz, J=1,2 Hz), 6,80-6,83 (1 H, m), 4,67-4,75 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 2,84 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,51-2,64 (2 H, m), 1,05-1,64 (13 H, m), m/z=407.

30

Ejemplo 271: Síntesis del S-124

El S-124 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-

35

metoxitiofenol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,86-7,89 (1 H, m), 7,70-7,78 (2 H, m), 7,46-7,55 (3 H, m), 7,22 (1 H, dd, J=7,6 Hz, J=1,7 Hz), 7,13-7,17 (1 H, m), 6,87-6,92 (1 H, m), 4,70 (1 H, bs), 3,88 (3 H, s), 2,85 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,52-2,64 (2 H, m), 1,05-1,65 (15 H, m), m/z=421.

40

Ejemplo 272: Síntesis del S-125

El S-125 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiol por 3-metoxitiofenol.

45

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,22 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,16 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,83-6,89 (4 H, m), 6,77 (1 H, ddd, J=8,0 Hz, J=2,6 Hz, J=1,0 Hz), 6,71 (1 H, ddd, J=7,5 Hz, J=2,6 Hz, J=1,0 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,78 (3 H, s), 3,74 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,02-3,06 (2 H, m), 2,67-2,78 (2 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=317.

Ejemplo 273: Síntesis del S-126

50

El S-126 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3-metoxitiofenol y 1,3-dibromopropano.

55

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,18 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,86-6,89 (3 H, m), 6,85 (1 H, dd, J=2,1 Hz, J=2,1 Hz), 6,78 (1 H, ddd, J=8,0 Hz, J=2,4 Hz, J=1,2 Hz), 6,70 (1 H, ddd, J=8,4 Hz, J=2,7 Hz, J=1,0 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,78 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,88-3,02 (2 H, m), 2,51-2,66 (2 H, m), 1,74-1,87 (2 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=331.

Ejemplo 274: Síntesis del S-127

60

El S-127 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3-metoxitiofenol y 1,4-dibromobutano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,18 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,86-6,89 (3 H, m), 6,83-6,84 (1 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 6,69 (1 H, ddd, J=8,0 Hz, J=2,4 Hz, J=1,0 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,89 (2 H, t, J=7,1 Hz), 2,40-2,55 (2 H, m), 1,53-1,72 (4 H, m), 1,34 (4 H, m), m/z=345.

65

Ejemplo 275: Síntesis del S-128

El S-128 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3-metoxitiofenol y 1,5-dibromopentano.

5 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,18 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,86-6,89 (3 H, m), 6,84 (1 H, dd, J=4,1 Hz, J=4,1 Hz), 6,76-6,79 (1 H, m), 6,70 (1 H, ddd, J=8,0 Hz, J=2,4 Hz, J=1,0 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,89 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,38-2,52 (2 H, m), 1,59-1,67 (2 H, m), 1,37-1,52 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=359.

10 Ejemplo 276: Síntesis del S-129

El S-129 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3-metoxitiofenol y 1,6-dibromohexano.

15 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,24 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,18 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,86-6,90 (3 H, m), 6,83-6,85 (1 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 6,69 (1 H, ddd, J=8,3 Hz, J=2,6 Hz, J=1,0 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,89 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,37-2,51 (2 H, m), 1,59-1,67 (2 H, m), 1,24-1,52 (6 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=373.

Ejemplo 277: Síntesis del S-130

20 El S-130 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3-metoxitiofenol y 1,7-dibromoheptano.

25 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,24 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,18 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,86-6,90 (3 H, m), 6,76-6,80 (1 H, m), 6,69 (1 H, ddd, J=8,0 Hz, J=2,4 Hz, J=1,0 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,74 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,89 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,38-2,52 (2 H, m), 1,58-1,66 (2 H, m), 1,19-1,49 (8 H, m), 1,37 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=387.

Ejemplo 278: Síntesis del S-131

El S-131 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 3-metoxitiofenol y 1,8-dibromooctano.

30 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,18 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,87-6,91 (3 H, m), 6,84-6,85 (1 H, m), 6,78 (1 H, ddd, J=8,0 Hz, J=2,4 Hz, J=0,8 Hz), 6,69 (1 H, ddd, J=8,0 Hz, J=2,4 Hz, J=0,8 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,73 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,89 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,38-2,52 (2 H, m), 1,59-1,70 (2 H, m), 1,20-1,50 (10 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=401.

35 Ejemplo 279: Síntesis del S-132

[1029] S-132 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y la (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 3-metoxitiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

40 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,85-7,87 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,63 (1 H, d, J=6,6 Hz), 7,42-7,55 (3 H, m), 7,12 7,16 (1 H, m), 6,85-6,89 (2 H, m), 6,69-6,72 (1 H, m), 4,63 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,76 (1 H, s), 3,08 (2 H, t, J=6,4 Hz), 2,76-2,87 (2 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=337.

Ejemplo 280: Síntesis del S-133

45 El S-133 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 3-metoxitiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

50 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=9,4 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J=6,6 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 7,16 (1 H, dd, J=7,8 Hz, J=7,8 Hz), 6,84-6,89 (2 H, m), 6,68-6,71 (1 H, m), 4,61 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,77 (3 H, s), 2,91-3,04 (2 H, m), 2,62-2,76 (2 H, m), 1,80-1,90 (2 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=351.

Ejemplo 281: Síntesis del S-134

55 El S-134 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 3-metoxitiofenol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

60 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J=6,84 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 7,16 (1 H, dd, J=7,8 Hz, J=7,8 Hz), 6,83-6,88 (2 H, m), 6,67-6,70 (1 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,77 (3 H, s), 2,89 (2 H, t, J=7,1 Hz), 2,51-2,65 (2 H, m), 1,59-1,73 (4 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=365.

Ejemplo 282: Síntesis del S-135

El S-135 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el

2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 3-metoxitiofenol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 5 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,7.sup.4 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,63 (1 H, d, J=6,6 Hz), 7,43-7,52 (3 H, m), 7,17 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,85-6,88 (1 H, m), 6,84 (1 H, dd, J=2,1 Hz, J=2,1 Hz), 6,69 (1 H, ddd, J=6,7 Hz, J=2,4 Hz, J=0,7 Hz), 4,62 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,78 (3 H, s), 2,88 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,50-2,63 (2 H, m), 1,59-1,67 (2 H, m), 1,40-1,55 (4 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=379.

Ejemplo 283: Síntesis del S-136

- 10 El S-136 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 3-metoxitiofenol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 15 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,80-7,88 (2 H, m), 7,73-7,76 (1 H, m), 7,41-7,53 (3 H, m), 6,85-6,88 (1 H, m), 6,83 (1 H, dd, J=2,1 Hz, J=2,1 Hz), 6,68 (1 H, ddd, J=8,4 Hz, J=2,4 Hz, J=0,9 Hz), 4,67 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,87 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,51-2,63 (2 H, m), 1,25-1,66 (11 H, m), m/z=393.

Ejemplo 284: Síntesis del S-137

- 20 El S-137 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 3-metoxitiofenol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 25 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,86-7,89 (1 H, m), 7,75-7,80 (2 H, m), 7,45-7,55 (3 H, m), 7,16 (1 H, dd, J=8,1 Hz, J=8,1 Hz), 6,82-6,88 (2 H, m), 6,68 (1 H, ddd, J=8,3 Hz, J=2,4 Hz, J=0,7 Hz), 4,70-4,78 (1 H, m), 3,78 (3 H, s), 2,86 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,52-2,65 (2 H, m), 1,05-1,65 (13 H, m), m/z=407.

Ejemplo 285: Síntesis del S-138

- 30 El S-138 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 3-metoxitiofenol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 35 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,14 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,87-7,89 (1 H, m), 7,77 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,47-7,55 (3 H, m), 7,17 (1 H, dd, J=8,1 Hz, J=8,1 Hz), 6,83-6,89 (2 H, m), 6,68 (1 H, ddd, J=8,3 Hz, J=2,4 Hz, J=1,0 Hz), 4,75-1 H. (bs), 3,78 (3 H, s), 2,88 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,53-2,66 (2 H, m), 1,00-1,75 (15 H, m), m/z=421.

- 35 Ejemplo 286: Síntesis del S-139

El S-139 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiol por 4-metoxitiofenol.

- 40 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,28 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,21 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,75-6,88 (5 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,78 (3 H, s), 3,70 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,88-2,93 (2 H, m), 2,57-2,70 (2 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=317.

Ejemplo 287: Síntesis del S-140

- 45 El S-140 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-metoxitiofenol y 1,3-dibromopropano.

- 50 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,31 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=8,1 Hz, J=8,1 Hz), 6,85-6,88 (2 H, m), 6,82 (2 H, d, J=8,8 Hz), 6,77 (1 H, ddd, J=8,2 Hz, J=2,7 Hz, J=1,0 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,70 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,77-2,89 (2 H, m), 2,49-2,64 (2 H, m), 1,64-1,80 (2 H, m), 1,32 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=331.

- 50 Ejemplo 288: Síntesis del S-141

El S-141 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-metoxitiofenol y 1,4-dibromobutano.

- 55 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,31 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,85-6,89 (2 H, m), 6,82 (2 H, d, J=8,8 Hz), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,75-2,80 (2 H, m), 2,33-2,53 (2 H, m), 1,53-1,62 (4 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=345.

Ejemplo 289: Síntesis del S-142

- 60 El S-142 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-metoxitiofenol y 1,5-dibromopentano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,31 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,86-6,89 (2 H, m), 6,83 (2 H, d, J=8,8 Hz), 6,76-6,80 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,78 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,38-2,52 (2 H, m), 1,50-1,60 (2 H, m), 1,36-1,50 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=359.

## Ejemplo 290: Síntesis del S-143

- 5 El S-143 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-metoxitiofenol y 1,6-dibromohexano.  
 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,31 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,87-6,90 (2 H, m), 6,81-6,85 (2 H, m), 6,76-6,80 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,73 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,78 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,38-2,51 (2 H, m), 1,21-1,59 (8 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=373.

## 10 Ejemplo 291: Síntesis del S-144

- 15 El S-144 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-metoxitiofenol y 1,7-dibromoheptano.  
 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,32 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,24 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,88-6,91 (2 H, m), 6,83 (2 H, d, J=8,8 Hz), 6,76-6,80 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,75 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,78 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,38-2,52 (2 H, m), 1,40-1,60 (4 H, m), 1,20-1,30 (4 H, m), 1,32-1,40 (2 H, m), 1,37 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=387.

## Ejemplo 292: Síntesis del S-145

- 20 El S-145 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-metoxitiofenol y 1,8-dibromooctano.  
 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,29-7,33 (2 H, m), H-NMR 7,25 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,92-6,99 (2 H, m), 6,79-6,85 (2 H, m), 3,83 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,81-3,84 (1 H, m), 2,78 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,43-2,56 (2 H, m), 1,43-1,60 (4 H, m), 1,19-1,40 (8 H, m), 1,48 (3 H, d, J=5,9 Hz), m/z=401.

## 25 Ejemplo 293: Síntesis del S-146

- 30 El S-146 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y la (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-metoxitiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=7,6 Hz), 7,85-7,89 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,62 (1 H, d, J=6,6 Hz), 7,42-7,52 (3 H, m), 7,27-7,30 (2 H, m), 6,75-6,80 (2 H, m), 4,61 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,78 (3 H, s), 2,97 (2 H, t, J=6,2 Hz), 2,68-2,78 (2 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=337.

## 35 Ejemplo 294: Síntesis del S-147

- 40 El S-147 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-metoxitiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,64 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,46-7,52 (3 H, m), 7,27-7,31 (2 H, m), 6,77-6,82 (2 H, m), 4,61 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,78 (3 H, s), 2,79-2,92 (2 H, m), 2,61-2,75 (2 H, m), 1,73-1,81 (2 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=351.

## 45 Ejemplo 295: Síntesis del S-148

- 50 El S-148 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-metoxitiofenol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,64 (1 H, d, J=6,4 Hz), 7,45-7,53 (3 H, m), 7,28-7,31 (2 H, m), 6,78-6,82 (2 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,4 Hz), 3,78 (3 H, s), 2,78 (2 H, t, J=6,7 Hz), 2,49-2,63 (2 H, m), 1,46-1,68 (4 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,4 Hz), m/z=365.

## Ejemplo 296: Síntesis del S-149

- 55 El S-149 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-metoxitiofenol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,83-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,46-7,53 (3 H, m), 7,28-7,32 (2 H, m), 6,79-6,83 (2 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,78 (3 H, s), 2,78 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,48-2,61 (2 H, m), 1,46-1,60 (4 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,36-1,44 (2 H, m), m/z=379.

## 60 Ejemplo 297: Síntesis del S-150

El S-150 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el

2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-metoxitiofenol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

5 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,82-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,65 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,41-7,54 (3 H, m), 7,28-7,33 (2 H, m), 6,80-6,84 (2 H, m), 4,63 (1 H, q, J=6,4 Hz), 3,78 (3 H, s), 2,75-2,79 (2 H, m), 2,49-2,61 (2 H, m), 1,24-1,58 (8 H, m), m/z=393.

Ejemplo 298: Síntesis del S-151

10 El S-151 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-metoxitiofenol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

15 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,86-7,88 (1 H, m), 7,71-7,77 (2 H, m), 7,46-7,54 (3 H, m), 7,29-7,32 (2 H, m), 6,80-6,84 (2 H, m), 4,69 (1 H, bs), 3,80 (3 H, s), 2,77 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,51-2,64 (2 H, m), 1,00-1,64 (13 H, m), m/z=407.

Ejemplo 299: Síntesis del S-152

20 El S-152 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-metoxitiofenol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

25 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,86-7,89 (1 H, m), 7,71-7,77 (2 H, m), 7,45-7,54 (3 H, m), 7,29-7,33 (2 H, m), 6,80-6,85 (2 H, m), 4,66-4,76 (1 H, m), 3,78 (3 H, s), 2,78 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,51-2,64 (2 H, m), 1,05-1,56 (15 H, m), m/z=421.

30 Ejemplo 300: Síntesis del S-153

El S-153 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol por 2,3,5,6-tetrafluorotiofenol.

35 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,21 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,96-7,06 (1 H, m), 6,82-6,86 (2 H, m), 6,74-6,77 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,70 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,03 (2 H, t, J=6,0 Hz), 2,55-2,67 (2 H, m), 1,34 (3 H, d J=6,6 Hz), m/z=359.

Ejemplo 301: Síntesis del S-154

35 El S-154 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluorotiofenol y 1,3-dibromopropano.

40 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,3 Hz, J=8,3 Hz), 6,97-7,06 (1 H, m), 6,84-6,87 (2 H, m), 6,74-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,70 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,90-3,03 (2 H, m), 2,49-2,65 (2 H, m), 1,66-1,75 (2 H, m), 1,33 (3 H, d J=6,6 Hz), m/z=373.

40 Ejemplo 302: Síntesis del S-155

El S-155 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluorotiofenol y 1,4-dibromobutano.

45 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,1 Hz, J=8,1 Hz), 6,97-7,06 (1 H, m), 6,84-6,88 (2 H, m), 6,76-6,78 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,70 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,91 (2 H, t, J=6,6 Hz), 2,37-2,53 (2 H, m), 1,53-1,63 (4 H, m), 1,32 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=387.

Ejemplo 303: Síntesis del S-156

50 El S-156 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluorotiofenol y 1,5-dibromopentano.

55 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,96-7,05 (1 H, m), 6,85-6,89 (2 H, m), 6,75-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,91 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,37-2,51 (2 H, m), 1,50-1,59 (2 H, m), 1,36-1,46 (4 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=401,

Ejemplo 304: Síntesis del S-157

60 El S-157 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluorotiofenol y 1,6-dibromohexano.

65 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,1 Hz, J=8,1 Hz), 6,97-7,06 (1 H, m), 6,86-6,89 (2 H, m), 6,78-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,91 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,37-2,51 (2 H, m), 1,51-1,58 (2 H, m), 1,23-1,49 (6 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=415,

Ejemplo 305: Síntesis del S-158

El S-158 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluorotiofenol y 1,7-dibromoheptano.

- 5 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,24 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,97-7,05 (1 H, m), 6,88-6,90 (2 H, m), 6,78 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,74 (1 H, q, J=6,7 Hz), 2,91 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,38-2,51 (2 H, m), 1,20-1,58 (8 H, m), 1,36 (3 H, d, J=6,7 Hz), m/z=429,

Ejemplo 306: Síntesis del S-159

- 10 El S-159 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluorotiofenol y 1,8-dibromooctano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,22-7,26 (1 H, m), 6,97-7,05 (1 H, m), 6,89-6,92 (2 H, m), 6,78-6,81 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,77 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,91 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,40-2,54 (2 H, m), 1,17-1,57 (12 H, m), 1,40 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=443,

- 15 Ejemplo 307: Síntesis del S-160

El S-160 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluorotiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 20 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,84-7,89 (1 H, m), 7,72 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,61 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,48 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,43-7,52 (3 H, m), 6,95-7,03 (1 H, m), 4,61 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,06 (2 H, t, J=6,1 Hz), 2,65-2,75 (2 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=379.

Ejemplo 308: Síntesis del S-161

- 25 El S-161 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluorotiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 30 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,61 (1 H, d, J=6,6 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 6,95-7,04 (1 H, m), 4,60 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,93-3,05 (2 H, m), 2,61-2,75 (2 H, m), 1,68-1,78 (2 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=393.

Ejemplo 309: Síntesis del S-162

- 35 El S-162 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluorotiofenol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 40 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,87 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,62 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 6,95-7,04 (1 H, m), 4,61 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,90 (2 H, t, J=6,7 Hz), 2,48-2,62 (2 H, m), 1,57-1,63 (4 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=407.

Ejemplo 310: Síntesis del S-163

- 45 El S-163 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluorotiofenol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 50 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,63 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 6,95-7,04 (1 H, m), 4,61 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,90 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,48-2,62 (2 H, m), 1,38-1,58 (6 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=421.

Ejemplo 311: Síntesis del S-164

- 55 El S-164 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluorotiofenol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,65 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,45-7,53 (3 H, m), 6,98-7,02 (1 H, m), 4,63 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,89 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,47-2,62 (2 H, m), 1,23-1,57 (8 H, m), 1,50 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=435.

- 60 Ejemplo 312: Síntesis del S-165

El S-165 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluorotiofenol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,13 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,87-7,89 (1 H, m), 7,78 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,47-7,56 (3 H, m), 6,95-7,04 (1 H, m), 4,79 (1 H, q, J=6,4 Hz), 2,87 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,52-2,68 (2 H, m), 1,02-1,70 (10 H, m), 1,65 (3 H, d, J=6,4 Hz), m/z=449.

5 Ejemplo 313: Síntesis del S-166

El S-166 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluorotiofenol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

10 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,11 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,88-7,91 (1 H, m), 7,80 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,44-7,57 (3 H, m), 6,95-7,03 (1 H, m), 4,89 (1 H, bs), 2,88 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,54-2,72 (2 H, m), 1,00-1,80 (15 H, m), m/z=463.

Ejemplo de ref. 314: Síntesis del S-167 de ref.

15 El S-167 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiol por 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,80 (1 H, d, J=1,7 Hz), 7,63 (1 H, dd, J=8,6 Hz, J=1,2 Hz), 7,18-7,28 (2 H, m), 6,86-6,90 (2 H, m), 6,74-6,78 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,77-3,82 (1 H, m), 3,43-3,47 (2 H, m), 2,85-3,00 (2 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=378.

20 Ejemplo de ref. 315: Síntesis del S-168 de ref.

El S-168 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol y 1,3-dibromopropano.

25 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,79 (1 H, d, J=2,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,19-7,27 (2 H, m), 6,87-6,89 (2 H, m), 6,77-6,79 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,74 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,33-3,47 (2 H, m), 2,55-2,72 (2 H, m), 1,93-2,00 (2 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=392.

30 Ejemplo de ref. 316: Síntesis del S-169 de ref.

El S-169 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol y 1,4-dibromobutano.

35 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,82 (1 H, d, J=2,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,21-7,27 (2 H, m), 6,87-6,90 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,73 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,32 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,45-2,60 (2 H, m), 1,78-1,90 (2 H, m), 1,59-1,65 (2 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=406.

Ejemplo de ref. 317: Síntesis del S-170 de ref.

40 El S-170 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol y 1,5-dibromopentano.

45 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,83 (1 H, d, J=2,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,6 Hz), 7,20-7,27 (2 H, m), 6,86-6,87 (2 H, m), 6,75-6,78 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,31 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,41-2,55 (2 H, m), 1,80 (2 H, tt, J=7,3 Hz, J=7,3 Hz), 1,43-1,57 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=420,

Ejemplo de ref. 318: Síntesis del S-171 de ref.

50 El S-171 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol y 1,6-dibromohexano.

55 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,82-7,83 (1 H, m), 7,63 (1 H, dd, J=8,6 Hz, J=1,7 Hz), 7,19-7,26 (2 H, m), 6,88-6,93 (2 H, m), 6,75-6,81 (1 H, m), 3,82 (3 H, s), 3,75-3,83 (1 H, m), 3,30 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,42-2,56 (2 H, m), 1,79 (2 H, tt, J=7,3 Hz, J=7,3 Hz), 1,30-1,56 (6 H, m), 1,40 (3 H, d, J=6,4 Hz), m/z=434.

Ejemplo de ref. 319: Síntesis del S-172 de ref.

60 El S-172 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol y 1,7-dibromoheptano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,83 (1 H, d, J=2,2 Hz), 7,63 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,24-7,27 (2 H, m), 6,89-6,92 (2 H, m), 6,77-6,80 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,77 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,31 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,41-2,45 (2 H, m), 1,79 (2 H, tt, J=7,3 Hz, = 7,3 Hz), 1,21-1,55 (8 H, m), 1,40 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=448.

Ejemplo de ref. 320: Síntesis del S-173 de ref.

5 El S-173 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol y 1,8-dibromooctano.

10 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,83 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,63 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,22-7,27 (2 H, m), 6,91-6,94 (2 H, m), 6,80 (1 H, dd, J=8,3 Hz, J=2,7 Hz), 3,82 (3 H, s), 3,78-3,85 (1 H, m), 3,31 (2 H, t, J=8,8 Hz), 2,42-2,53 (2 H, m), 1,79 (2 H, tt, J=8,8 Hz, J=8,8 Hz), 1,20-1,57 (10 H, m), 1,43 (3 H, d, J=6,3 Hz), m/z=462.

Ejemplo de ref. 321: Síntesis del S-174 de ref.

15 El S-174 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z 398.

Ejemplo de ref. 322: Síntesis del S-175 de ref.

20 El S-175 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

25 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,84-7,88 (1 H, m), 7,73-7,76 (2 H, m), 7,64 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,62 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,43-7,48 (3 H, m), 7,23-7,26 (1 H, m), 4,63 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,35-3,50 (2 H, m), 2,67-2,82 (2 H, m), 2,01 (2 H, tt, J=6,9 Hz, J=6,9 Hz), 1,50 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=412.

Ejemplo de ref. 323: Síntesis del S-176 de ref.

30 El S-176 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

35 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,84-7,87 (1 H, m), 8,80 (1 H, d, J=1,9 Hz), 7,73 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,65 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,62 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,43-7,52 (3 H, m), 7,23-7,26 (1 H, m), 4,63 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,31 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,56-2,70 (2 H, m), 1,82-1,90 (2 H, m), 1,68 (2 H, tt, J=7,2 Hz, J=7,2 Hz), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=426.

Ejemplo de ref. 324: Síntesis del S-177 de ref.

40 El S-177 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

45 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,82-7,87 (2 H, m), 7,71-7,42 (1 H, m), 7,58-7,64 (2 H, m), 7,41-7,52 (3 H, m), 7,23-7,26 (1 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,30 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,51-2,65 (2 H, m), 1,79 (2 H, tt, J=7,3 Hz, J=7,3 Hz), 1,58-1,60 (4 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=440.

Ejemplo de ref. 325: Síntesis del S-178 de ref.

50 El S-178 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

55 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,82-7,88 (2 H, m), 7,71-7,75 (1 k, m), 7,65 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,62 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,42-7,52 (3 H, m), 7,23-7,26 (1 H, m), 4,63 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,29 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,51-2,64 (2 H, m), 1,78 (2 H, tt, J=7,3 Hz, J=7,3 Hz), 1,32-1,56 (6 H, m), 1,50 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=454.

Ejemplo de ref. 326: Síntesis del S-179 de ref.

60 El S-179 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

65 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,86-7,88 (1 H, m), 7,82-7,83 (1 H, m), 7,72-7,78 (2 H, m), 7,62 (1 H, dd, J=8,6 Hz, J=0,5 Hz), 7,45-7,55 (3 H, m), 7,23-7,26 (1 H, m), 4,71 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,29 (1 H, t, J=7,3 Hz), 2,50-2,66 (2 H, m), 1,71-1,80 (2 H, m), 1,58 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,06-1,64 (8 H, m), m/z=468.

Ejemplo de ref. 327: Síntesis del S-180 de ref.

65 El S-180 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero

reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

5 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,83 (1 H, d, J=2,4 Hz), 7,45 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,71 (1H, d, J=6,8 Hz), 7,62 (1 H, d, J=8,6 Hz), 7,45-7,54 (1 H, m), 7,23-7,24 (1 H, m), 4,70 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,30 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,52-2,65 (2 H, m), 1,68-1,84 (2 H, m), 1,56 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,06-1,59 (10 H, m), m/z=482.

Ejemplo de ref. 328: Síntesis del S-181 de ref.

10 El S-181 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiol por 2,3,5,6-tetracloro-4-mercaptopiridina.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, d, J=8,0 Hz), 6,84-6,87 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,69 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,06-3,19 (2 H, m), 2,50-2,66 (2 H, m), 1,69 (2 H, tt, J=7,0 Hz, J=7,0 Hz), 1,33 (3 H, d J=6,6 Hz), m/z=424, 426.

Ejemplo de ref. 329: Síntesis del S-182 de ref.

15 El S-182 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,3,5,6-tetracloro-4-mercaptopiridina y 1,3-dibromopropano, m/z=438, 440.

20 Ejemplo de ref. 330: Síntesis del S-183 de ref.

El S-183 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,3,5,6-tetracloro-4-mercaptopiridina y 1,4-dibromobutano, m/z=452, 454.

25 Ejemplo de ref. 331: Síntesis del S-184 de ref.

El S-184 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,3,5,6-tetracloro-4-mercaptopiridina y 1,5-dibromopentano.

30 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,24 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,05 (2 H, t, J=7,3 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,38-2,52 (2 H, m), 1,55 (2 H, tt, J=7,1 Hz, J=7,1 Hz), 1,36-1,50 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=466, 468.

35 Ejemplo de ref. 332: Síntesis del S-185 de ref.

El S-185 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,3,5,6-tetracloro-4-mercaptopiridina y 1,6-dibromohexano.

40 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,86-6,89 (2 H, m), 6,76-6,81 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,05 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,37-2,52 (2 H, m), 1,55 (2 H, tt, J=7,2 Hz, J=7,2 Hz), 1,23-1,49 (6 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=480, 482.

Ejemplo de ref. 333: Síntesis del S-186 de ref.

45 El S-186 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,3,5,6-tetracloro-4-mercaptopiridina y 1,7-dibromoheptano.

50 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,24 (1 H, dd, J=8,2 Hz, J=8,2 Hz), 6,87-6,90 (2 H, m), 6,76-6,81 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,05 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,38-2,51 (2 H, m), 1,55 (2 H, tt, J=7,3 Hz, J=7,3 Hz), 1,20-1,49 (8 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=494, 496.

Ejemplo de ref. 334: Síntesis del S-187 de ref.

55 El S-187 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,3,5,6-tetracloro-4-mercaptopiridina y 1,8-dibromooctano.

60 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,24 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,88-6,90 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,73 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,06 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,39-2,53 (2 H, m), 1,55 (2 H, tt, J=7,3 Hz, J=7,3 Hz), 1,20-1,50 (10 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=508, 510.

Ejemplo de ref. 335: Síntesis del S-188 de ref.

El S-188 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero

reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetracloro-4-mercaptopiridina y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=444, 446.

Ejemplo de ref. 336: Síntesis del S- de ref.189

- 5 El S-189 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetracloro-4-mercaptopiridina, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 10 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,60 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 4,60 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,08-3,21 (2 H, m), 2,61-2,75 (2 H, m), 1,69-1,76 (2 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=458, 460.

Ejemplo de ref. 337: Síntesis del S-190 de ref.

- 15 El S-190 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetracloro-4-mercaptopiridina, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 20 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,40 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,82-7,88 (1 H, m), 7,69-7,75 (2 H, m), 7,43-7,51 (3 H, m), 4,04 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,47-2,70 (4 H, m), 1,78-1,82 (4 H, m), 1,53 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=472, 474.

Ejemplo de ref. 338: Síntesis del S-191 de ref.

- 25 El S-191 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetracloro-4-mercaptopiridina, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 30 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,75 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,66 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,45-7,53 (3 H, m), 4,64 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,03 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,49-2,63 (2 H, m), 1,35-1,60 (9 H, m), m/z=486, 488.

- 35 Ejemplo de ref. 339: Síntesis del S-192 de ref.

El S-192 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetracloro-4-mercaptopiridina, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 35 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,86-7,89 (1 H, m), 7,76 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,70 (1 H, bs), 7,46-7,54 (3 H, m), 4,69 (1 H, bs), 3,02 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,51-2,64 (2 H, m), 1,25-1,60 (1 H, m), m/z=500, 502.

Ejemplo de ref. 340: Síntesis del S-193 de ref.

- 40 El S-193 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetracloro-4-mercaptopiridina, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 45 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,86-7,89 (1 H, m), 7,72-7,78 (1 H, m), 7,46-7,55 (3 H, m), 4,74 (1 H, bs), 3,03 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,50-2,66 (2 H, m), 1,05-1,65 (13 H, m), m/z=514, 516.

Ejemplo de ref. 341: Síntesis del S-194 de ref.

- 50 El S-194 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetracloro-4-mercaptopiridina, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 50 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,86-7,89 (1 H, m), 7,72-7,78 (2 H, m), 7,46-7,54 (3 H, m), 4,72 (1 H, q, J=7,2 Hz), 3,04 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,52-2,57 (2 H, m), 1,00-1,56 (12 H, m), 1,58 (3 H, d, J=6,2 Hz), m/z=528, 530.

Ejemplo 342: Síntesis del S-195

- 55 El S-195 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometiltiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=447.

- 60 Ejemplo 343: Síntesis del S-196

El S-196 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometiltiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,84-7,86 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,60 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,43-7,51 (3 H, m), 4,59 (1 H, q, J=6,2 Hz), 3,02-3,15 (2 H, m), 2,60-2,74 (2 H, m), 1,67-1,77 (2 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,2 Hz), m/z=461.

5 Ejemplo 344: Síntesis del S-197

El S-197 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometiltiofenol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

10 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,75 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,66 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,45-7,53 (3 H, m), 4,64 (1 H, q, J=6,4 Hz), 2,99 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,50-2,63 (2 H, m), 1,48-1,60 (4 H, m), 1,52 (3 H, d, J=6,4 Hz), 1,26-1,42 (4 H, m), m/z=503.

15 Ejemplo 345: Síntesis del S-198

El S-198 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometiltiofenol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

20 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,66 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,45-7,52 (3 H, m), 4,65 (1 H, q, J=6,4 Hz), 3,00 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,50-2,63 (2 H, m), 1,47-1,60 (4 H, m), 1,52 (3 H, d, J=6,4 Hz), 1,23-1,41 (6 H, m), m/z=517.

Ejemplo 346: Síntesis del S-199

25 El S-199 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometiltiofenol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

30 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,86-7,88 (1 H, m), 7,75 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,69 (1 H, d, J=6,1 Hz), 7,45-7,53 (3 H, m), 4,67 (1 H, q, J=6,4 Hz), 3,01 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,51-2,64 (2 H, m), 1,20-1,70 (15 H, m), m/z=531.

Ejemplo 347: Síntesis del S-200

El S-200 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometiltiofenol, 1,10-dibromodecano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

35 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,51-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,64 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,02 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,50-2,62 (2 H, m), 1,54-1,62 (2 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,00-1,54 (14 H, m), m/z=559.

40 Ejemplo 348: Síntesis del S-201

El S-201 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometiltiofenol, 1,12-dibromododecano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

45 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,66 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,45-7,53 (3 H, m), 4,64 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,03 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,50-2,63 (2 H, m), 1,20-1,63 (18 H, m), 1,51 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=587.

50 Ejemplo de ref. 349: Síntesis del S-202 de ref.

El S-202 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-isopropiltiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

55 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,84-7,87 (1 H, m), 7,72 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,41-7,54 (3 H, m), 7,23-7,27 (2 H, m), 7,13-7,16 (1 H, m), 7,03-7,07 (1 H, m), 4,63 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,45-3,54 (1 H, m), 3,04 (2 H, t, J=6,2 Hz), 2,81 (2 H, t, J=6,8 Hz), 1,48 (2 H, d, J=6,5 Hz), 1,19-1,22 (6 H, m), m/z=349.

Ejemplo de ref. 350: Síntesis del S-203 de ref.

60 El S-203 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2 isopropiltiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

65 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,86 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,43-7,51 (3 H, m), 7,22-7,29 (2 H, m), 7,08-7,17 (2 H, m), 4,60 (1 H, q, J=6,4 Hz), 3,42-3,50 (1 H, m), 2,87-3,00 (2 H, m), 2,62-2,76 (2 H, m), 1,79-1,86 (2 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,4 Hz), 1,18-1,22 (6 H, m), m/z=363.

Ejemplo de ref. 351: Síntesis del S-204 de ref.

El S-204 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando la 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-isopropiltiofenol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,85-7,87 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,63 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,44-7,51 (3 H, m), 7,22-7,27 (2 H, m), 7,07-7,18 (2 H, m), 4,61 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,44-3,53 (1 H, m), 2,85 (2 H, t, J=6,8 Hz), 2,51-2,65 (2 H, m), 1,63-1,70 (4 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,21 (6 H, d, J=6,8 Hz), m/z=377.

Ejemplo de ref. 352: Síntesis del S-205 de ref.

El S-205 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-isopropiltiofenol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 7,22-7,28 (2 H, m), 7,08-7,18 (2 H, m), 4,61 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,42-3,53 (1 H, m), 2,85 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,49-2,62 (2 H, m), 1,59-1,67 (2 H, m), 1,40-1,56 (4 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,21 (6 H, d, J=6,8 Hz), m/z=391.

Ejemplo de ref. 353: Síntesis del S-206 de ref.

El S-206 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por isopropiltiofenol-2,1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,64 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,41-7,52 (3 H, m), 7,21-7,29 (2 H, m), 7,09-7,17 (2 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,5 Hz), 3,43-3,53 (1 H, m), 2,84 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,49-2,62 (2 H, m), 1,58-1,66 (2 H, m), 1,45-1,55 (2 H, m), 1,25-1,45 (4 H, m), 1,49 (3 H, m), 1,21-1,23 (6 H, m), m/z=405.

Ejemplo de ref. 354: Síntesis del S-207 de ref.

El S-207 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-isopropiltiofenol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,65 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 7,22-7,29 (2 H, m), 7,09-7,17 (2 H, m), 4,63 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,43-3,54 (1 H, m), 2,85 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,49-2,62 (2 H, m), 1,57-1,65 (2 H, m), 1,36-1,55 (4 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,25-1,30 (4 H, m), 1,20-1,25 (6 H, m), m/z=419.

Ejemplo de ref. 355: Síntesis del S-208 de ref.

El S-208 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-isopropiltiofenol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,65 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,44-7,53 (3 H, m), 7,23-7,29 (2 H, m), 7,09-7,17 (2 H, m), 4,63 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,43-3,54 (1 H, m), 2,85 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,50-2,62 (2 H, m), 1,58-1,67 (2 H, m), 1,24-1,52 (10 H, m), 1,50 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,22 (6 H, d, J=6,8 Hz), m/z=433.

Ejemplo de ref. 356: Síntesis del S-209 de ref.

El S-209 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol por 2,4,5-triclorotiofenol.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,44 (1 H, s), 7,29 (1 H, s), 7,23 (1 H, dd, J=8,3 Hz, J=8,3 Hz), 6,87-6,89 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,76 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,03 (2 H, t, J=6,5 Hz), 2,70-2,85 (2 H, m), 1,36 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=389, 391.

Ejemplo de ref. 357: Síntesis del S-210 de ref.

El S-210 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,4,5-triclorotiofenol y 1,3-dibromopropano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,44 (1 H, s), 7,30 (1 H, s), 7,22-7,25 (1 H, m), 6,87-6,90 (2 H, m), 6,77-6,80 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,74 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,89-3,03 (2 H, m), 2,54-2,70 (2 H, m), 1,77-1,85 (2 H, m), 1,36 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=403, 405.

5 Ejemplo de ref. 358: Síntesis del S-211 de ref.

El S-211 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,4,5-triclorotiofenol y 1,4-dibromobutano.

10 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,44 (1 H, s), 7,21-7,27 (2 H, m), 6,86-6,90 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,86-2,91 (2 H, m), 2,43-2,58 (2 H, m), 1,58-1,76 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=419, 421.

Ejemplo de ref. 359: Síntesis del S-212 de ref.

15 El S-212 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,4,5-triclorotiofenol y 1,5-dibromopentano.

20 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,44 (1 H, s), 7,21-7,26 (2 H, m), 6,87-6,90 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,89 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,41-2,55 (2 H, m), 1,64-1,71 (2 H, m), 1,43-1,56 (4 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=431, 433.

Ejemplo de ref. 360: Síntesis del S-213 de ref.

25 El S-213 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,4,5-triclorotiofenol y 1,6-dibromohexano.

30 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,44 (1 H, s), 7,21-7,26 (2 H, m), 6,87-6,90 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,88 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,39-2,53 (2 H, m), 1,63-1,71 (2 H, m), 1,28-1,52 (6 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=445, 447.

Ejemplo de ref. 361: Síntesis del S-214 de ref.

35 El S-214 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,4,5-triclorotiofenol y 1,7-dibromoheptano.

40 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,44 (1 H, s), 7,21-7,26 (2 H, m), 6,87-6,91 (2 H, m), 6,76-6,80 (2 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,73 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,89 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,39-2,53 (2 H, m), 1,64-1,71 (2 H, m), 1,39-1,48 (4 H, m), 1,25-1,37 (6 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=459, 461.

Ejemplo de ref. 362: Síntesis del S-215 de ref.

45 El S-215 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2,4,5-triclorotiofenol y 1,8-dibromooctano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,44 (1 H, s), 7,25 (1 H, s), 7,24 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 6,87-6,90 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,73 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,89 (1 H, t, J=7,3 Hz), 2,38-2,52 (2 H, m), 1,64-1,71 (2 H, m), 1,40-1,50 (4 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,25-1,35 (6 H, m), m/z=473, 735.

50 Ejemplo de ref. 363: Síntesis del S-216 de ref.

El S-216 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,4,5-triclorotiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

55 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,20 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,75 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,64 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,45-7,52 (3 H, m), 7,43 (1 H, s), 7,29 (1 H, s), 4,63 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,90-3,05 (2 H, m), 2,64-2,80 (2 H, m), 1,81-1,89 (2 H, m), 1,52 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=423, 425.

Ejemplo de ref. 364: Síntesis del S-217 de ref.

60 El S-217 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,4,5-triclorotiofenol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,86-7,88 (1 H, m), 7,75 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,66 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,45-7,53 (3 H, m), 7,44 (1 H, s), 7,23 (1 H, s), 4,65 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,86 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,51-2,66 (2 H, m), 1,30-1,73 (8 H, m), 1,52 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=465, 467.

5 Ejemplo de ref. 365: Síntesis del S-218 de ref.

El S-218 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, bromo 1-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente,

10 por 1,7-dibromoheptano, 2,4,5-triclorotiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,86-7,88 (1 H, m), 7,75 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,68 (1 H, d, J=6,6 Hz), 7,45-7,53 (3 H, m), 7,43 (1 H, s), 7,24 (1 H, s), 4,66 (1 H, q, J=6,4 Hz), 2,87 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,51-2,64 (2 H, m), 1,25-1,70 (10 H, m), 1,53 (3 H, d, J=6,4 Hz), m/z=423, 425.

15 Ejemplo de ref. 366: Síntesis del S-219 de ref.

El S-219 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente,

20 por 2,4,5-triclorotiofenol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,86-7,89 (1 H, m), 7,75 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,68 (1 H, bs), 7,45-7,53 (3 H, m), 7,44 (1 H, s), 7,24 (1 H, s), 4,67 (1 H, bs), 2,88 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,51-2,64 (2 H, m), 1,23-1,71 (15 H, m), m/z=493, 495.

Ejemplo de ref. 367: Síntesis del S-220 de ref.

25 El S-220 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 6-etoxi-2-mercaptobenzotiazol y 1,3-dibromopropano, m/z=402.

30 Ejemplo de ref. 368: Síntesis del S-221 de ref.

El S-221 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 6-etoxi-2-mercaptobenzotiazol y 1,4-dibromobutano.

35 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,71 (1 H, d, J=8,8 Hz), 7,20-7,24 (2 H, m), 6,98 (1 H, dd, J=9,0 Hz, J=2,4 Hz), 6,87-6,89 (2 H, m), 6,77 (1 H, ddd, J=8,0 Hz, J=2,4 Hz, J=1,0 Hz), 4,06 (2 H, q, J=6,9 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,28 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,45-2,61 (2 H, m), 1,75-1,88 (2 H, m), 1,58-1,70 (2 H, m), 1,44 (3 H, t, J=7,5 Hz), 1,35 (3 H, d, J=6,9 Hz), m/z=416.

Ejemplo de ref. 369: Síntesis del S-222 de ref.

40 El S-222 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 6-etoxi-2-mercaptobenzotiazol y 1,5-dibromopentano.

45 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, d, J=8,8 Hz), 7,20-7,25 (2 H, m), 6,99 (1 H, dd, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz), 6,87-6,90 (2 H, m), 6,76-6,77 (1 H, m), 4,03-4,11 (2 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,27 (2 H, t, J=7,6 Hz), 2,41-2,54 (2 H, m), 1,74-1,82 (2 H, m), 1,41-1,56 (4 H, m), 1,44 (3 H, t, J=6,8 Hz), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=430.

Ejemplo de ref. 370: Síntesis del S-223 de ref.

50 El S-223 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 6-etoxi-2-mercaptobenzotiazol y 1,6-dibromohexano.

55 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,73 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,20-7,25 (2 H, m), 6,99 (1 H, dd, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz), 6,88-6,90 (2 H, m), 6,77 (1 H, ddd, J=8,3 Hz, J=2,4 Hz, J=1,0 Hz), 4,06 (2 H, q, J=7,0 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,73 (1 H, q, J=6,0 Hz), 3,27 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,40-2,53 (2 H, m), 1,74-1,81 (2 H, m), 1,25-1,53 (6 H, m), 1,44 (3 H, t, J=7,0 Hz), 1,35 (3 H, d, J=6,0 Hz), m/z=444.

Ejemplo de ref. 371: Síntesis del S-224 de ref.

60 El S-224 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 6-etoxi-2-mercaptobenzotiazol y 1,7-dibromoheptano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,72 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,25 (1 H, dd, J=6,9 Hz, J=6,9 Hz), 7,21 (1 H, d, J=2,4 Hz), 6,98 (1 H, dd, J=9,0 Hz, J=2,4 Hz), 6,78-6,82 (1 H, m), 4,06 (3 H, q, J=7,0 Hz), 3,82 (3 H, s), 3,79-3,85 (1 H, m), 3,27 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,43-2,56 (2 H, m), 1,73-1,80 (2 H, m), 1,18-1,57 (1 H, m), 1,44 (3 H, t, J=7,0 Hz), m/z=458.

Ejemplo de ref. 372: Síntesis del S-225 de ref.

- 5 El S-225 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 6-etoxi-2-mercaptobenzotiazol y 1,8-dibromooctano,  
 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,23 (1 H, d, J=8,8 Hz), 7,21-7,24 (2 H, m), 6,99 (1 H, dd, J=8,8 Hz, J=2,7 Hz), 6,87-6,91 (2 H, m), 6,76-6,80 (1 H, m), 4,06 (2 H, q, J=7,0 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,75 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,28 (2 H, t, J=7,3 Hz), 1,99-2,53 (2 H, m), 1,74-1,81 (2 H, m), 1,24-1,48 (10 H, m), 1,44 (3 H, t, J=7,0 Hz), 1,37 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=472.

10 Ejemplo de ref. 373: Síntesis del S-226 de ref.

- 15 El S-226 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 6-etoxi-2-mercaptobenzotiazol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=408.

Ejemplo de ref. 374: Síntesis del S-227 de ref.

- 20 El S-227 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 6-etoxi-2-mercaptobenzotiazol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=422.

Ejemplo de ref. 375: Síntesis del S-228 de ref.

- 25 El S-228 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 6-etoxi-2-mercaptobenzotiazol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,84-7,88 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,70 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,65 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 7,20 (1 H, d, J=2,4 Hz), 6,97 (1 H, dd, J=9,0 Hz, J=2,4 Hz), 4,63 (1 H, q, J=6,6 Hz), 4,05 (2 H, q, J=7,0 Hz), 3,28 (2 H, dt, J=9,2 Hz, J=1,2 Hz), 2,55-2,69 (2 H, m), 1,81-1,90 (2 H, m), 1,63-1,72 (2 H, m), 1,50 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,43 (3 H, t, J=7,0 Hz), m/z=436.

30 Ejemplo de ref. 376: Síntesis del S-229 de ref.

- 35 El S-229 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 6-etoxi-2-mercaptobenzotiazol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,83-7,88 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,72 (1 H, d, J=8,8 Hz), 7,64 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 7,20 (1 H, d, J=2,4 Hz), 6,98 (1 H, dd, J=9,0 Hz, J=2,7 Hz), 4,62 (1 H, q, J=6,5 Hz), 4,06 (2 H, q, J=7,0 Hz), 3,27 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,52-2,65 (2 H, m), 1,70-1,82 (2 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,44 (3 H, t, J=7,0 Hz), 1,41-1,60 (4 H, m), m/z=450.

40 Ejemplo de ref. 377: Síntesis del S-230 de ref.

- 45 El S-230 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 6-etoxi-2-mercaptobenzotiazol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,82-7,88 (1 H, m), 7,71-7,75 (2 H, m), 7,66 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,41-7,53 (3 H, m), 7,20 (1 H, d, J=2,7 Hz), 6,98 (1 H, dd, J=8,8 Hz, J=2,7 Hz), 4,64 (1 H, q, J=6,4 Hz), 4,05 (2 H, q, J=7,0 Hz), 3,26 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,50-2,64 (2 H, m), 1,73-1,81 (2 H, m), 1,30-1,55 (6 H, m), 1,51 (3 H, d, J=6,4 Hz), 1,43 (3 H, t, J=7,0 Hz), m/z=464.

50 Ejemplo de ref. 378: Síntesis del S-231 de ref.

- 55 El S-231 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 6-etoxi-2-mercaptobenzotiazol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.  
 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,15 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,86-7,88 (1 H, m), 7,72-7,78 (2 H, m), 7,72 (1 H, d, J=9,1 Hz), 7,45-7,55 (3 H, m), 6,98 (1 H, dd, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz), 4,72 (1 H, q, J=6,4 Hz), 4,05 (2 H, q, J=7,0 Hz), 3,25 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,52-2,66 (2 H, m), 1,64-1,82 (2 H, m), 1,59 (3 H, d, J=6,4 Hz), 1,43 (3 H, t, J=7,0 Hz), 1,03-1,68 (8 H, m), m/z=478.

60

## Ejemplo 379: Síntesis del S-232

El S-232 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 6-etoxi-2-mercaptobenzotiazol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 5 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,86-7,88 (1 H, m), 7,68-7,76 (3 H, m), 7,45-7,53 (3 H, m), 7,21 (1 H, d, J=2,4 Hz), 6,98 (1 H, dd, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz), 4,67 (1 H, q, J=6,4 Hz), 4,06 (2 H, q, J=7,0 Hz), 3,27 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,51-2,64 (2 H, m), 1,69-1,80 (2 H, m), 1,54 (3 H, d, J=6,4 Hz), 1,43 (3 H, t, J=7,0 Hz), 1,20-1,60 (10 H, m), m/z=492.

## 10 Ejemplo 380: Síntesis del S-233

El S-233 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,4-diclorotiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=375,

## Ejemplo 381: Síntesis del S-234

- 15 El S-234 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,4-diclorotiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 20 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=7,6 Hz), 7,84-7,89 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,45-7,56 (3 H, m), 7,34-7,56 (1 H, m), 7,33-7,34 (2 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,88-3,04 (2 H, m), 2,63-2,78 (2 H, m), 1,79-1,87 (2 H, m), 1,50 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=389.

## Ejemplo 382: Síntesis del S-235

El S-235 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,4-diclorotiofenol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 25 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,86-7,88 (1 H, m), 7,75 (1 H, bs), 7,67 (1H, bs), 7,45-7,53 (3 H, m), 7,35-7,36 (1 H, m), 7,13-7,14 (2 H, m), 4,61-4,69 (1 H, m), 2,84-2,89 (2 H, m), 2,52-2,68 (2 H, m), 1,48-1,73 (7 H, m), m/z=403.

## Ejemplo 383: Síntesis del S-236

- 30 El S-236 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,4-diclorotiofenol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 35 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,86-7,88 (1 H, m), 7,75 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,65 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,45-7,53 (3 H, m), 7,35-7,37 (1 H, m), 7,14-7,16 (2 H, m), 4,64 (1 H, q, J=6,4 Hz), 2,87 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,51-2,64 (2 H, m), 1,60-1,68 (2 H, m), 1,42-1,58 (4 H, m), 1,51 (3 H, d, J=6,4 Hz), m/z=417.

## Ejemplo 384: Síntesis del S-237

El S-237 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,5-diclorotiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 40 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,20 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,84-7,87 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,66 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 7,19-7,25 (2 H, m), 7,03 (1 H, dd, J=8,5 Hz, J=2,4 Hz), 4,62 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,90-3,06 (2 H, m), 2,62-2,80 (2 H, m), 1,86 (2 H, tt, J=7,0 Hz, J=7,0 Hz), 1,50 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=389.

## 45 Ejemplo 385: Síntesis del S-238

El S-238 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,5-diclorotiofenol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 50 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,64 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,44-7,53 (3 H, m), 7,23-7,26 (1 H, m), 7,14 (1 H, d, J=2,4 Hz), 7,03 (1 H, dd, J=8,6 Hz, J=2,4 Hz), 4,63 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,87 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,51-2,64 (2 H, m), 1,68 (1 H, tt, J=7,3 Hz, J=7,3 Hz), 1,30-1,56 (6 H, m), 1,50 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=431.

## 55 Ejemplo 386: Síntesis del S-239

El S-239 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,5-diclorotiofenol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 5 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,86-7,88 (1 H, m), 7,75 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,70 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,45-7,53 (3 H, m), 7,23 (1 H, s), 7,14 (1 H, d, J=2,4 Hz), 7,03 (1 H, d, J=2,4 Hz, J=6,3 Hz), 4,68 (1 H, q, J=6,4 Hz), 2,87 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,50-2,65 (2 H, m), 1,66 (2 H, tt, J=7,3 Hz, 7,3 Hz), 1,55 (3 H, d, J=6,4 Hz), 1,05-1,60 (8 H, m), m/z=445.

Ejemplo 387: Síntesis del S-240

- 10 El S-240 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2,5-diclorotiofenol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 15 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,3 Hz), 8,85-8,88 (2 H, m), 7,75 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,70 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,45-7,54 (3 H, m), 7,24 (1 H, s), 7,14 (1 H, d, J=2,4 Hz), 7,02 (1 H, dd, J=8,5 Hz, J=2,4 Hz), 4,69 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,86 (2 H, t, J=6,8 Hz), 2,51-2,65 (2 H, m), 1,66 (2 H, tt, J=6,8 Hz, J=6,8 Hz), 1,55 (3 H, d, J=6,5 Hz), 1,03-1,55 (10 H, m), m/z=459.

Ejemplo 388: Síntesis del S-241

- 20 El S-241 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-trifluorometoxitiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=391.

Ejemplo 389: Síntesis del S-242

- 25 El S-242 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-trifluorometoxitiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16-8,20 (1 H, m), 7,82-7,89 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,62 (1 H, d, J=6,6 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 7,27-2,30 (2 H, m), 7,08-7,11 (2 H, m), 4,61 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,88-3,05 (2 H, m), 2,61-2,76 (2 H, m), 1,77-1,85 (2 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=405.

- 30 Ejemplo 390: Síntesis del S-243

El S-243 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-trifluorometoxitiofenol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 35 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,10 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,78-7,81 (1 H, m), 7,66 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,57 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,37-7,45 (3 H, m), 7,21-7,24 (2 H, m), 7,03-7,05 (2 H, m), 4,55 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,80 (2 H, t, J=7,3 Hz), 2,41-2,55 (2 H, m), 1,49-1,57 (2 H, m), 1,18-1,45 (8 H, m), 1,42 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=461.

Ejemplo 391: Síntesis del S-244

- 40 El S-244 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-trifluorometoxitiofenol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

- 45 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,65 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,44-7,53 (3 H, m), 7,28-7,33 (2 H, m), 7,10 7,13 (2 H, m), 4,64 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,87 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,49-2,62 (2 H, m), 1,56-1,65 (2 H, m), 1,46-1,55 (2 H, m), 1,50 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,33-1,42 (2 H, m), 1,23-1,30 (6 H, m), m/z=475.

Ejemplo de ref. 392: Síntesis del S-245 de ref.

- 50 El S-245 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol por 2-clorobencilmercaptano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,33-7,38 (1 H, m), 7,28-7,31 (1 H, m), 7,47-7,26 (3 H, m), 6,87-6,88 (2 H, m), 6,78 (1 H, ddd, J=8,1 Hz, J=2,4 Hz, J=1,0 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,77 (2 H, s), 3,70 (1 H, q, J=6,5 Hz), 2,57-2,73 (4 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,5 Hz), m/z=335.

- 55 Ejemplo de ref. 393: Síntesis del S-246 de ref.

El S-246 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-clorobencilmercaptano y 1,3-dibromopropano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,32-7,37 (2 H, m), 7,14-7,25 (3 H, m), 6,86-6,88 (2 H, m), 6,77 (1 H, ddd, J=8,3 Hz, J=2,7 Hz, J=1,0 Hz), 3,80 (5 H, s), 3,71 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,44-2,61 (4 H, m), 1,70-1,78 (2 H, m), 1,32 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=349.

5 Ejemplo de ref. 394: Síntesis del S-247 de ref.

El S-247 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-clorobencilmercaptano y 1,5-dibromopentano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,32-7,36 (2 H, m), 7,14-7,27 (3 H, m), 6,88-6,89 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,80 (2 H, s), 3,73 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,38-2,51 (4 H, m), 1,30-1,60 (6 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=377.

10

Ejemplo de ref. 395: Síntesis del S-248 de ref.

El S-248 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-clorobencilmercaptano y 1,1,6-dibromohexano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,33-7,36 (2 H, m), 7,14-7,27 (3 H, m), 6,87-6,90 (2 H, m), 6,74-6,79 (1 H, m), 3,81 (5 H, s), 3,72 (1 H, q, J=6,6 Hz), 2,37-2,51 (4 H, m), 1,56 (2 H, tt, J=7,3 Hz, J=7,3 Hz), 1,40-1,49 (2 H, m), 1,20-1,38 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=391.

15

Ejemplo de ref. 396: Síntesis del S-249 de ref.

El S-249 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-clorobencilmercaptano y (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,85-7,87 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,65 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,44-7,53 (3 H, m), 7,24-7,34 (2 H, m), 7,13-7,18 (2 H, m), 4,60 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,77 (2 H, s), 2,63-2,78 (4 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=355.

25

Ejemplo de ref. 397: Síntesis del S-250 de ref.

El S-250 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-clorobencilmercaptano, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,84-7,88 (1 H, m), 7,74 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,63 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,44-7,52 (3 H, m), 7,28-7,34 (2 H, m), 7,12-7,18 (2 H, m), 4,62 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,79 (2 H, s), 2,45-2,72 (4 H, m), 1,81 de 1,75 (2 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=369.

30

Ejemplo de ref. 398: Síntesis del S-251 de ref.

El S-251 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol por 4-clorobencilmercaptano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,21-7,26 (3 H, m), 7,15-7,19 (2 H, m), 6,85-6,87 (2 H, m), 6,76-6,80 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,68 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,58 (2 H, d, J=2,0 Hz), 2,49-2,67 (4 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=335.

35

40 Ejemplo de ref. 399: Síntesis del S-252 de ref.

El S-252 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 4-clorobencilmercaptano y 1,3-dibromopropano.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,19-7,27 (5 H, m), 6,85-6,87 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,69 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,63 (2 H, s), 2,35-2,59 (4 H, m), 1,63-1,73 (2 H, m), 1,32 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=349.

45

Ejemplo de ref. 400: Síntesis del S-253 de ref.

El S-253 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-clorobencilmercaptano y (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina, m/z=355.

50

Ejemplo de ref. 401: Síntesis del S-254 de ref.

El S-254 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-clorobencilmercaptano, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina.

RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=2,1 Hz), 7,85-7,88 (1 H, m), 7,73-7,75 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,62 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,45-7,53 (3 H, m), 7,17-7,25 (4 H, m), 4,60 (1 H, q, J=6,6 Hz), 3,61 (2 H, s), 2,55-2,71 (2 H, m), 2,37-2,48 (2 H, m), 1,70-1,78 (2 H, m), 1,48 (3 H, d, J=6,6 Hz), m/z=369.

55

Ejemplo de ref. 402: Síntesis del S-255 de ref.

El S-255 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-quinolinatiol y 1,4-dibromobutano.

5 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,83-7,88 (2 H, m), 7,69 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,59-7,63 (1 H, m), 7,37-7,41 (1 H, m), 7,15-7,24 (2 H, m), 6,86-6,90 (2 H, m), 6,73-6,78 (1 H, m), 3,78 (3 H, s), 3,73 (1 H, q, J=6,8 Hz), 3,30 (2 H, t, J=6,8 Hz), 2,47-2,61 (2 H, m), 1,58-1,84 (4 H, m), 1,33 (3 H, d, J=6,8 Hz), m/z=366.

Ejemplo de ref. 403: Síntesis del S-256 de ref.

El S-256 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por 2-quinolinatiol y 1,5-dibromopentano.

10 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,90 (1 H, d, J=8,4 Hz), 7,85 (1 H, d, J=8,4 Hz), 7,67-6,70 (1 H, m), 7,60-7,64 (1 H, m), 7,38-7,42 (1 H, m), 7,22 (1 H, dd, J=6,2 Hz, J=6,2 Hz), 7,18 (1 H, d, J=8,4 Hz), 6,86-6,90 (2 H, m), 6,75-6,78 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,74 (1 H, q, J=6,4 Hz), 3,32 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,40-2,55 (2 H, m), 1,76 (2 H, tt, J=7,4 Hz, J=7,4 Hz), 1,44-1,59 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,4 Hz), m/z=380.

15

Ejemplo de ref. 404: Síntesis del S-257 de ref.

El S-257 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y 1-bromo-2-cloroetano, respectivamente, por quinolinatiol de 2 y 1, 1,6-dibromohexano.

20 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 7,91 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,85 (1 H, d, J=8,8 Hz), 7,70 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=1,2 Hz), 7,61-7,64 (1 H, m), 7,38-7,43 (1 H, m), 7,23 (1 H, dd, J=8,0 Hz, J=8,0 Hz), 7,18 (1 H, d, J=8,4 Hz), 6,88-6,90 (2 H, m), 6,76-6,79 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,74 (1 H, q, J=6,4 Hz), 3,34 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,41-2,54 (2 H, m), 1,78 (2 H, tt, J=7,2 Hz, J=7,2 Hz), 1,41-1,54 (4 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,4 Hz), m/z=394.

Ejemplo de ref. 405: Síntesis del S-258 de ref.

25 El S-258 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2 quinolinatiol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

30 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,18 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,83-7,87 (3 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,65-7,70 (2 H, m), 7,56-7,60 (1 H, m), 7,43-7,52 (3 H, m), 7,37-7,42 (1 H, m), 7,17 (1 H, d, J=8,8 Hz), 4,65 (1 H, q, J=6,4 Hz), 3,32 (2 H, t, J=7,2 Hz), 2,59-2,75 (2 H, m), 1,67-1,87 (4 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,4 Hz), m/z=386.

Ejemplo de ref. 406: Síntesis del S-259 de ref.

35 El S-259 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 2-quinolinatiol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

40 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,83-7,92 (3 H, m), 7,58-7,74 (4 H, m), 7,37-7,52 (4 H, m), 7,18 (1 H, d, J=8,4 Hz), 4,63 (1 H, q, J=6,4 Hz), 3,32 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,54-2,66 (2 H, m), 1,40-1,82 (6 H, m), 1,49 (3 H, d, J=6,4 Hz), m/z=400.

Ejemplo de ref. 407: Síntesis del S-260 de ref.

El S-260 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por quinolinatiol-2, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

45 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,17 (1 H, d, J=8,4 Hz), 7,37-7,82 (11 H, m), 7,18 (1 H, d, J=8,8 Hz), 4,60-4,70 (1 H, m), 3,30 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,46-2,83 (4 H, m), 1,20-1,77 (9 H, m), m/z=414.

Ejemplo de ref. 408: Síntesis del S-261 de ref.

50 El S-261 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-metiltiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

55 RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,13-8,16 (1 H, m), 7,83-7,89 (1 H, m), 7,72 (1 H, d, J=8,4 Hz), 7,62 (1 H, d, J=6,8 Hz), 7,41-7,52 (3 H, m), 7,21 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,02-7,05 (2 H, m), 4,61 (1 H, q, J=6,8 Hz), 3,02 (2 H, t, J=6,2 Hz), 2,71-2,82 (2 H, m), 2,29 (3 H, s), 1,48 (3 H, d, J=6,8 Hz), m/z=321.

Ejemplo de ref. 409: Síntesis del S-262 de ref.

El S-262 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-metiltiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina.

RMN<sup>1</sup>H a 400 MHz, 8,16 (1 H, d, J=7,6 Hz), 7,83-7,88 (1 H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,4 Hz), 7,63 (1 H, d, J=7,2 Hz), 7,44-7,51 (3 H, m), 7,21 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,04-7,07 (2 H, m), 4,59 (1 H, q, J=6,8 Hz), 2,85-2,96 (2 H, m), 2,61-2,74 (2 H, m), 2,30 (3 H, s), 1,79 (2 H, tt, J=7,1 Hz, J=7,1 Hz), 1,47 (3 H, d, J=6,8 Hz), m/z=335.

5 Ejemplo de ref. 410: Síntesis del S-263 de ref.

El S-263 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 5-fluoro-2-mercaptobenzotiazol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=424.

10 Ejemplo de ref. 411: Síntesis del S-264 de ref.

El S-264 se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 5-fluoro-2-mercaptobenzotiazol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=438.

Ejemplo de ref. 412: Síntesis del S-265 de ref.

15 El K-2117 (hidrocloruro) (110 mg, 0,267 mmol) se disolvió en 2,2 ml de tolueno (nivel de pureza reactivo). A continuación, a ello se añadió el ácido m-cloroperbenzoico (56,0 mg, 0,325 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura durante 1 hora.

20 Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, a ello se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue sometida a una extracción separativa con cloroformo y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se lavó. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica así obtenida se concentró adicionalmente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna [gel de sílice, 5 g, cloroformo/metanol = 150/1] para dar de ese modo un compuesto viscoso de color amarillo pálido S-265 (82 mg, 0,214 mmol, rendimiento: 78,3%), m/z=391.

25 Ejemplo de ref. 413: Síntesis del S-266 de ref.

30 K-2117 (hidrocloruro) (500 mg, 0,121 mmol) se disolvió en 20 ml de tolueno (nivel de pureza reactivo). A continuación, a ello se añadió ácido m-cloroperbenzoico (58,0 mg, 0,336 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, a ello se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se sometió a una extracción separativa con cloroformo y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se lavó. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica así obtenida se concentró adicionalmente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna [gel de sílice, 5 g, cloroformo/metanol = 150/1] para dar de ese modo un compuesto viscoso de color amarillo pálido S-266 (28 mg, 0,0686 mmol, rendimiento: 56,7%), m/z=408.

35 Ejemplo 414: Síntesis del F-8

40 En acetonitrilo (100 ml) se disolvió 2,5-diclorotiofenol (5 g). A continuación, a ello se añadió N-(2-bromoetil)ftalimida (7,8 g) mientras se agitaba a 0°C. Además, a ello se añadió carbonato de potasio (4,04 g). Después de 1 hora, se añadió el agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Los cristales así obtenidos se lavaron con cloroformo para dar de ese modo N-(2-(2',5'-diclorofeniltio)etil)-ftalimida (F-8) (8,28 g). MS m/z: 351 (M<sup>+</sup>).

Ejemplo 415: Síntesis del F-37

45 A etanol (120 ml) se añadió N-(2-(2',5'-diclorofeniltio)etil)-ftalimida (F-8) (7,06 g). Después de agregar más monohidrato de hidrazina (6,9 ml), la mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 1,5 horas. A continuación, se llevó a temperatura ambiente y se añadió agua seguido por extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, cloroformo : metanol = 20 : 1) para dar de ese modo 2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-37) (4,29 g). MS m/z: 221 (M<sup>+</sup>).

50 Ejemplo 416: Síntesis del F-12

2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-37) (250 mg) se mezcló con 3'-metoxiacetofenona (0,15 ml). Después de agregar tetraisopropóxido de titanio (0,4 ml), la mezcla se agitó durante 3 horas. Después de añadir etanol (3 ml), a la mezcla de reacción se añadió, además, hidruro de boro de sodio (43 mg) con enfriamiento por hielo. A continuación, la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y a ello se

añadieron acetato de etilo y agua. La materia insoluble se separó por filtración y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, cloroformo : metanol = 50 : 1) para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-1-(3-metoxifenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-12) (146 mg). MS de m/z: 355 ( $M^+$ ).

- 5 Ejemplo 417: Síntesis del F-13
- El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por 3',4'-dimetoxiacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3,4-dimetoxifenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-13). MS m/z: 385 ( $M^+$ ).
- Ejemplo de ref. 418: Síntesis del F-14 de ref.
- 10 El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió, pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por 3'-metilacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-metilfenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-14). MS m/z: 339 ( $M^+$ ).
- Ejemplo de ref. 419: Síntesis del F-15 de ref.
- 15 El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió, pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por 4'-metilacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(4-metilfenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-13). MS m/z: 339 ( $M^+$ ).
- Ejemplo de ref. 420: Síntesis del F-16 de ref.
- 20 El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió, pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por 3',4',5'-trimetoxiacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-16). MS m/z: 415 ( $M^+$ ).
- Ejemplo de ref. 421: Síntesis del F-17 de ref.
- El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió, pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por 4'-hidroxiacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(4-hidroxifenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-17). MS m/z: 341 ( $M^+$ ).
- 25 Ejemplo de ref. 422: Síntesis del F-18 de ref.
- El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por 3'-(trifluorometil)acetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-trifluorometilfenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-18). MS m/z 393 ( $M^+$ ).
- Ejemplo de ref. 423: Síntesis del F-21 de ref.
- 30 El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió, pero reemplazando el 3'-metoxiacetofenona por 4'-hidroxi-3'-metoxiacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(4-fenona-3-metoxifenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-21). MS m/z 371 ( $M^+$ ).
- Ejemplo de ref. 424: Síntesis del F-22 de ref.
- 35 El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió, pero reemplazando el 3'-metoxiacetofenona por 4'-bromoacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(4-bromofenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-22). MS m/z: 405 ( $M^+$ ).
- Ejemplo de ref. 425: Síntesis del F-23 de ref.
- 40 El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió, pero reemplazando el 3'-metoxiacetofenona por 3'-bromoacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-bromofenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-23). MS m/z: 405 ( $M^+$ ).
- Ejemplo de ref. 426: Síntesis del F-24 de ref.
- El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió, pero reemplazando el bromoacetofenona 3'-metoxiacetofenona por 2' para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(2-bromofenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-24). MS m/z: 405 ( $M^+$ ).
- 45 Ejemplo de ref. 427: Síntesis del F-29 de ref.
- El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando el 3'-metoxiacetofenona por 3',4'-difenoacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3,4-difenonafenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-29).

MS m/z: 357 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 428: Síntesis del F-30 de ref.

5 El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando el 3'-metoxiacetofenona por 2',5'-dicloroacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(2,5-clorofenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-30). MS m/z: 395 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 429: Síntesis del F-31 de ref.

El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió, pero reemplazando el 3'-metoxiacetofenona por 3'-fluoro-4'-metoxiacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-31). MS m/z: 373 ( $M^+$ ).

10 Ejemplo 430: Síntesis del F-35

El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3'-(trifluorometoxi)acetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-trifluorometoxifenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-35). MS m/z: 409 ( $M^+$ ).

15 Ejemplo de ref. 431: Síntesis del F-48 de ref.

20 El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3',4'-dimetilacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3,4-dimetilfenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-48). MS m/z: 353 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 432: Síntesis del F-49 de ref.

25 El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 2'-cloroacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(2-clorofenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-49). MS m/z: 359 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 433: Síntesis del F-50 de ref.

30 El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3'-cloroacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-clorofenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-50). MS m/z: 359 ( $M^+$ ).

35 Ejemplo de ref. 434: Síntesis del F-51 de ref.

El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 4'-cloroacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(4-clorofenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-51). MS m/z: 359 ( $M^+$ ).

40 Ejemplo de ref. 435: Síntesis del F-52 de ref.

45 El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3'-fluoroacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-fluorofenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-52). MS m/z: 343 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 436: Síntesis del F-53 de ref.

50 El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 4'-fluoroacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-53). MS m/z: 343 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 437: Síntesis del F-54 de ref.

55 El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 2',5'-dimetilacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(2,5-dimetilfenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-54). MS m/z: 353 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 438: Síntesis del F-55 de ref.

60 El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la

2',4'-dimetilacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-55). MS m/z: 353 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 439: Síntesis del F-57 de ref.

5 El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 2',4'-dicloroacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-57). MS m/z: 395 ( $M^+$ ).

10 Ejemplo de ref. 440: Síntesis del F-58

El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3',4'-dicloroacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3,4-diclorofenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-58). MS m/z: 395 ( $M^+$ ).

15 Ejemplo 441: Síntesis del F-63

20 3'-hidroxiacetofenona (200 mg) se disolvió en acetonitrilo (4 ml). Después de añadir yoduro de etilo (0,2 ml) y carbonato de potasio (347 mg), la mezcla se agitó a 70°C durante 9 horas. Después de 9 horas, a la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, seguido de separación. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo: n-hexano = 8: 1) para dar de ese modo 204 mg de 3'-etoxiacetofenona. El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3'-etoxiacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-etoxifenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-63). MS m/z: 369 ( $M^+$ ).

Ejemplo 442: Síntesis del F-64

30 El procedimiento empleado para la síntesis de 3'-etoxiacetofenona se repitió pero reemplazando el yoduro de etilo por yoduro n-propilo para dar de ese modo 3'-N-propoxiacetofenona. El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3'-N-propoxiacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-N-propoxifenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-64). MS m/z: 383 ( $M^+$ ).

Ejemplo 443: Síntesis del F-65

35 El procedimiento empleado para la síntesis de 3'-etoxiacetofenona se repitió pero reemplazando el yoduro de etilo por yoduro de n-butilo para dar de ese modo 3'-N-butoxiacetofenona. El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3'-N-butoxiacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-N-butoxifenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-65). MS m/z: 397 ( $M^+$ ).

40 Ejemplo de ref. 444: Síntesis del K-2255 de ref.

45 El procedimiento empleado para la síntesis de 3'-etoxiacetofenona se repitió pero reemplazando el yoduro de etilo por bromuro de n-hexilo para dar de ese modo 3'-N-hexiloxiacetofenona. El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3'-N-hexiloxiacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-N-hexiloxifenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (K-2255). MS m/z: 425 ( $M^+$ ).

Ejemplo 445: Síntesis del F-67

50 El procedimiento empleado para la síntesis de 3'-etoxiacetofenona se repitió pero reemplazando el yoduro de etilo por yoduro de isopropilo para dar de ese modo 3'-isopropoxiacetofenona. El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3'-isopropoxiacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-isopropoxifenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-67). MS m/z: 383 ( $M^+$ ).

55 Ejemplo de ref. 446: Síntesis del F-68 de ref.

60 El procedimiento empleado para la síntesis de 3'-etoxiacetofenona se repitió pero reemplazando el yoduro de etilo por yoduro de dodecano para dar de ese modo 3'-dodeciloxiacetofenona. El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3'-N-dodeciloxiacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-N-dodeciloxifenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-68). MS m/z: 509 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 447: Síntesis del F-69 de ref.

65 El procedimiento empleado para la síntesis de 3'-etoxiacetofenona se repitió pero reemplazando el yoduro de etilo por yoduro de isobutilo para dar de ese modo 3'-isobutoxiacetofenona. El procedimiento empleado para la síntesis

del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3'-isobutoxiacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-isobutoxifenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-69). MS m/z: 397 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 448: Síntesis del K-2258 de ref.

5 El procedimiento empleado para la síntesis de 3'-etoxiacetofenona se repitió pero reemplazando el yoduro de etilo por bromuro de 4-clorobencilo para dar de ese modo 3'-(4-clorobenciloxi)acetofenona. El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3'-(4-clorobenciloxi)acetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-(4-clorobenciloxi)fenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio)-etilamina (K-2258). MS m/z: 465 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 449: Síntesis del F-71 de ref.

15 El procedimiento empleado para la síntesis de 3'-etoxiacetofenona se repitió pero reemplazando el yoduro de etilo por bromuro de 2-clorobencilo para así dar 3'-(2-clorobenciloxi)acetofenona. El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3'-(2-clorobenciloxi)acetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-(2-clorobenciloxi)fenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio)-etilamina (F-71). MS m/z: 465 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 450: Síntesis del F-72 de ref.

20 El procedimiento empleado para la síntesis de 3'-etoxiacetofenona se repitió pero reemplazando el yoduro de etilo por bromuro de bencilo para dar de ese modo 3'-benciloxiacetofenona. El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por 3'-benciloxiacetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-benciloxifenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-72). MS m/z: 431 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 451: Síntesis del F-73 de ref.

30 El procedimiento empleado para la síntesis de 3'-etoxiacetofenona se repitió pero reemplazando el yoduro de etilo por bromuro de 2,6-diclorobencilo para dar de ese modo 3'-(2,6-diclorobenciloxi)acetofenona. El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por 3'-(2,6-diclorobenciloxi)acetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-73). MS m/z: 501 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 452: Síntesis del K-2260 de ref.

35 El procedimiento empleado para la síntesis de 3'-etoxiacetofenona se repitió pero reemplazando el yoduro de etilo por 1-bromo-6-clorohexano para dar de ese modo 3'-(6-clorohexiloxi)acetofenona. El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por 3'-(6-clorohexiloxi)acetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-(6-clorohexiloxi)fenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (K-2260). MS m/z: 459 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 453: Síntesis del F-75 de ref.

45 El procedimiento empleado para la síntesis de 3'-etoxiacetofenona se repitió pero reemplazando el yoduro de etilo por 1-bromo-6-clorohexano para dar de ese modo 3'-(2-cloroetoxi)acetofenona. El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por 3'-(2-cloroetoxi)acetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-(2-cloroetoxi)fenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-75). MS m/z: 403 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 454: Síntesis del F-76 de ref.

50 El procedimiento empleado para la síntesis de 3'-etoxiacetofenona se repitió pero reemplazando el yoduro de etilo por bromuro de 2-metilbencilo para dar de ese modo 3'-(2-metilbencil)acetofenona. El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por 3'-(2-metilbencil)acetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-(2-metilbencil)fenil)etilo)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-76). MS m/z: 445 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 455: Síntesis del K-2268 de ref.

60 El procedimiento empleado para la síntesis de 3'-etoxiacetofenona se repitió pero reemplazando el yoduro de etilo por bromuro de 4-metilbencilo para dar de ese modo 3'-(4-metilbenciloxi)acetofenona. El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3'-(4-metilbenciloxi)acetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )Etilico-N-(1-(3-(4-metilbenciloxi)fenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio)-etilamina (K-2268). MS m/z: 445 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 456: Síntesis del F-78 de ref.

65 El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por el 2-

acetil-5-metilfurano para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(2-(5-metil)furanyl)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-78). MS m/z: 329 ( $M^+$ ).

- 5 Ejemplo de ref. 457: Síntesis del F-79 de ref.  
El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por el 2-acetilfurano para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(2-furanyl)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-79). MS m/z: 315 ( $M^+$ ).
- 10 Ejemplo de ref. 458: Síntesis del F-80 de ref.  
El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por el 2-acetil-1-metilpirrol para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(2-(1-metil)pirrolil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-80). MS m/z: 328 ( $M^+$ ).
- 15 Ejemplo de ref. 459: Síntesis del F-81 de ref.  
El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por el 2-acetiltiofeno para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(2-tienil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-81). MS m/z: 331 ( $M^+$ ).
- 20 Ejemplo de ref. 460: Síntesis del F-82 de ref.  
El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por el 3-acetil-dimetilfurano para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-(2,5-dimetil)furanyl)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-82). MS m/z: 343 ( $M^+$ ).
- 25 Ejemplo de ref. 461: Síntesis del F-83 de ref.  
El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por el 3-acetiltiofeno para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-tienil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-83). MS m / z: 331 ( $M^+$ ).
- 30 Ejemplo de ref. 462: Síntesis del F-84 de ref.  
El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por el 2-acetil-5-metiltiofeno para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(2-(5-metil)tienil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-84). MS m/z: 345 ( $M^+$ ).
- 35 Ejemplo de ref. 463: Síntesis del F-85 de ref.  
El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por el 3-acetil-1-metilpirrol para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-(1-metil)pirrolil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-85). MS m/z: 329 ( $M^+$ ).
- 40 Ejemplo de ref. 464: Síntesis del F-86 de ref.  
El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por el 5-acetil-2,4-dimetiltiazol para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(5-(2,4-dimetil)tiazolil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio)- etilamina (F-86). MS m/z: 360 ( $M^+$ ).
- 45 Ejemplo de ref. 465: Síntesis del F-90 de ref.  
El procedimiento empleado para la síntesis de 3'-etoxiacetofenona se repitió pero reemplazando el yoduro de etilo por bromuro de ciclohexilmetilo para dar de ese modo 3'-acetofenona (ciclohexilmetoxibenciloxi). El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3'-(ciclohexilmetoxibenciloxi)-acetofenona para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-(ciclohexilmetoxibenciloxi)-fenil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-90). MS m/z: 437 ( $M^+$ ).
- 50 Ejemplo de ref. 466: Síntesis del F-91 de ref.  
El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 2-acetilpiridina para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(2-piridil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-91). MS m/z: 327 ( $M^+$ ).
- 60 Ejemplo de ref. 467: Síntesis del F-92 de ref.

El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 3-acetilpiridina para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-piridil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-92). MS m/z: 326 ( $M^+$ ).

5 Ejemplo de ref. 468: Síntesis del F-93 de ref.

El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 4-acetilpiridina para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(4-piridil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-93). MS m/z: 326 ( $M^+$ ).

10 Ejemplo de ref. 469: Síntesis del F-94 de ref.

El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por la 2-acetilpirazina para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(2-pirazil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-94). MS m/z: 327 ( $M^+$ ).

15 Ejemplo de ref. 470: Síntesis del F-95 de ref.

El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3-metoxiacetofenona por 3-acetil-2-(metilaminosulfonyl)tiofeno para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-(2-metilaminosulfonyl)tienil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-95). MS m/z: 425 ( $M^+$ ).

20 Ejemplo de ref. 471: Síntesis del F-96 de ref.

El procedimiento empleado para la síntesis del F-12 se repitió pero reemplazando la 3'-metoxiacetofenona por 3-acetil-indol para dar de ese modo ( $\pm$ )-N-(1-(3-indolil)etil)-2-(2',5'-diclorofeniltio) etilamina (F-96). MS m/z 364 ( $M^+$ ).

25 Ejemplo de ref. 472: Síntesis del F-97 de ref.

(4-trifluorometil)dibencilamina (450 mg) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) y a ello se añadió ácido bromoacético (186 mg). Después de añadir más WSC·HCl (390 mg), la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. A continuación, se llevó de vuelta a temperatura ambiente y se separó en las capas acuosa y de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo : n-hexano = 3 : 1) para dar de ese modo 510 mg de un compuesto de bromo. Este compuesto de bromo (500 mg) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y a ello se añadió carbonato de potasio (763 mg) y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina (0,18 ml). Después de añadir más yoduro de tetrabutilamonio (41 mg), la mezcla se calentó a reflujo. Después de 2 horas, se llevó de vuelta a temperatura ambiente y se separó en las capas acuosa y de cloroformo. La capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo : n-hexano = 2 : 1) para dar de ese modo 280 mg de un F-97. MS m/z: 544 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

40 Ejemplo de ref. 473: Síntesis del F-98 de ref.

El procedimiento empleado para la síntesis del F-97 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometil) bencilamina por (4-trifluorometoxi) bencilamina para dar de ese modo F-98. MS m/z: 576 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

45 Ejemplo de ref. 474: Síntesis del F-99 de ref.

El procedimiento empleado para la síntesis del F-97 se repitió pero reemplazando el ácido bromoacético por ácido 5-bromopentanoico para dar de ese modo F-99. MS de [1347] m/z: 586 ( $M^+$ ).

50 Ejemplo de ref. 475: Síntesis del F-100 de ref.

El procedimiento empleado para la síntesis del F-97 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometil)bencilamina por (4-cloro)bencilamina para dar de ese modo F-100. MS m/z: 476 ( $M^+$ ).

55 Ejemplo de ref. 476: Síntesis del F-101 de ref.

El procedimiento empleado para la síntesis del F-99 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometil)bencilamina por di(4-trifluorometoxi)bencilamina para dar de ese modo F-101. MS m/z: 618 ( $M^+$ ).

60 Ejemplo de ref. 477: Síntesis del F-102 de ref.

El procedimiento empleado para la síntesis del F-98 se repitió pero reemplazando el ácido bromoacético por ácido 4-bromobutírico para dar de ese modo F-102. MS de [1351] m/z: 604 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 478: Síntesis del F-103 de ref.

- 5 El procedimiento empleado para la síntesis del F-98 se repitió pero reemplazando el ácido bromoacético por ácido 6-bromohexanoico para dar de ese modo F-103. MS m/z: 632 ( $M^+$ ).
- Ejemplo de ref. 479: Síntesis del F-104 de ref.
- 10 El procedimiento empleado para la síntesis del F-103 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometoxi)bencilamina por di(4-trifluorometil)bencilamina para dar de ese modo F-104. MS m/z: 600 ( $M^+$ ).
- Ejemplo de ref. 480: Síntesis del F-105 de ref.
- El procedimiento empleado para la síntesis de la F-101 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometil)bencilamina por la di(4-cloro)bencilamina para dar de ese modo F-105. MS m/z: 533 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.
- 15 Ejemplo de ref. 481: Síntesis del F-106 de ref.
- El procedimiento empleado para la síntesis de la F-102 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometoxi)bencilamina por la di(4-cloro)bencilamina para dar de ese modo F-106. MS m/z: 505 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.
- Ejemplo de ref. 482: Síntesis del F-107 de ref.
- 20 El procedimiento empleado para la síntesis de la F-99 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometil)bencilamina por la di(4-cloro)bencilamina para dar de ese modo F-107. MS m/z: 519 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.
- Ejemplo de ref. 483: Síntesis del F-108 de ref.
- El procedimiento empleado para la síntesis de la F-98 se repitió, pero reemplazando el ácido bromoacético por el ácido 8-bromooctanoico para dar de ese modo F-108. MS de m/z: 660 ( $M^+$ ).
- Ejemplo de ref. 484: Síntesis del F-109 de ref.
- 25 El procedimiento empleado para la síntesis de la F-108 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometoxi)bencilamina por la di(4-trifluorometil)bencilamina para dar de ese modo F-109. MS m/z: 628 ( $M+$ ).
- Ejemplo de ref. 485: Síntesis del F-110 de ref.
- El procedimiento empleado para la síntesis de la F-108 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometil)bencilamina por la di(4-cloro)bencilamina para dar de ese modo F-110. MS m/z: 561 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.
- 30 Ejemplo de ref. 486: Síntesis del F-111 de ref.
- El procedimiento empleado para la síntesis de la F-99 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometil)bencilamina por la N-(4-trifluorometilbencil)-N-(3,4-diclorobencil)amina para dar de ese modo F-111. MS m/z: 587 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.
- Ejemplo de ref. 487: Síntesis del F-112 de ref.
- 35 El procedimiento empleado para la síntesis de la F-103 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometoxi)bencilamina por la N-(4-trifluorometilbencil)-N-(3,4-diclorobencil)amina para dar de ese modo F-112. MS m/z: 601 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.
- Ejemplo de ref. 488: Síntesis del F-113 de ref.
- El procedimiento empleado para la síntesis de la F-97 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometil)bencilamina por N-(4-trifluorometilbencil)-N-(3,4-diclorobencil)amina para dar de ese modo F-113. MS m/z: 544 ( $M^+$ ).
- 40 Ejemplo de ref. 489: Síntesis del F-114 de ref.
- El procedimiento empleado para la síntesis de la F-108 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometoxi)bencilamina por la N-(4-trifluorometilbencil)-N-(3,4-diclorobencil)amina para dar de ese modo F-114. MS m/z: 628 ( $M^+$ ).
- Ejemplo de ref. 490: Síntesis del F-115 de ref.
- 45 El procedimiento empleado para la síntesis de la F-102 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometoxi)bencilamina por la N-(4-trifluorometilbencil)-N-(3,4-diclorobencil)amina para dar de ese modo F-115. MS m/z: 572 ( $M^+$ ).

Ejemplo de ref. 491: Síntesis del F-116 de ref.

El procedimiento empleado para la síntesis de la F-115 se repitió, pero reemplazando el ácido 4-bromobutírico por el 12-bromododecanoico para dar de ese modo F-116. MS m/z: 684 (M+).

Ejemplo de ref. 492: Síntesis del F-117 de ref.

- 5 El procedimiento empleado para la síntesis de la F-102 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometoxi)bencilamina por la dibencilamina para dar de ese modo F-117. MS m/z: 450 (M+).

Ejemplo de ref. 493: Síntesis del F-118 de ref.

El procedimiento empleado para la síntesis de la F-103 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometoxi)bencilamina por la dibencilamina para dar de ese modo F-118. MS m/z: 464 (M+).

- 10 Ejemplo de ref. 494: Síntesis del F-119 de ref.

El procedimiento empleado para la síntesis de la F-108 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometoxi)bencilamina por la dibencilamina para dar de ese modo F-119. MS m/z: 492 (M+).

Ejemplo de ref. 495: Síntesis del F-120 de ref.

- 15 El procedimiento empleado para la síntesis de la F-97 se repitió pero reemplazando la di(4-trifluorometoxi)bencilamina por la dibencilamina para dar de ese modo F-120. MS m/z: 408 (M+).

Ejemplo de ref. 496: Síntesis del S-267 de ref.

El S-267 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol y la (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-terc-butiltiofenol y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=363.

- 20 Ejemplo de ref. 497: Síntesis del S-268 de ref.

El S-268 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-terc-butiltiofenol, 1,3-dibromopropano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=377.

Ejemplo de ref. 498: Síntesis del S-269 de ref.

- 25 El S-269 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-terc-butiltiofenol, 1,4-dibromobutano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=391.

Ejemplo de ref. 499: Síntesis del S-270 de ref.

- 30 El S-270 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-terc-butiltiofenol, 1,5-dibromopentano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=405.

Ejemplo de ref. 500: Síntesis del S-271 de ref.

- 35 El S-271 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-terc-butiltiofenol, 1,6-dibromohexano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=419.

Ejemplo de ref. 501: Síntesis del S-272 de ref.

El S-272 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-terc-butiltiofenol, 1,7-dibromoheptano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=433.

- 40 Ejemplo de ref. 502: Síntesis del S-273 de ref.

El S-273 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-1, pero reemplazando el 2,5-dimetiltiofenol, 1-bromo-2-cloroetano y (R)-(+)-3-metoxi- $\alpha$ -bencilmetilamina, respectivamente, por 4-terc-butiltiofenol, 1,8-dibromooctano y (R)-(+)-1-(1-naftil) etilamina, m/z=447.

Ejemplo de ref. 503: Síntesis del S-274 de ref.

El S-274 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-265 pero reemplazando el K-2117 por el K-2027, m/z=399

Ejemplo de ref. 504: Síntesis del S-275 de ref.

- 5 El S-275 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del S-265 pero reemplazando el K-2117 por el K-2076, m/z=433.

Ejemplo de ref. 505: Síntesis del S-276 de ref.

El S-276 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído por 4-dimetilaminobenzaldehído.

Ejemplo de ref. 506: Síntesis del S-277 de ref.

- 10 El S-277 puede ser sintetizado por casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 4-terc-butilbencilamina y 3,4-diclorobenzaldehído.

Ejemplo de ref. 507: Síntesis del S-278 de ref.

- 15 El S-278 de ref. puede sintetizarse por casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 4-nitrobencilamina y 3,4-diclorobenzaldehído.

Ejemplo de ref. 508: Síntesis del S-279 de ref.

- 20 El S-279 de ref. puede sintetizarse por casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 3,4-diclorobencilamina y 4-dimetilaminobenzaldehído.

Ejemplo de ref. 509: Síntesis del S-280 de ref.

El S-280 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído por 3,4-dimetoxibenzaldehído.

Ejemplo de ref. 510: Síntesis del S-281 de ref.

- 25 El S-281 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 4-(trifluorometil)bencilamina y 3, 4-dimetoxibenzaldehído.

Ejemplo de ref. 511: Síntesis del S-282 de ref.

- 30 El S-282 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído por 3,4-dimetilbenzaldehído.

Ejemplo de ref. 512: Síntesis del S-283 de ref.

El S-283 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 4-(trifluorometil)bencilamina y 3,4-dimetilbenzaldehído.

- 35 Ejemplo de ref. 513: Síntesis del S-284 de ref.

El S-284 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído por el 3, 4-dioximetilenobenzaldehído.

Ejemplo de ref. 514: Síntesis del S-285 de ref.

- 40 El S-285 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 4-terc-butilbencilamina y 4-terc-butilbenzaldehído.

Ejemplo de ref. 515: Síntesis del S-286 de ref.

El S-286 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído por el 4-clorobenzaldehído.

- 45 Ejemplo de ref. 516: Síntesis del S-287 de ref.

El S-287 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 4-clorobencilamina y 4-piridinacarboxialdehído.

Ejemplo de ref. 517: Síntesis del S-288 de ref.

- 5 El S-288 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando el 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 4-(trifluorometil)-bencilamina y 4-piridinacarboxialdehído.

Ejemplo de ref. 518: Síntesis del S-289 de ref.

- 10 El S-289 de ref. puede sintetizarse por casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 3,4-diclorobencilamina y 4-fenilbenzaldehído.

Ejemplo de ref. 519: Síntesis del S-290 de ref.

- 15 El S-290 de ref. puede sintetizarse por casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 3,4-dimetilbencilamina y 4-fenilbenzaldehído.

Ejemplo de ref. 520: Síntesis del S-291 de ref.

El S-291 de ref. puede sintetizarse por casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 3,4-dimetoxibencilamina y 4-fenilbenzaldehído.

- 20 Ejemplo de ref. 521: Síntesis del S-292 de ref.

El S-292 de ref. puede sintetizarse por casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 3,4-diclorobencilamina y 4-metilbenzaldehído.

Ejemplo de ref. 522: Síntesis del S-293 de ref.

- 25 El S-293 de ref. puede sintetizarse por casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 3,4-dimetilbencilamina y 4-metilbenzaldehído.

Ejemplo de ref. 523: Síntesis del S-294 de ref.

- 30 El S-294 de ref. puede sintetizarse por casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 3,4-dimetoxibencilamina y 4-metilbenzaldehído.

Ejemplo de ref. 524: Síntesis del S-295 de ref.

- 35 El S-295 de ref. puede sintetizarse por casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 4-(trifluorometil)-bencilamina y 3-cloro-4-fluorobenzaldehído.

Ejemplo de ref. 525: Síntesis del S-296 de ref.

El S-296 de ref. puede sintetizarse por casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído por el 3-cloro-4-fluorobenzaldehído.

Ejemplo de ref. 526: Síntesis del S-297 de ref.

- 40 El S-297 de ref. puede sintetizarse por casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 4-(trifluorometil)-bencilamina y 4-cloro-3-nitrobenzaldehído.

Ejemplo de ref. 527: Síntesis del S-298 de ref.

- 45 El S-298 de ref. puede sintetizarse por casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído por el 4-cloro-3-nitrobenzaldehído.

Ejemplo de ref. 528: Síntesis del S-299 de ref.

El S-299 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 4-clorobencilamina y 5-metil-2-tiofenocarboxialdehído.

Ejemplo de ref. 529: Síntesis del S-300 de ref.

- 5 El S-300 de ref. se sintetizó mediante casi el mismo método que el empleado para la síntesis del K-2310 pero reemplazando la 4-metilbencilamina y el 4-(trifluorometoxi)benzaldehído, respectivamente, por 4-(trifluorometil)-bencilamina y 5-metil-2-tiofenocarboxialdehído.

Ejemplo 530:

- 10 Se midieron las actividades de los compuestos de la presente invención sobre receptores del calcio. La medida se realizó de conformidad con el método descrito en el Ejemplo 4 de Nemeth et al, PCT/US95/13704 (Publicación internacional número WO96/12697). En resumen, las células HEK293 se transfectaron con un plásmido pHuPCaR4.0 que contiene un gen humano receptor del calcio y se cargaron con fluo-3. La carga se llevó a cabo incubando las células a 37°C durante 1 hora en un medio de Eagle modificado de Dulbecco que contenía aproximadamente 5  $\mu$ M del Fluo-3/AM y que había sido amortiguada con HEPES 20 mM. A continuación, las células
- 15 se enjuagaron con solución salina equilibrada de Hank que contenían  $\text{CaCl}_2$  1 mM y  $\text{MgCl}_2$  1 mM y que habían sido amortiguadas con HEPES 20 mM. A continuación, cada compuesto del ensayo se añadió a las células y se midió la fluorescencia con el uso de una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 540 nm. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto	EC <sub>50</sub> (μLM)	Compuesto	EC <sub>50</sub> (μM)
Ref. 2	13	Ref. 46	0,93
Ref. 6	7,6	Ref. 52	0,48
Ref. 8	1,9	Ref. 53	1,6
Ref. 10	1,0	Ref. 56	0,28
Ref. 12	1,2	Ref. 59	1,02
Ref. 14	2,9	Ref. 62	0,509
Ref. 16	0,55	Ref. 65	0,524
Ref. 18	0,75	Ref. 68	0,65
20	3,2	Ref. 71	0,27
22	0,31	Ref. 74	7,2
24	0,44	Ref. 77	1,0
26	1,8	Ref. 80	0,464
28	1,6	Ref. 83	1,0
30	0,071	Ref. 88	3,2
32	0,051	Ref. 93	0,11
34	0,71	Ref. 103	0,3
36	0,21	Ref. 106	0,064
38	0,98	Ref. 109	0,27
40	5,1	Ref. 112	0,078
Ref. 42	0,14	Ref. 117	0,2
Ref. 44	0,15	Ref. 123	0,1
K-2003	0,29	K-2048	0,73
K-2004	0,42	K-2049	0,83
K-2005	0,43	K-2050	0,55
K-2006	0,77	K-2051	0,34
k-2007	0,47	K-2052	5,7
K-2008	0,86	K-2055	0,057
K-2010	0,14	K-2056	0,039
K-2011	0,21	K-2057	0,41
K-2012	0,87	K-2058	0,39
K-2015	0,49	K-2059	0,27
K-2016	0,36	K-2061	0,15
K-2017	0,36	K-2066	0,26

(continuación)

Compuesto	EC <sub>50</sub> (μLM)	Compuesto	EC <sub>50</sub> (μM)
K-2018	0,33	K-2075	0,14
K-2027	0,39	K-2076	6,2
Ref. K-2030	0,049	K-2078	0,17
K-2033	0,35	K-2079	0,2
K-2034	0,061	K-2080	0,77
K-2035	0,22	K-2082	2,81
K-	0,08	K-2084	0,12
K-2041	0,1	K-2085	0,13
K-2045	0,87	K-2087	0,087
K-2046	0,14	K-2117	0,043
K-2047	0,13	Ref. K-2177	0,075
K-2040	0,36	Ref. K-2267	0,014
Ref. K-2243	0,092	Ref. K-2268	0,089
K-2246	0,12	K-2269	
Ref. K-2247	0,13	Ref. K-2270	0,14
Ref. K-2248	0,078	K-2271	0,14
Ref. K-2249	0,082	Ref. K-2272	0,052
Ref. K-2250	0,076	K-2273	0,16
Ref. K-2251	0,051	K-2274	1,2
Ref. K-2252	0,018	K-2275	0,27
Ref. K-2253	0,19	K-2276	0,064
Ref. K-2254	0,088	K-2277	0,93
Ref. K-2255	9,6	K-2278	2,50
Ref. K-2256	0,18	K-2279	0,63
Ref. K-2257	0,039	K-2280	0,27
Ref. K-2258	0,38	K-2281	0,43
Ref. K-2259	0,0024	K-2282	0,34
Ref. K-2260	0,096	Ref. K-2283	0,093
Ref. K-2261	0,026	K-2284	0,36
Ref. K-2262	0,084	K-2285	0,32
K-2263	0,11	K-2286	0,62
Ref. K-2264	0,016	K-2287	0,062
Ref. K-2265	0,061	K-2288	0,14
Ref. K-2266	0,036	Ref. K-2289	0,074
Ref. K-2290	0,1	K-2306	1,85
Ref. K-2291	0,081	Ref. K-2309	0,066
K-2292	0,074	Ref. K-2310	0,059
K-2293	0,28	Ref. K-2311	0,053
Ref. K-2294	0,062	Ref. K-2312	0,08
K-2295	1,36	K-2314	0,29
K-2296	0,22	Ref. S-16	0,11
K-2297	0,23	Ref. S-52	0,16
K-2298	0,34	Ref. S-64	0,098
Ref. K-2299	0,15	Ref. S-69	0,31
Ref. K-2300	0,14	S-80	0,1
K-2301	0,8	S-165	0,15
Ref. K-2302	0,5	Ref. S-193	0,066
Ref. K-2303	0,35	S-201	0,18
Ref. K-2304	0,098	Ref. S-202	0,15
Ref. K-2305	0,11	Ref. S-265	0,91

Ejemplo 531:

- 5 El compuesto de la presente invención se suministró a ratas con el fin de examinar los efectos del compuesto sobre el nivel del ion calcio en el plasma y el nivel de la PTH en el suero. La prueba se realizó por administración oral de una dosis única del compuesto de la invención o un compuesto de control a ratas machos normales SD con seis animales en cada grupo.

5 Al grupo 1 se administró como control una solución acuosa de ciclodextrina al 10% en una dosis de 2,5 ml/kg. Al grupo 2 se administró como referencia (R)-N-(3-(2-clorofenil)propil)-1-(3-metoxifenil) etilamina (KRN568) disuelta en una solución acuosa de ciclodextrina de 10% en una dosis de 30  $\mu\text{mol/kg}$ . Al grupo 3 se administró el compuesto de la presente invención disuelto en una solución acuosa de ciclodextrina al 10% en una dosis de 30  $\mu\text{mol/kg}$ , con tal de que se use la solución acuosa CMC de sodio al 1% en lugar de solución acuosa de ciclodextrina al 10% para los compuestos marcados con \*\* en la Tabla 2.

10 De la punta de la cola de cada rata se recogió sangre antes de la administración y a los 30 minutos y 1, 2, 4, 8 y 24 horas después (o en el momento indicado en la Tabla 2), y se midió el nivel del  $\text{Ca}^{2+}$  en plasma y el nivel de la PTH en suero. Los datos del nivel de la PTH en suero se procesaron estadísticamente mediante análisis de comparación múltiple con arreglo a la calibración del acero usando el grupo 1 como control. Los resultados se muestran en la Tabla 2 y en las Fig. 46-96.

Tabla 2

Compuesto		$\text{Ca}^{2+}$ en plasma (mmol/l)						
		0 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
K-2027	media	1,427	1,197	1,102	0,995	1,048	1,363	
	E.E.	0,010	0,053	0,027	0,027	0,024	0,013	
K-2052	media	1,425	1,283	1,187	1,087	1,185		
	E.E.	0,015	0,012	0,007	0,016	0,006		
K-2087	media	1,470	1,325	1,243	1,197	1,255		
	E.E.	0,008	0,015	0,009	0,012	0,008		
K-2240	media	1,415	1,302	1,272	1,175	1,230		
	E.E.	0,009	0,038	0,022	0,027	0,003		
Ref. K-2247	media	1,400	1,378	1,298	1,175	1,217		
	E.E.	0,016	0,014	0,018	0,018	0,016		
Ref. K-2250	media	1,457	1,327	1,225	1,122	1,203		
	E.E.	0,014	0,030	0,022	0,010	0,019		
Ref. K-2255	media	1,413	1,328	1,212	1,177	1,232		
	E.E.	0,020	0,013	0,019	0,009	0,012		
Ref. K-2258	media	1,452	1,317	1,227	1,133	1,207		
	E.E.	0,009	0,015	0,026	0,031	0,014		
Ref. K-2262	media	1,413	1,390	1,260	1,138	1,142		
	E.E.	0,020	0,009	0,021	0,017	0,020		
K-2263	media	1,423	1,273	1,237	1,212	1,308		
	E.E.	0,011	0,028	0,024	0,016	0,011		
Ref. K-2264 **	media	1,403	1,335	1,203	1,013	0,998	1,182	1,240 <sup>*a</sup>
	E.E.	0,015	0,019	0,019	0,019	0,021	0,027	0,017
Ref. K-2265	media	1,425	1,430	1,363	1,260	1,218		
	E.E.	0,019	0,012	0,010	0,023	0,08		
Ref. K-2266	media	1,417	1,368	1,222	1,065	1,045	1,370	
	E.E.	0,020	0,021	0,036	0,023	0,017	0,009	
Ref. K-2267	media	1,417	1,347	1,212	1,027	1,022	1,312	
	E.E.	0,015	0,018	0,019	0,016	0,018	0,023	
K-2269	media	1,450	1,152	1,140	1,097	1,173		
	E.E.	0,016	0,057	0,029	0,017	0,017		
Ref. K-2270 **	media	1,430	1,355	1,238	1,088	1,175		
	E.E.	0,012	0,014	0,019	0,016	0,020		
K-2271	media	1,428	1,278	1,227	1,128	1,197		
	E.E.	0,012	0,017	0,017	0,023	0,022		

ES 2 364 179 T3

(continuación)

Compuesto		Ca <sup>2+</sup> en plasma (mmol/l)						
		0 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
Ref. K-2272**	media	1.442	1.382	1.237	1.075	1.022	1.240	
	E.E.	0,015	0,014	0,011	0,011	0,015	0,012	
K-2279	media	1,443	1,200	1,155	1,130	1,210	1,445	
	E.E.	0,014	0,064	0,034	0,022	0,010	0,015	
K-2280	media	1,443	1,233	1,167	1,077	1,142	1,405	
	E.E.	0,010	0,017	0,013	0,011	0,017	0,008	
K-2281	media	1,437	1,380	1,245	1,103	0,993	1,230 <sup>*b</sup>	
	E.E.	0,015	0,017	0,031	0,011	0,011	0,014	
K-2282**	media	1,435	1,425	1,298	1,168	1,078	1,230 <sup>*b</sup>	
	E.E.	0,016	0,019	0,015	0,017	0,010	0,014	
Ref. K-2283**	media	1,433	1,395	1,305	1,210	1,253		
	E.E.	0,016	0,019	0,015	0,017	0,010		
K-2284	media	1,428	1,377	1,267	1,152	1,102		
	E.E.	0,018	0,011	0,025	0,025	0,020		
K-2286	media	1,405	1,318	1,218	1,088	1,098	1,390	1,412
	E.E.	0,017	0,015	0,018	0,021	0,018	0,008	0,014
K-2287	media	1,403	1,180	1,042	0,955	0,950	1,200	1,392
	E.E.	0,013	0,019	0,017	0,019	0,006	0,041	0,012
K-2288	media	1,405	1,190	1,057	0,955	0,905	1,162	1,387
	E.E.	0,012	0,018	0,020	0,018	0,009	0,020	0,015
Ref. K-2289**	media	1,407	1,270	1,173	1,003	1,093		
	E.E.	0,013	0,018	0,022	0,017	0,025		
Ref. K-2290**	media	1,380	1,428	1,248	1,063	1,055		
	E.E.	0,007	0,014	0,028	0,019	0,033		
Ref. K-2291**	media	1,410	1,298	1,247	1,130	1,132		
	E.E.	0,017	0,041	0,022	0,021	0,019		
K-2292	media	1,412	1,375	1,252	1,152	1,108		
	E.E.	0,014	0,007	0,012	0,015	0,015		
K-2293	media	1,408	1,245	1,152	1,068	1,088		
	E.E.	0,012	0,039	0,022	0,020	0,014		
Ref. K-2294**	media	1,410	1,357	1,255	1,117	1,022		
	E.E.	0,018	0,014	0,022	0,026	0,015		
K-2296**	media	1,410	1,340	1,195	1,113	1,083		
	E.E.	0,013	0,009	0,013	0,014	0,016		
K-2297	media	1,405	1,393	1,305	1,172	1,082		
	E.E.	0,016	0,010	0,022	0,016	0,022		
K-2298	media	1,405	1,348	1,265	1,187	1,100		
	E.E.	0,015	0,015	0,030	0,024	0,017		
Ref. K-2299	media	1,395	1,287	1,192	0,998	0,983	1,382 <sup>*c</sup>	
	E.E.	0,015	0,013	0,021	0,019	0,014	0,013	
Ref. K-2230**	media	1,395	1,293	1,158	0,958	1,022	1,397 <sup>*c</sup>	
	E.E.	0,014	0,015	0,019	0,022	0,014	0,020	
K-2301	media	1,397	1,237	1,165	1,077	1,075	1,350 <sup>*c</sup>	
	E.E.	0,009	0,030	0,017	0,024	0,019	0,010	
Ref. K-2302**	media	1,412	1,238	1,130	0,978	1,010		
	E.E.	0,014	0,019	0,013	0,016	0,016		
Ref. K-2303	media	1,415	1,255	1,165	1,020	1,032		
	E.E.	0,018	0,021	0,018	0,010	0,023		
Ref. K-2304	media	1,382	1,262	1,157	1,053	1,065		
	E.E.	0,014	0,029	0,023	0,006	0,012		

(continuación)

Compuesto		Ca <sup>2+</sup> en plasma (mmol/l)						
		0 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
Ref. K-2305	media	1,15	1,242	1,170	1,098	1,202		
	E.E.	0,015	0,018	0,013	0,025	0,022		
Ref. K-2309	media	1,428	1,320	1,207	1,018	0,963	1,332 <sup>*d</sup>	
	E.E.	0,016	0,012	0,024	0,029	0,008	0,003	
Ref. K-2310	media	1,428	1,342	1,188	1,008	0,943	1,330 <sup>*d</sup>	
	E.E.	0,014	0,014	0,025	0,026	0,013	0,014	
Ref. K-2311**	media	1,447	1,375	1,232	1,075	1,110		
	E.E.	0,014	0,011	0,012	0,016	0,034		
KRN568	media	1,378	1,305	1,237	1,290	1,340		
	E.E.	0,018	0,014	0,008	0,012	0,015		

NOTA: \*a: 31 H, \*b: 27 h, \*c: 23 h, \*d: 28 h

- 5 Como estas tablas y las figuras muestran claramente, el complejo de la presente invención pudo reducir el nivel del Ca<sup>2+</sup> en plasma y el nivel de la PTH en suero *in vivo*.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto con la fórmula:



en la que:

5  $\text{Ar}_1$  es fenilo, benzotiazol, o benzoxazol, en donde si  $\text{Ar}_1$  es fenilo,  $\text{Ar}_1$  está sustituido con uno o más restos independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  sustituido con uno o más halógenos, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$  opcionalmente sustituido con uno o más restos halógenos, fenilo o nitro; y

$\text{Ar}_2$  es naftilo, o fenilo sustituido con uno o más restos independientemente seleccionados del grupo constituido por alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$  opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

10 X es S;

$\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^9$  son independientemente hidrógeno o alquilo;

q es un número entero de 0 a 14, incluidos;

o una sal o hidrato de dicho compuesto farmacéuticamente aceptables.

2.- El compuesto, sal o hidrato de la reivindicación 1, en el que:

15  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^8$  son independientemente H;

$\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  son H o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  no sustituido;

$\text{R}^9$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  no sustituido; y

q es un número entero de 0 a 14, incluidos.

3.- El compuesto, sal o hidrato de la reivindicación 2, en el que:

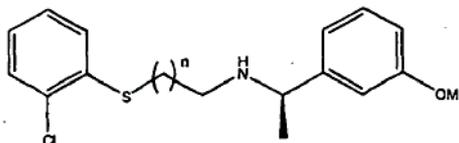
20  $\text{Ar}_1$  es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por halógeno y trihalometilo;

$\text{Ar}_2$  es fenilo sustituido por uno o más grupos metoxi;

$\text{R}^6$  es H; y

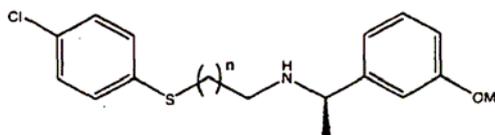
4.- Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por:

25



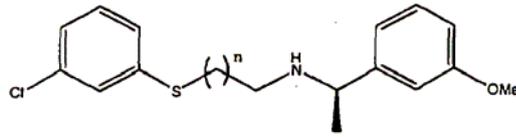
en la que n es 2, 3, 4 ó 5;

30



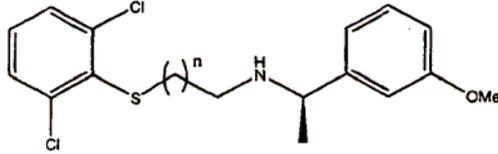
en la que n es 2, 3, 4 ó 5;

35



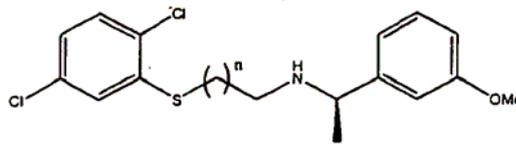
en la que n es 2;

5



en la que n es 2 ó 3;

10



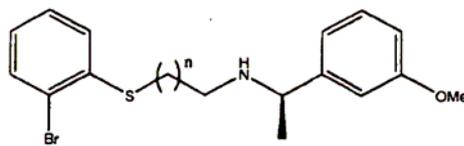
en la que n es 1; y

15

en la que n es 2, 3, 4 ó 6,  
o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables.

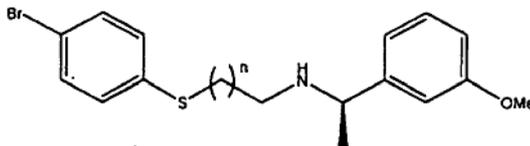
5. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por:

20

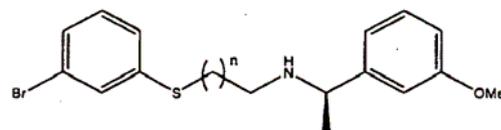


en la que n es 1, 2, 3 ó 4;

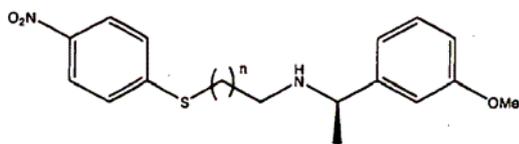
25



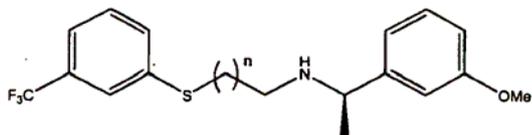
en la que n es 2, 3, 4, 5 ó 6;



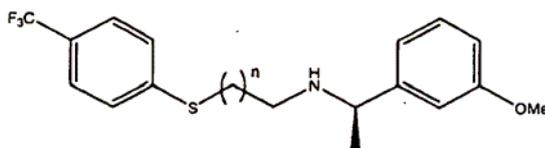
en la que n es 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7;



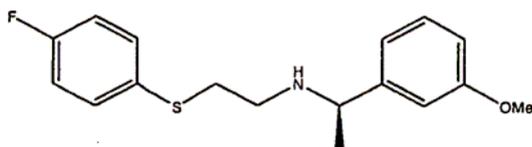
en la que n es 3, 4 ó 5;



5 en la que n es 2;



en la que n es 2, 3, 4, 5 ó 6;



10

en la que n es 3 ó 4;  
o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables.

15 6. El compuesto, sal o hidrato de la reivindicación 2, en el que:

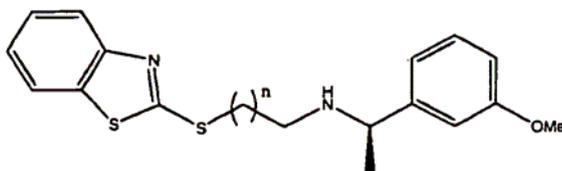
Ar<sub>1</sub> es benzotiazol o benzoxazol;

Ar<sub>2</sub> es fenilo sustituido por uno o más grupos metoxi;

R<sup>6</sup> es H; y

20 R<sup>9</sup> es metilo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por:



25

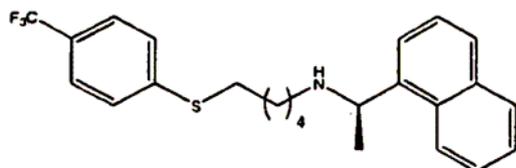
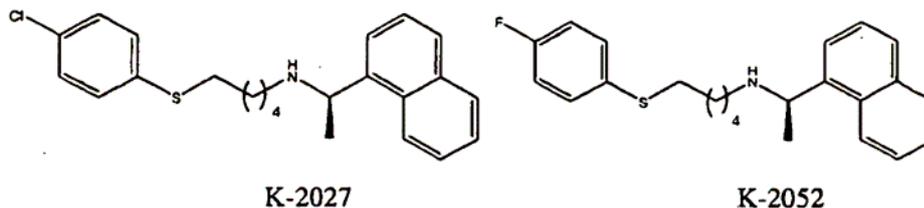
en la que n es 3, 4 ó 5;  
o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables.

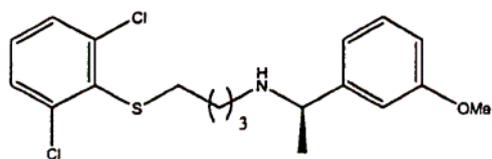
30 8. El compuesto, sal o hidrato de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es el enantiómero R.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

35 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno **caracterizado por** cualquiera o ambos de (1) una homeostasia anormal del calcio y (2) una cantidad anormal de mensajero intracelular o extracelular cuya producción puede verse afectada por la actividad del receptor del calcio.

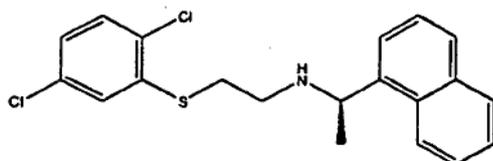
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 para usar en la modulación de nivel de la PTH en un paciente.
- 5 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 para usar en la reducción de nivel de la PTH en un paciente.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 para uso en el tratamiento de un paciente que tiene un nivel anormalmente alto de la PTH en el que una cantidad eficaz de dicha composición reduce dicho nivel de la PTH en dicho paciente hasta un grado suficiente para causar una disminución del  $\text{Ca}^{2+}$  en el plasma.
- 10 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que administrar dicha composición a dicho paciente da como resultado un nivel de la PTH en dicho paciente igual al nivel presente en un individuo normal.
- 15 15. Un método *in vitro* para modular una o más actividades del receptor del  $\text{Ca}^{2+}$  en una célula que comprende la administración a dicha célula de uno o más compuestos como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 20 16. El método de la reivindicación 15 en el que dicha célula es una célula paratiroidea, una célula renal yuxtaglomerular, una célula renal del túbulo proximal, una célula tiroidea parafolicular, un osteoclasto óseo, un queratinocito o un trofoblasto placentario.
- 25 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno seleccionado del grupo constituido por hiperparatiroidismo, osteodistrofia renal, hipercalcemia maligna, osteoporosis, enfermedad de Paget e hipertensión.
- 30 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17 en la que dicho hiperparatiroidismo es hiperparatiroidismo primario.
- 30 19. La composición farmacéutica de la reivindicación 17 en la que dicho hiperparatiroidismo es hiperparatiroidismo secundario.
20. La composición farmacéutica de la reivindicación 17 para uso en el tratamiento de la osteodistrofia renal.
- 35 21. La composición farmacéutica de la reivindicación 17 para uso en el tratamiento de la hipercalcemia.
22. La composición farmacéutica de la reivindicación 17 para uso en el tratamiento de la hipercalcemia maligna.
- 40 23. La composición farmacéutica de la reivindicación 17 para uso en el tratamiento de la osteoporosis.
24. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionada del grupo constituido por:



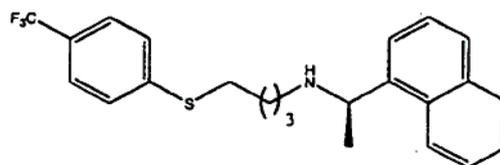


K-2076

K-2085

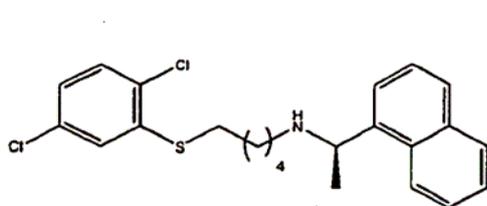


K-2117

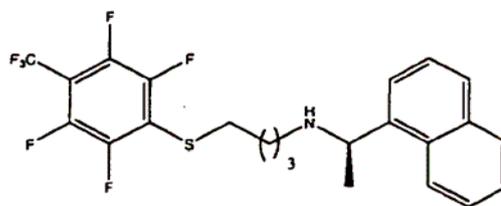


K-2246

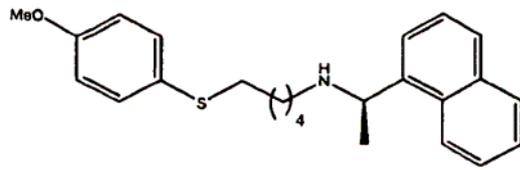
5



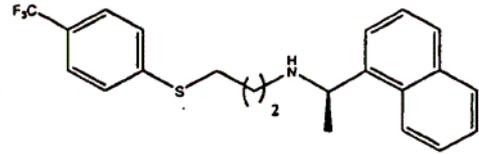
K-2296



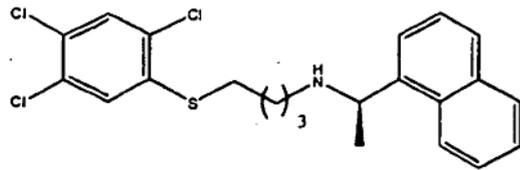
K-2297



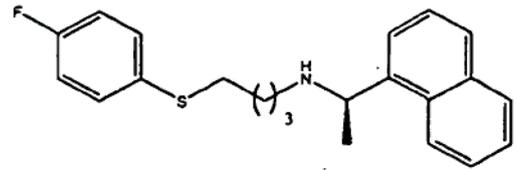
K-2280



K-2240

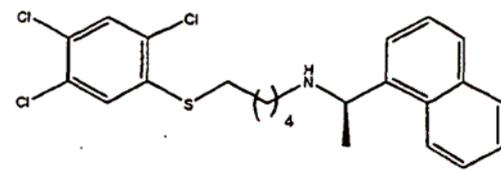


K-2281

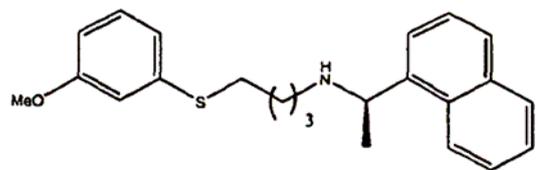


K-2263

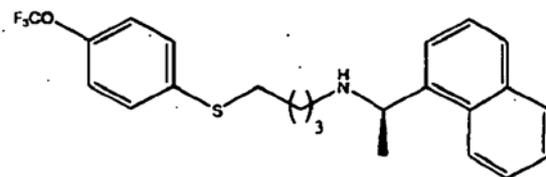
5



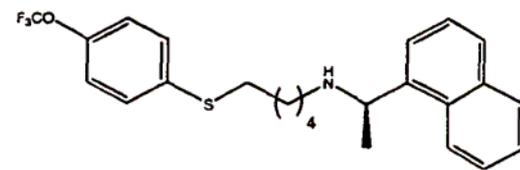
K-2282



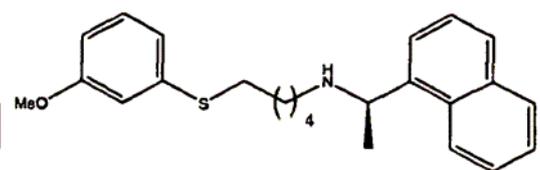
K-2269



K-2287

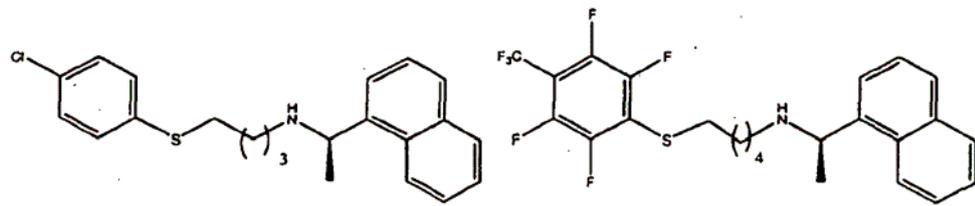


K-2288



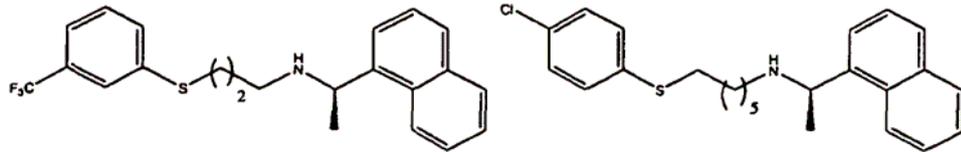
K-2279

10



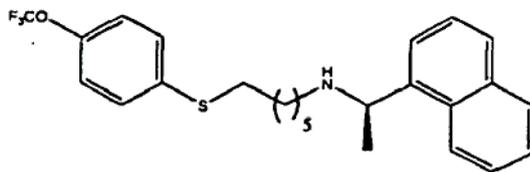
K-2293

K-2284

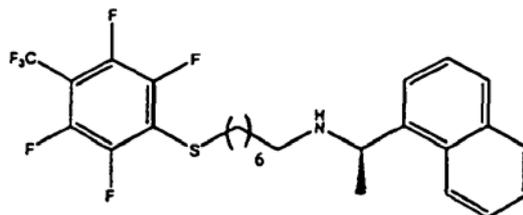


K-2008

K-2286



K-2301



S198,

5

o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

10

25. El compuesto de la reivindicación 24 para uso en el tratamiento de la osteodistrofia renal.

26. El compuesto de la reivindicación 24 para uso en el tratamiento de la hipercalcemia.

27. El compuesto de la reivindicación 24 para uso en el tratamiento de la hipercalcemia maligna.

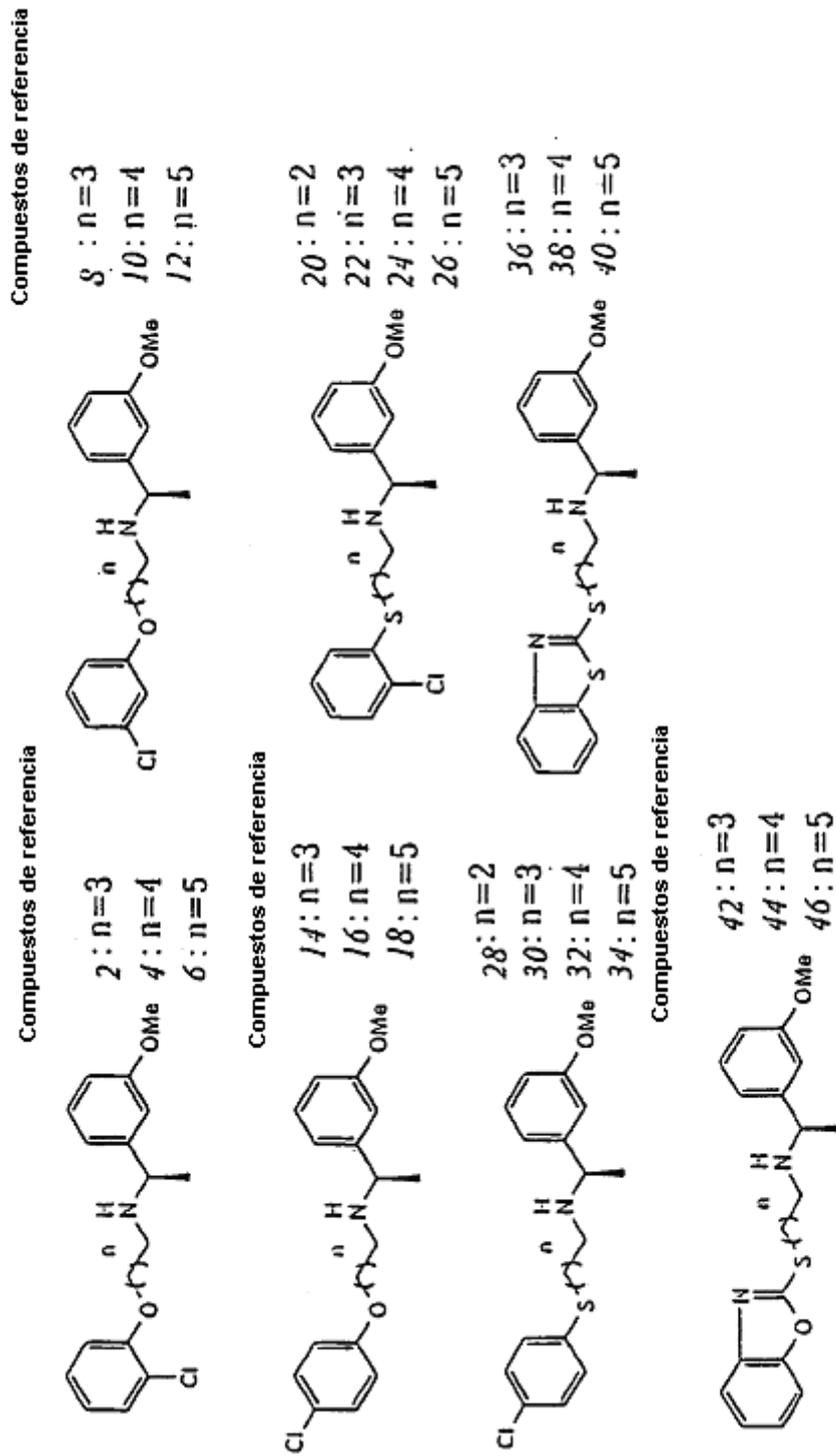
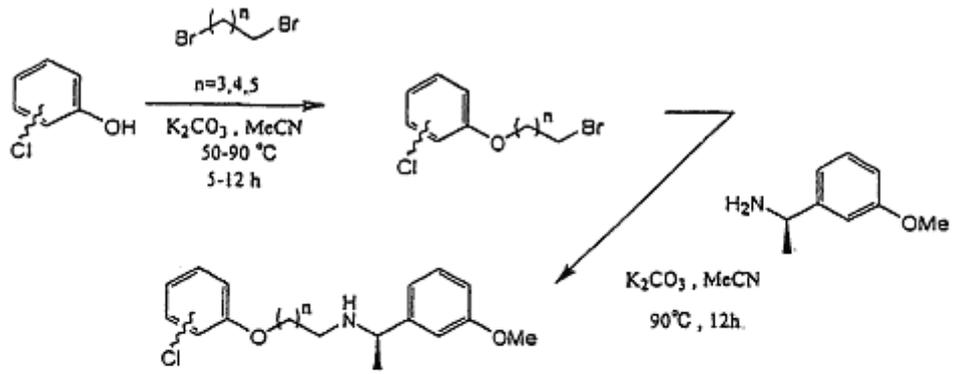
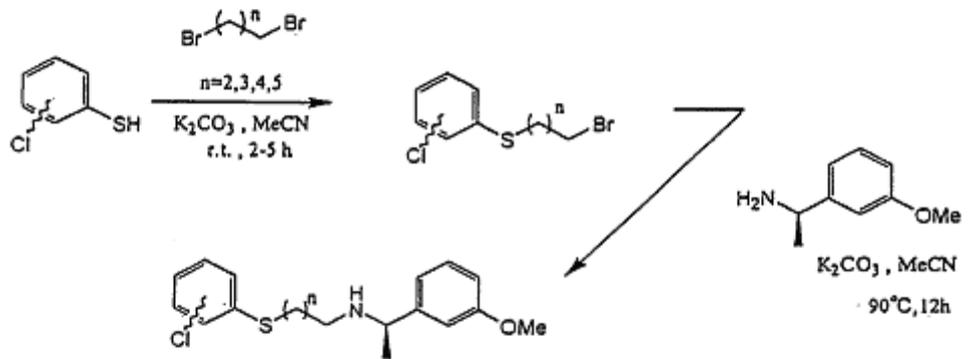


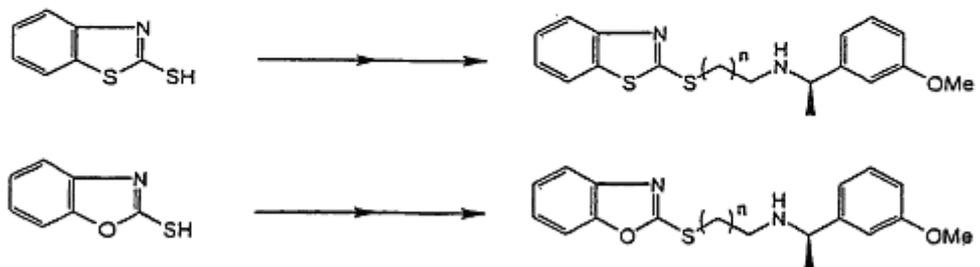
Fig. 1



*Fig. de Referencia 2*



*Fig. 3*



*Fig. 4*

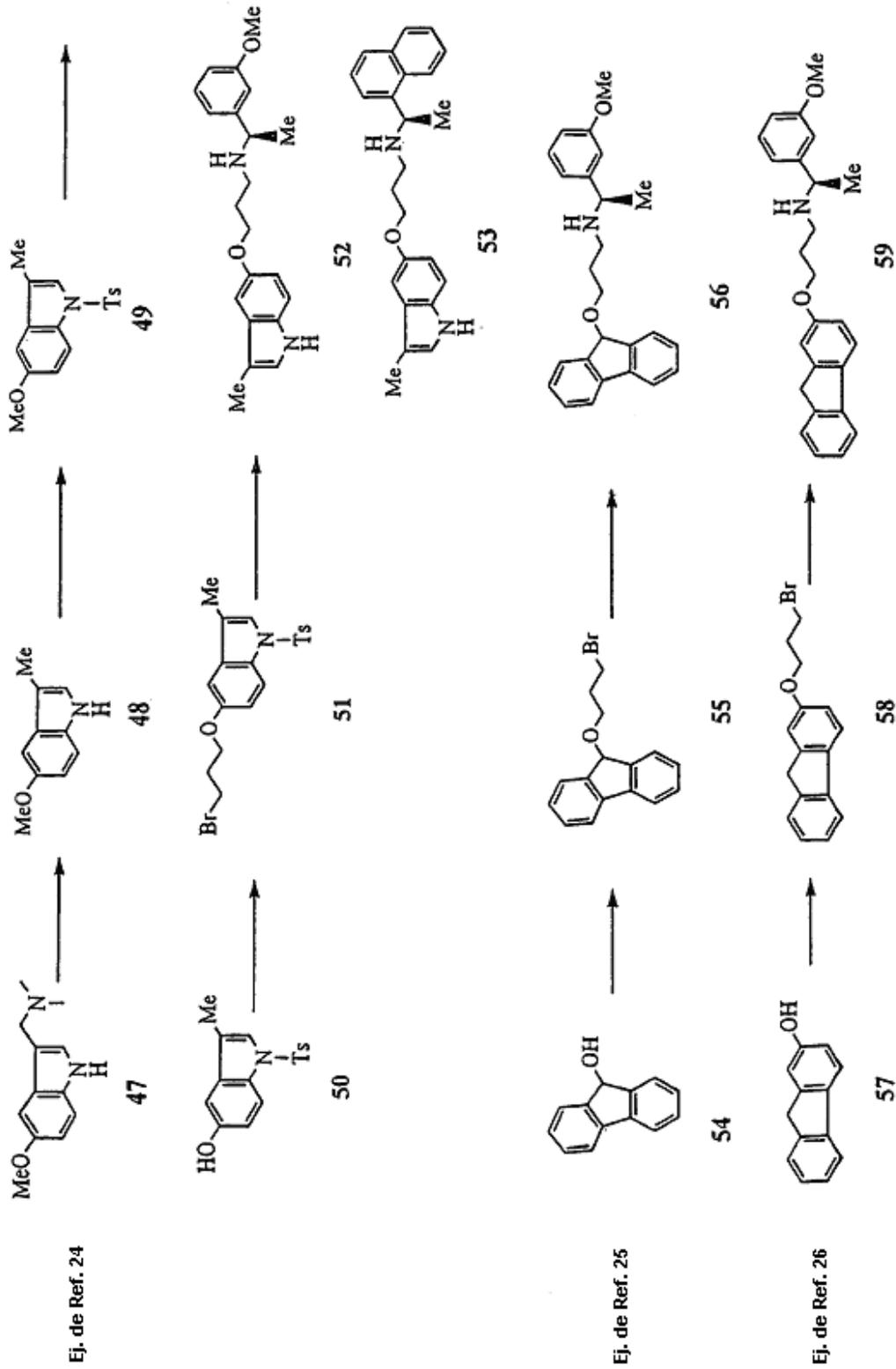


Fig. 5

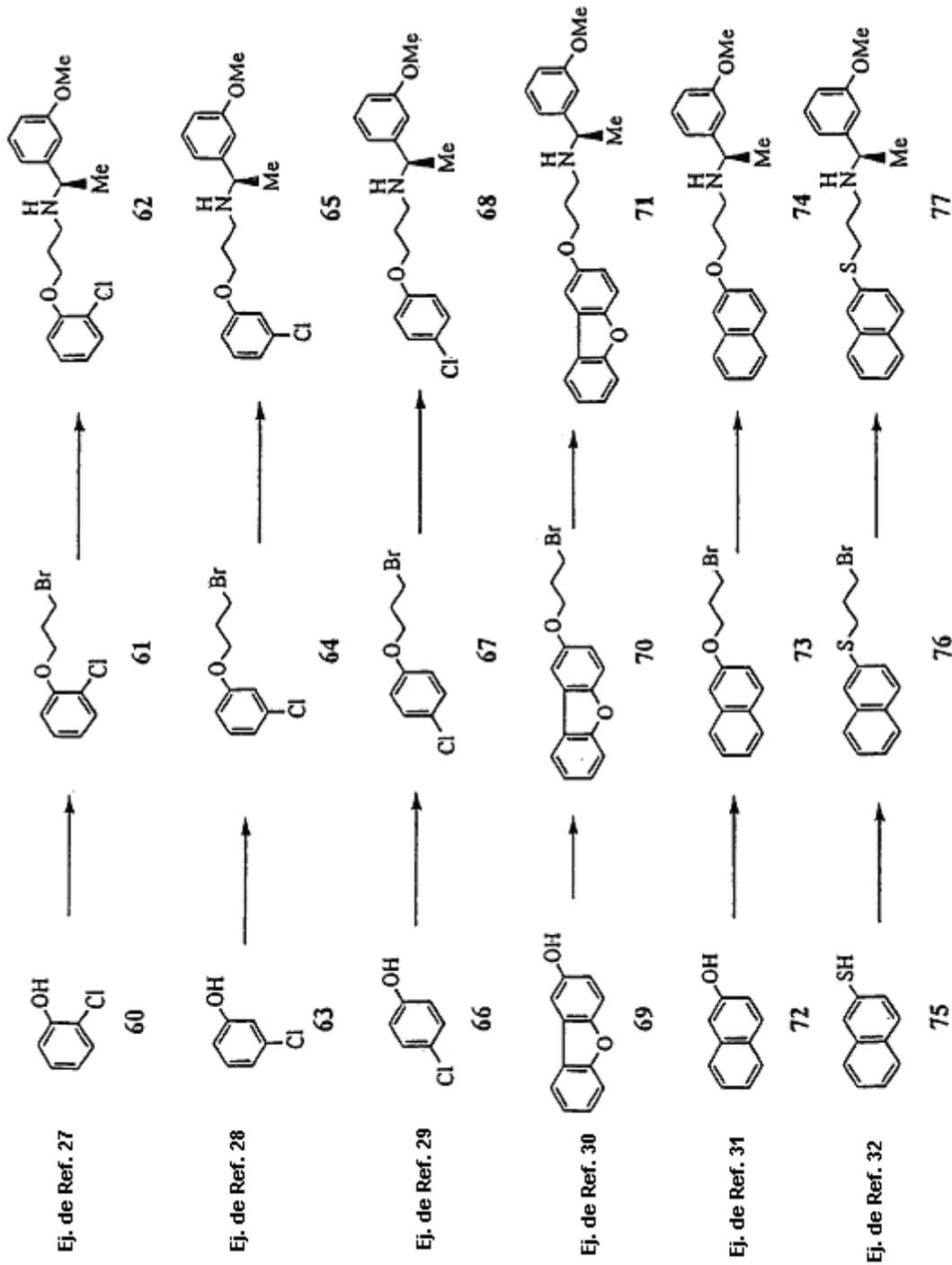


Fig. 6

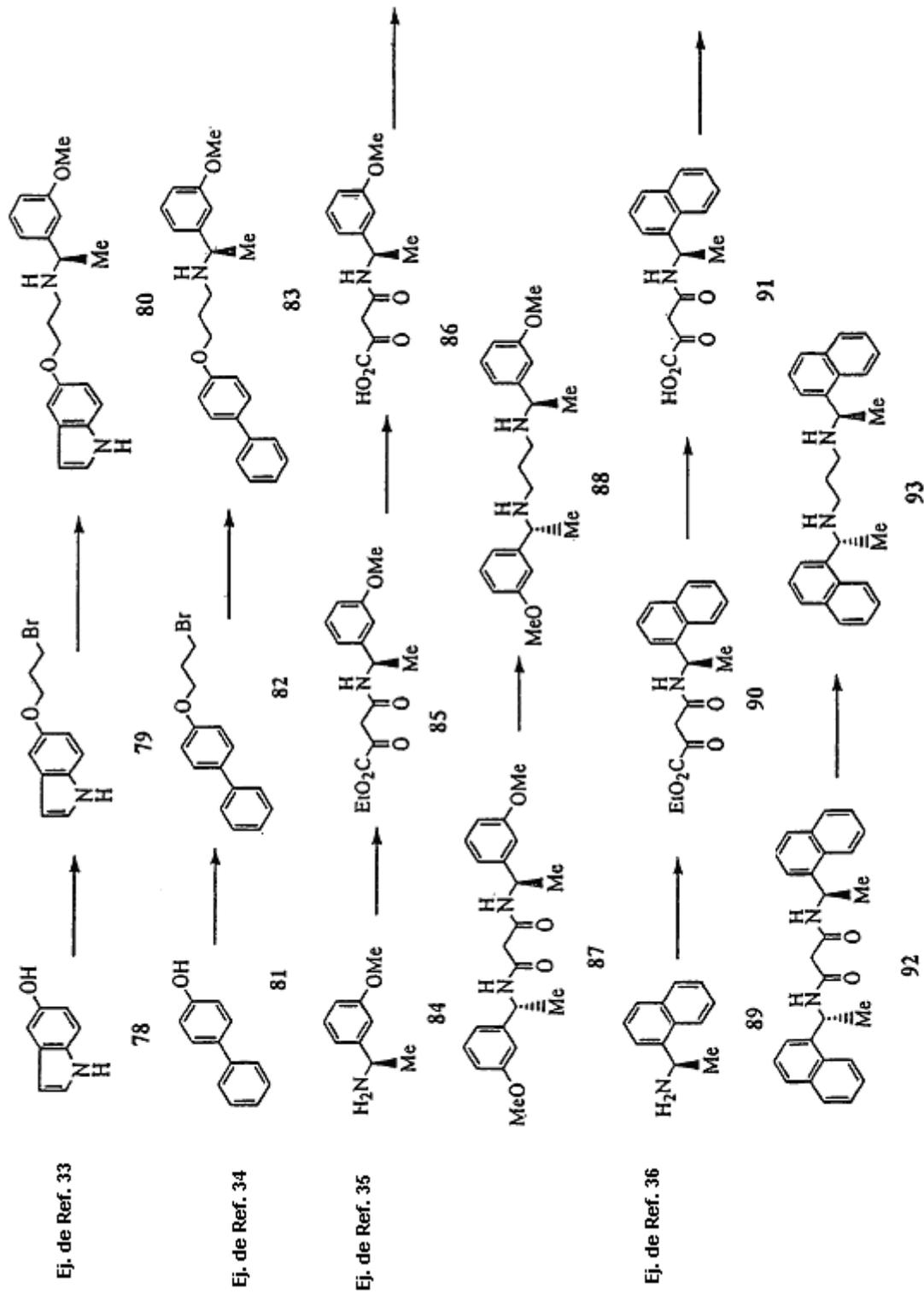


Fig. 7

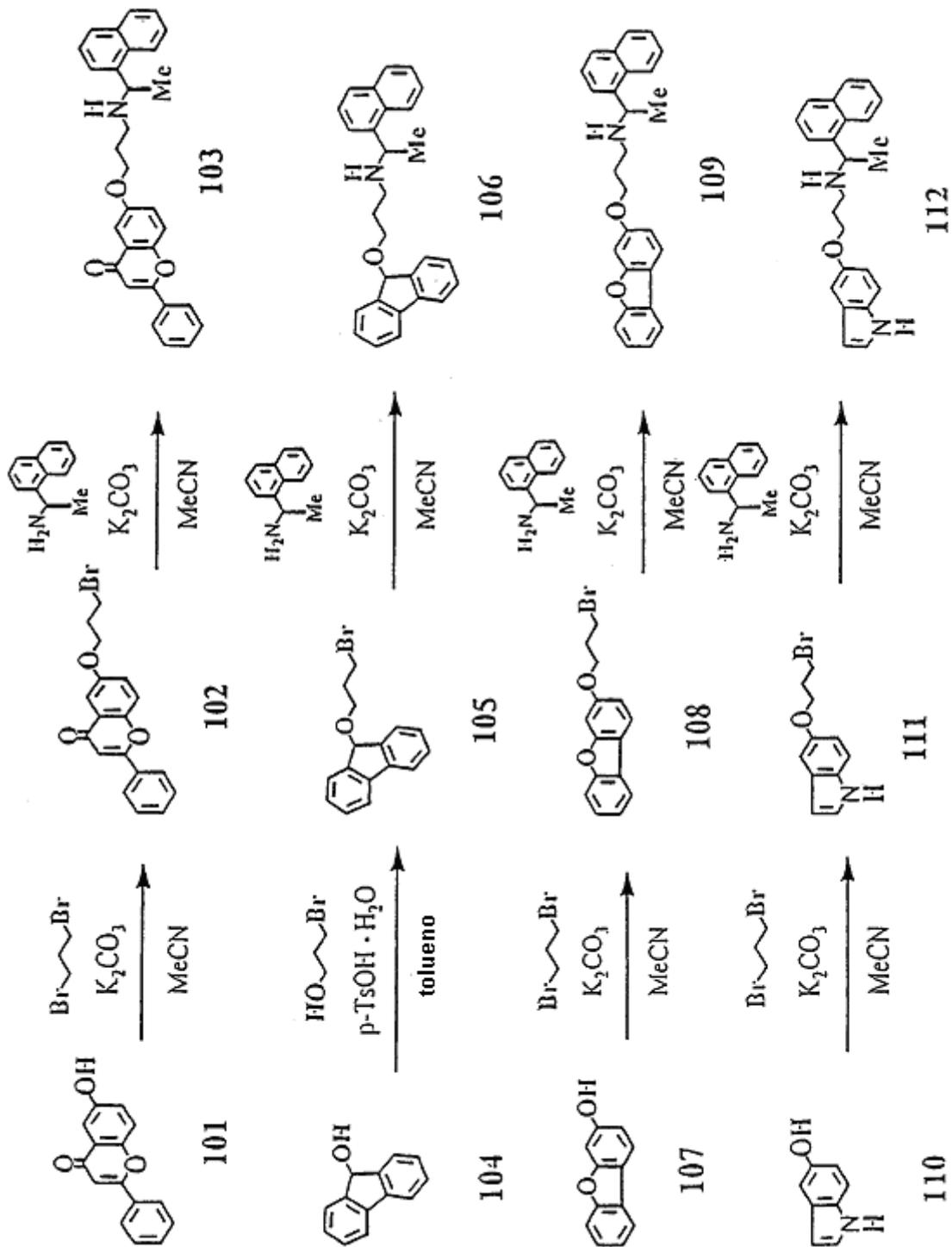


Fig. de Ref. 8

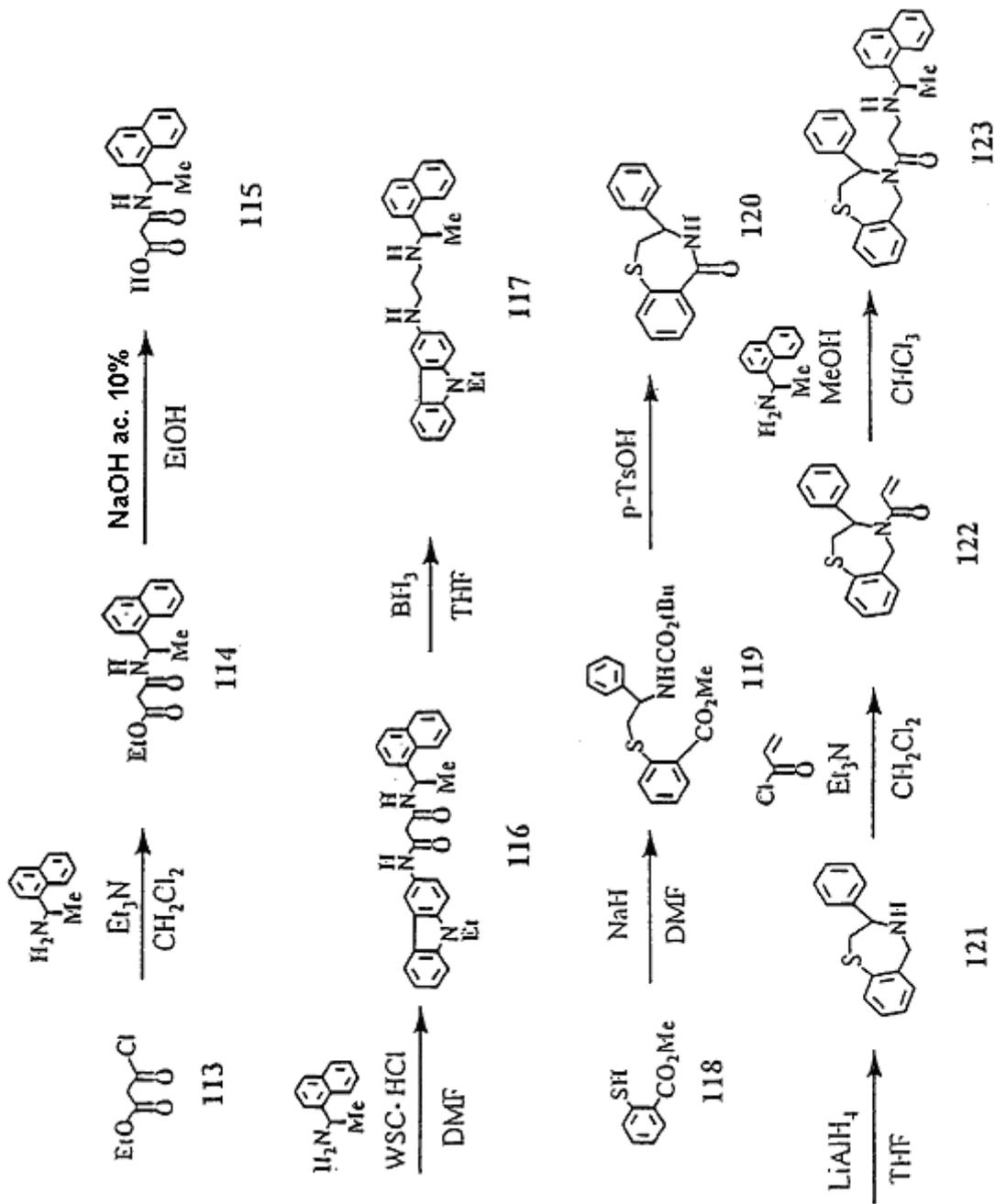


Fig. de Ref. 9

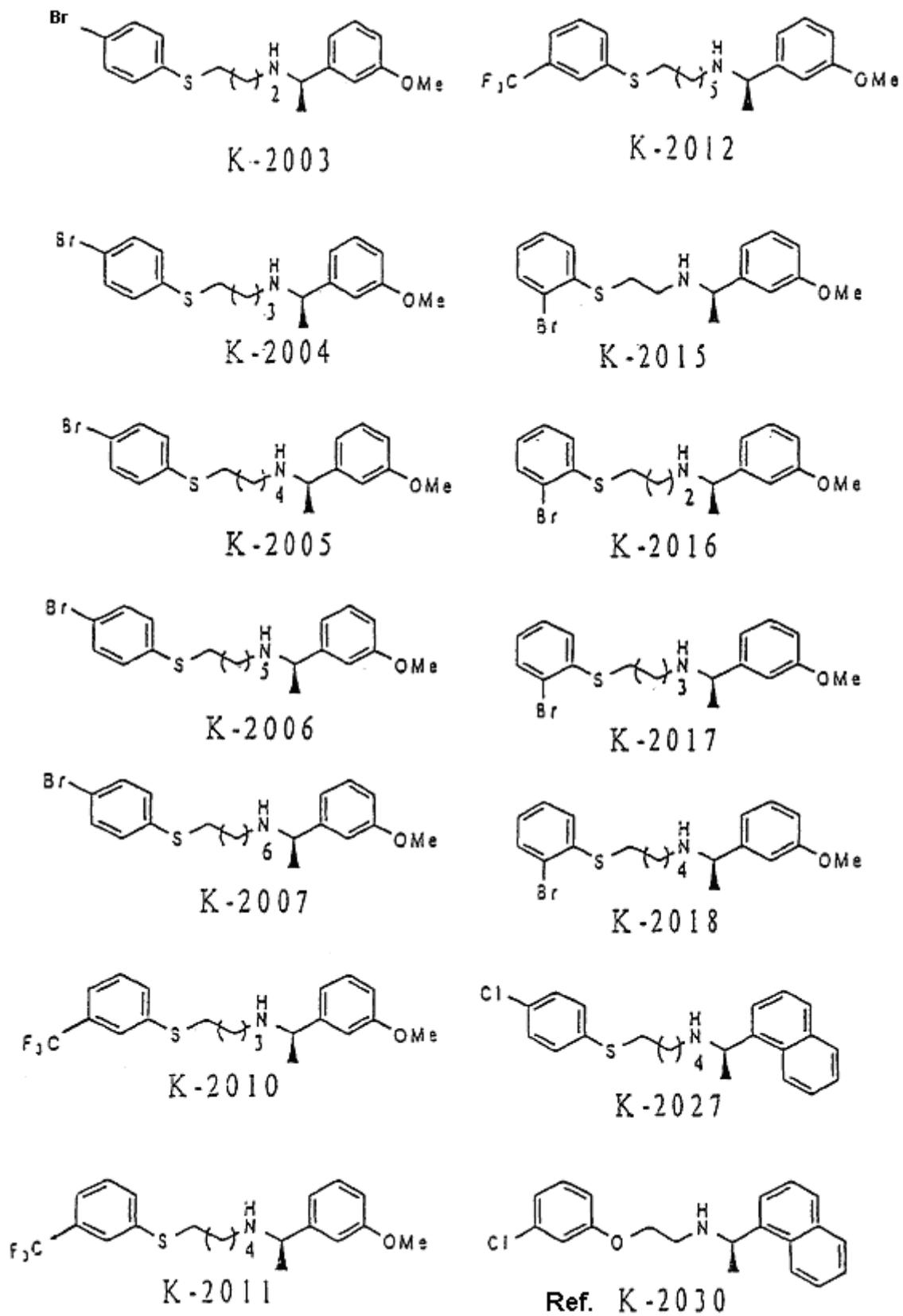


Fig. 10

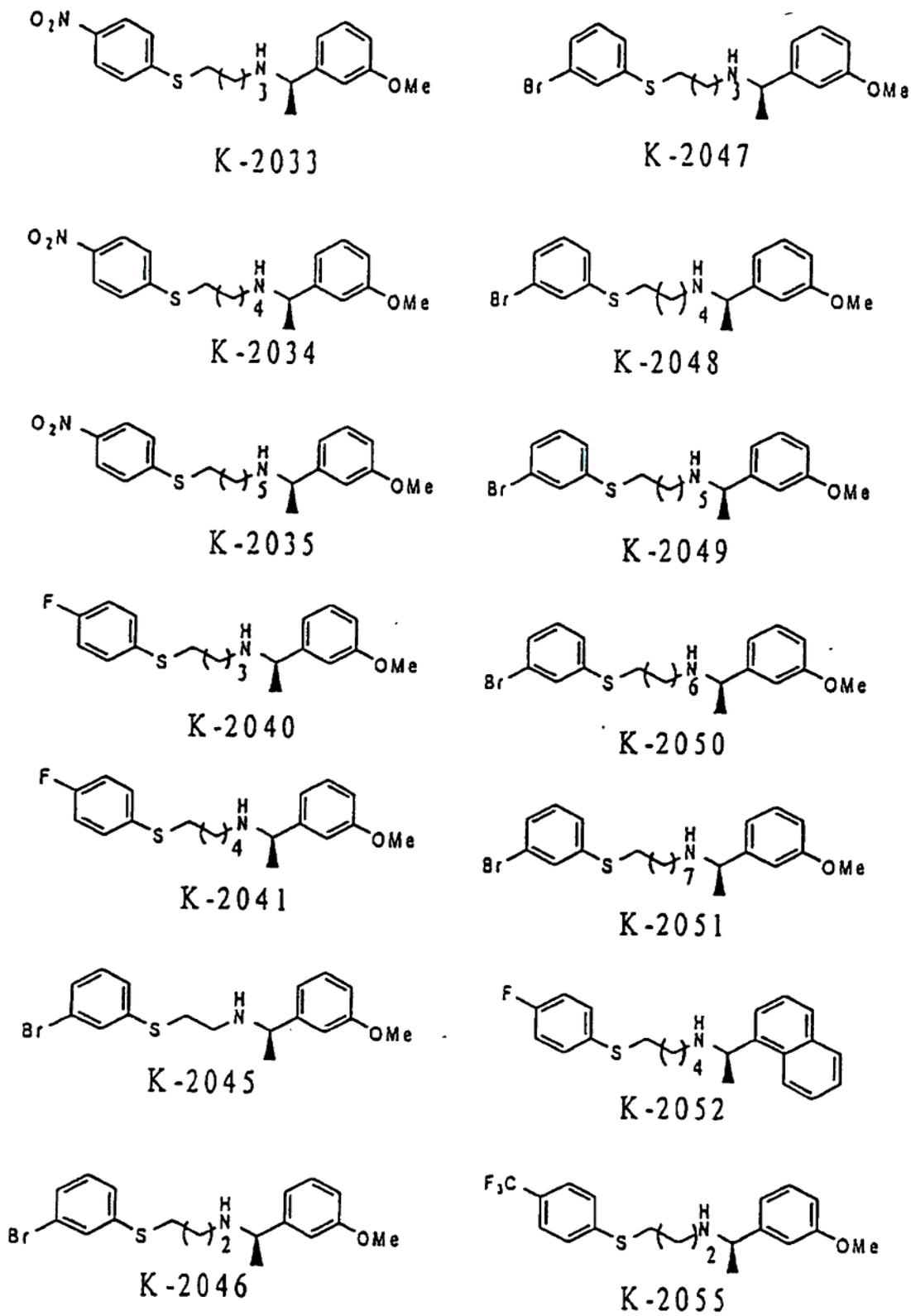


Fig. 11

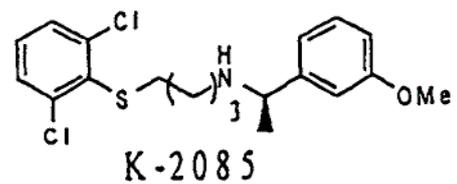
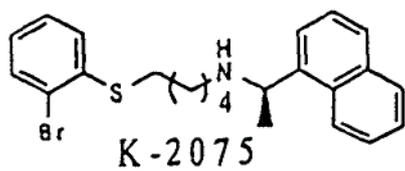
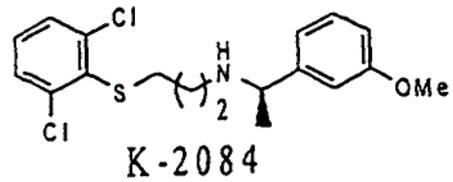
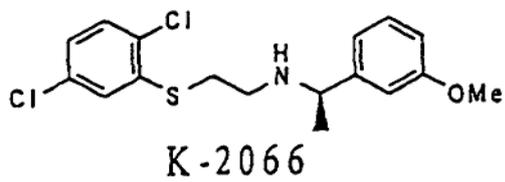
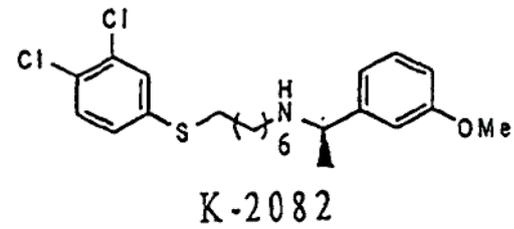
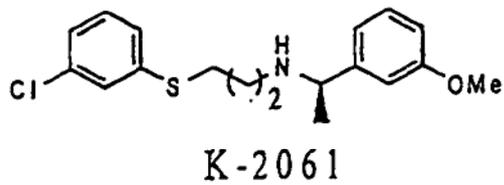
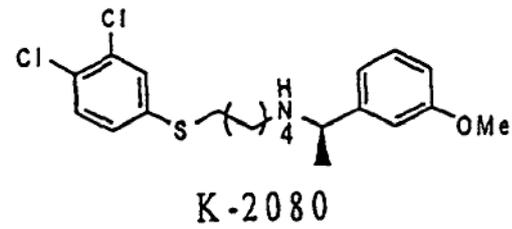
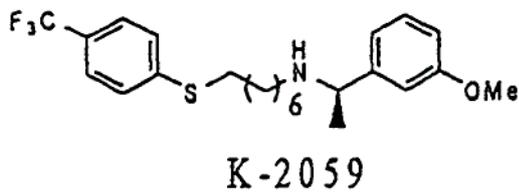
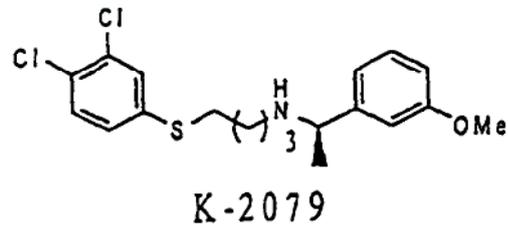
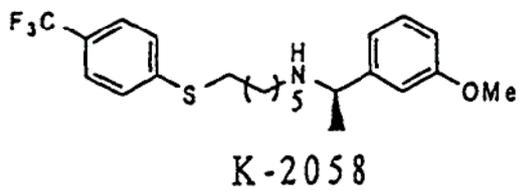
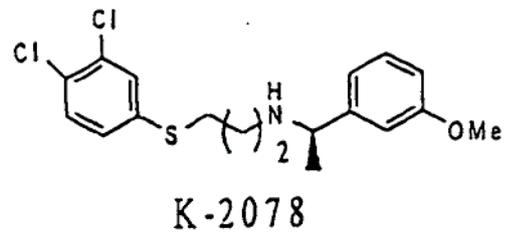
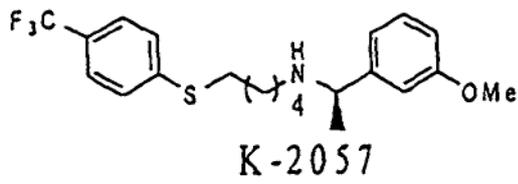
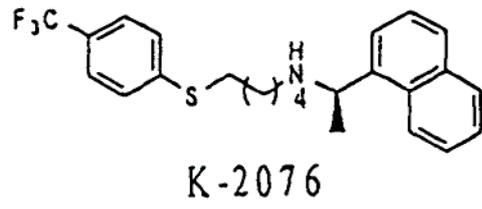
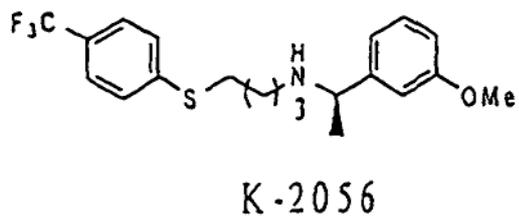
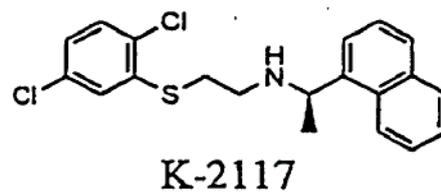
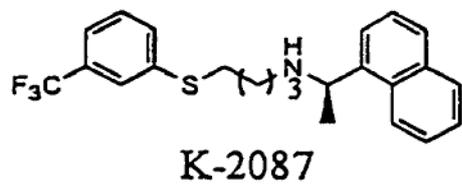
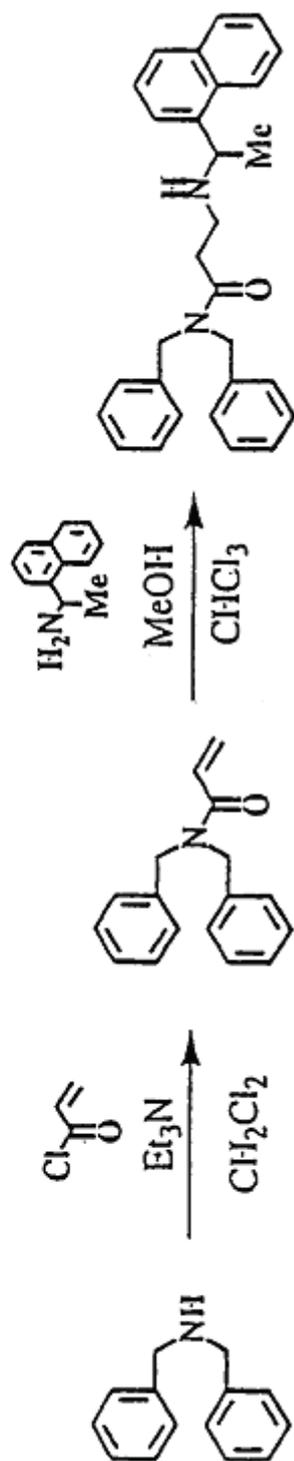


Fig. 12

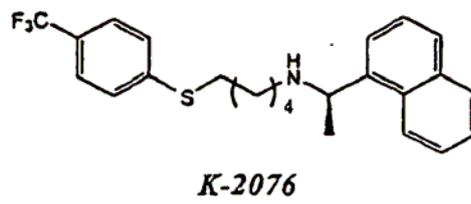
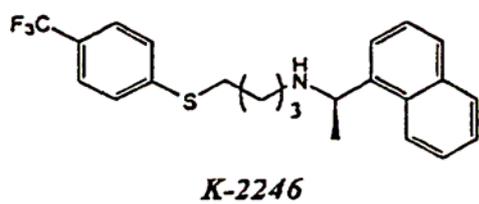


*Fig. 13*



Ref. K-2177

Fig. 14



*Fig. 15*

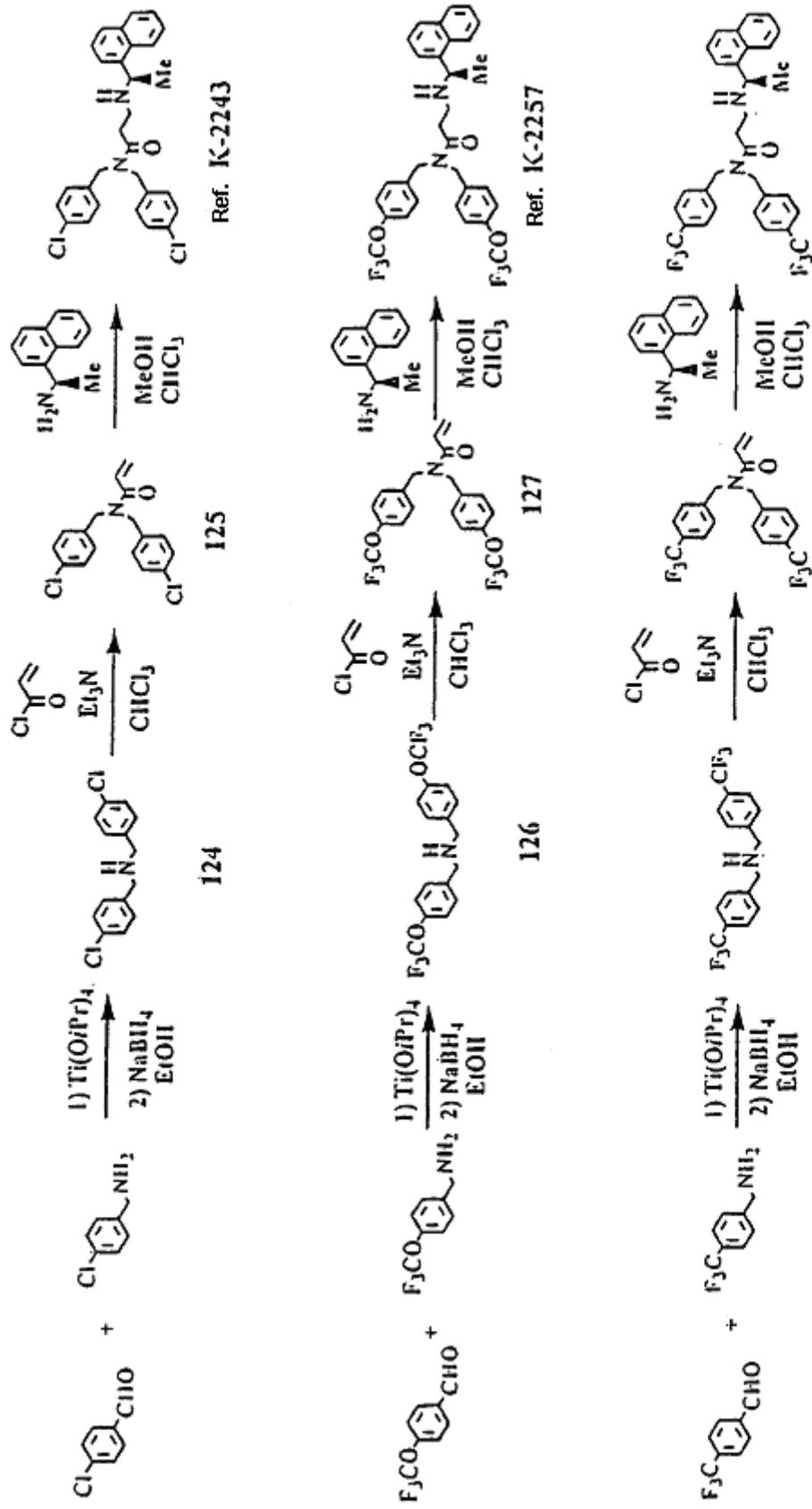


Fig. 16

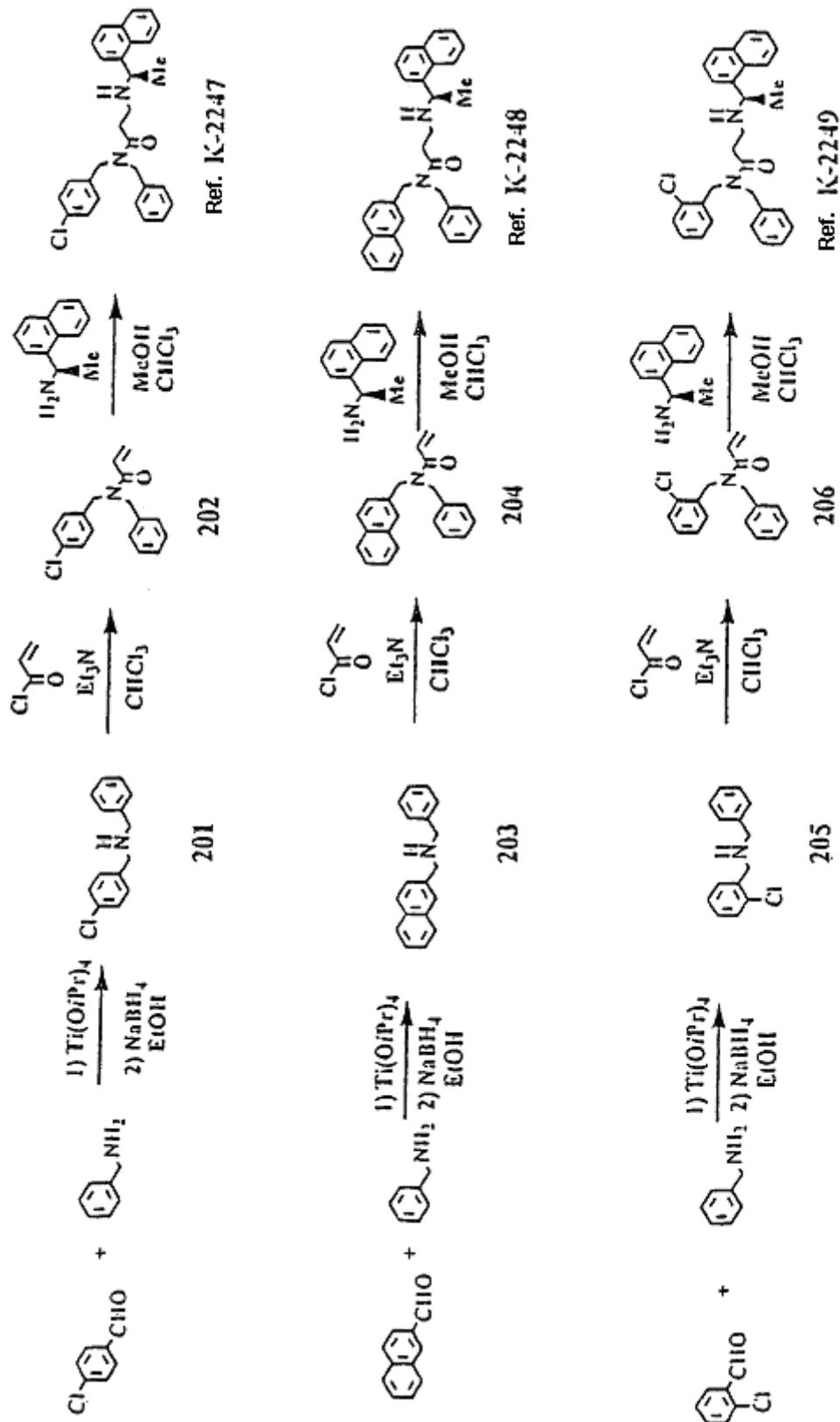
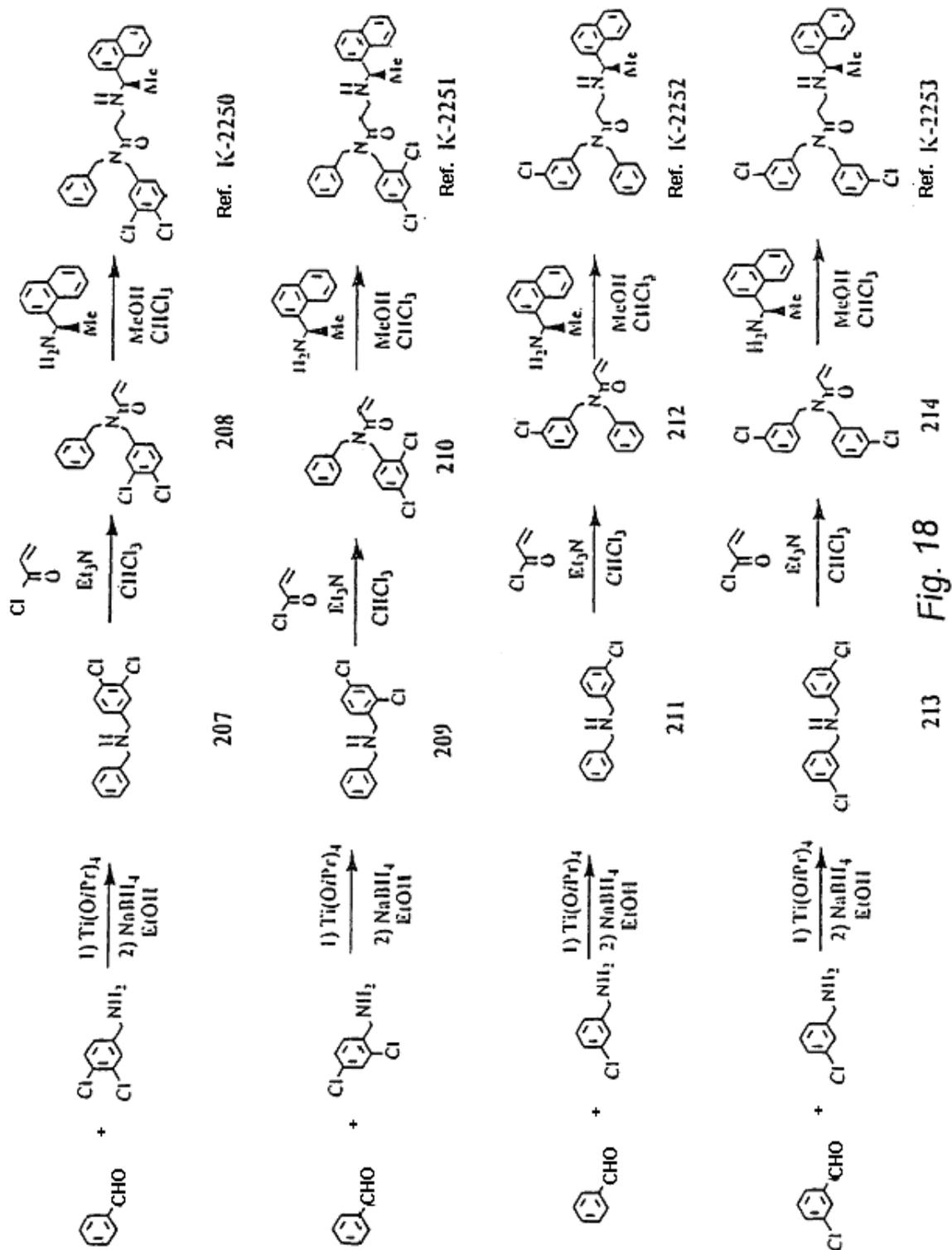


Fig. 17



213 Fig. 18

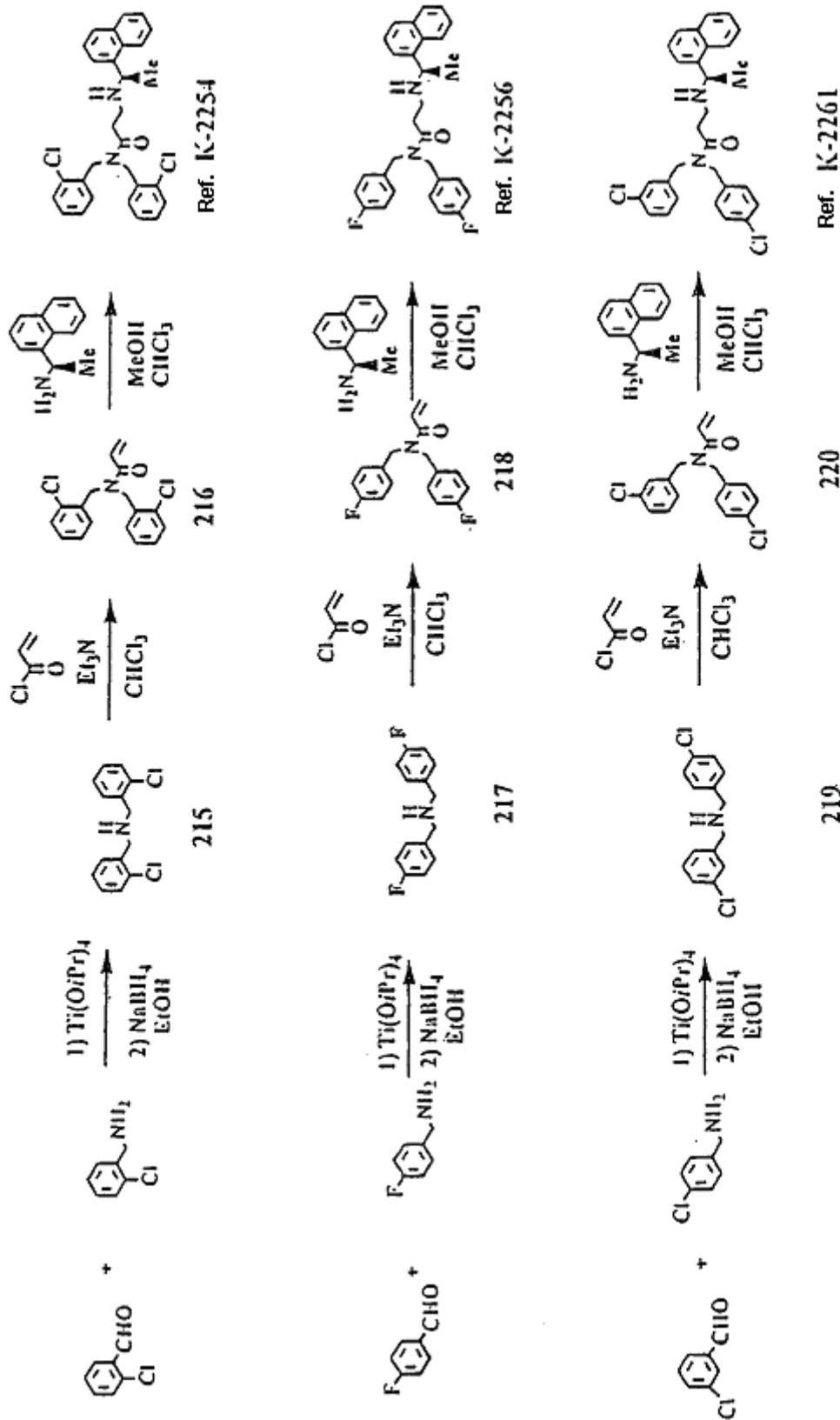
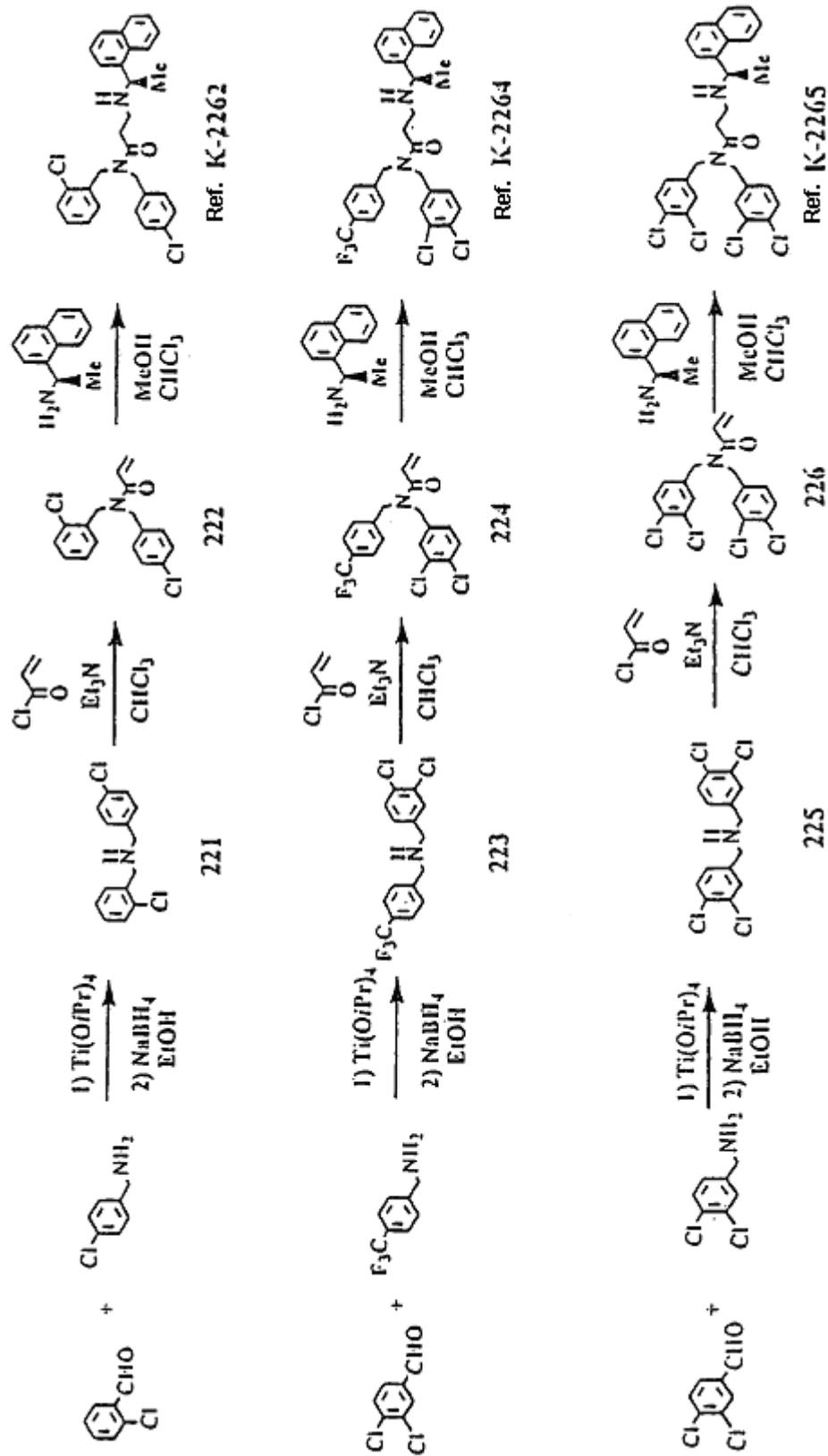


Fig. 19



Ref. K-2262

Ref. K-2264

Ref. K-2265

Fig. 20

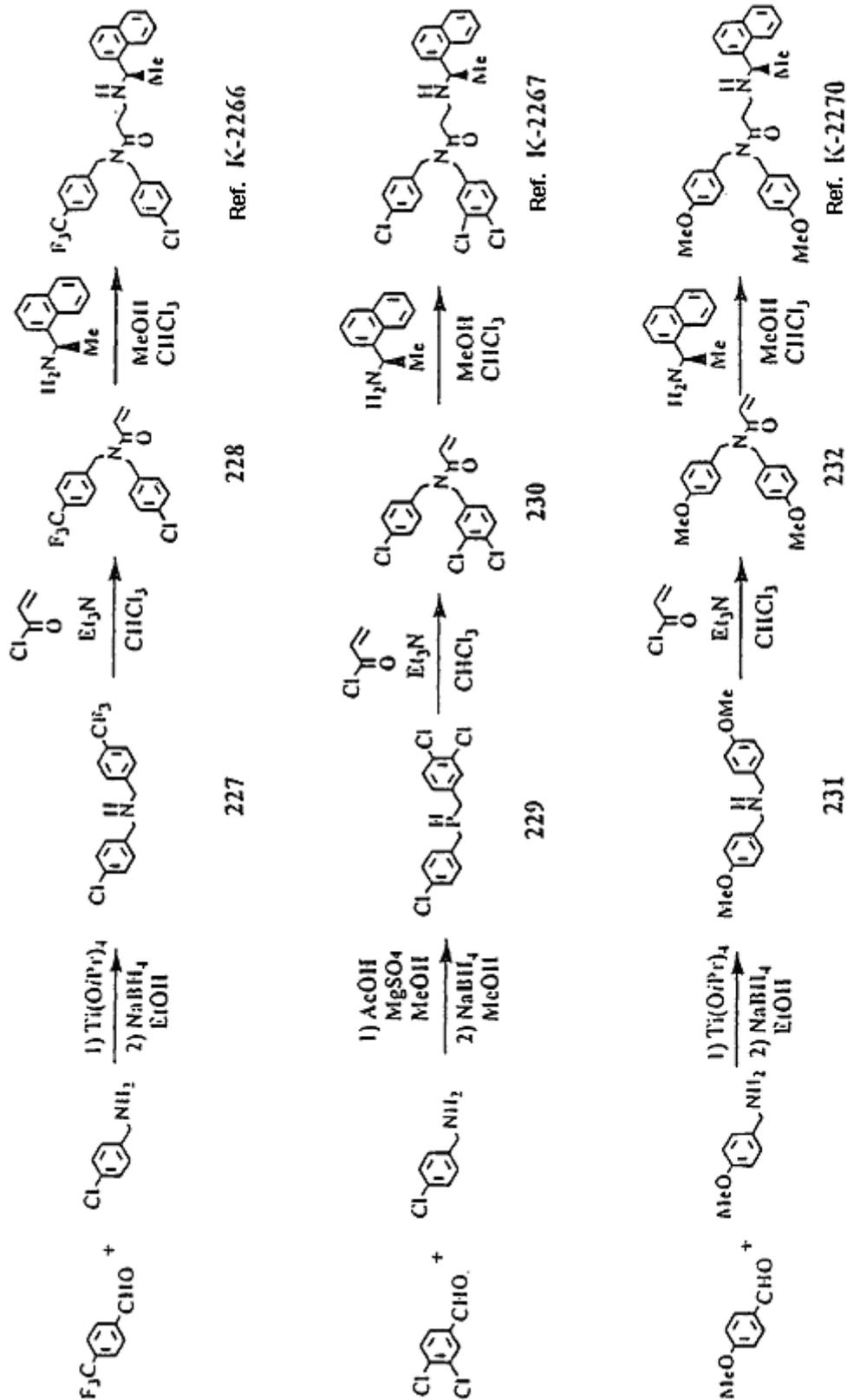
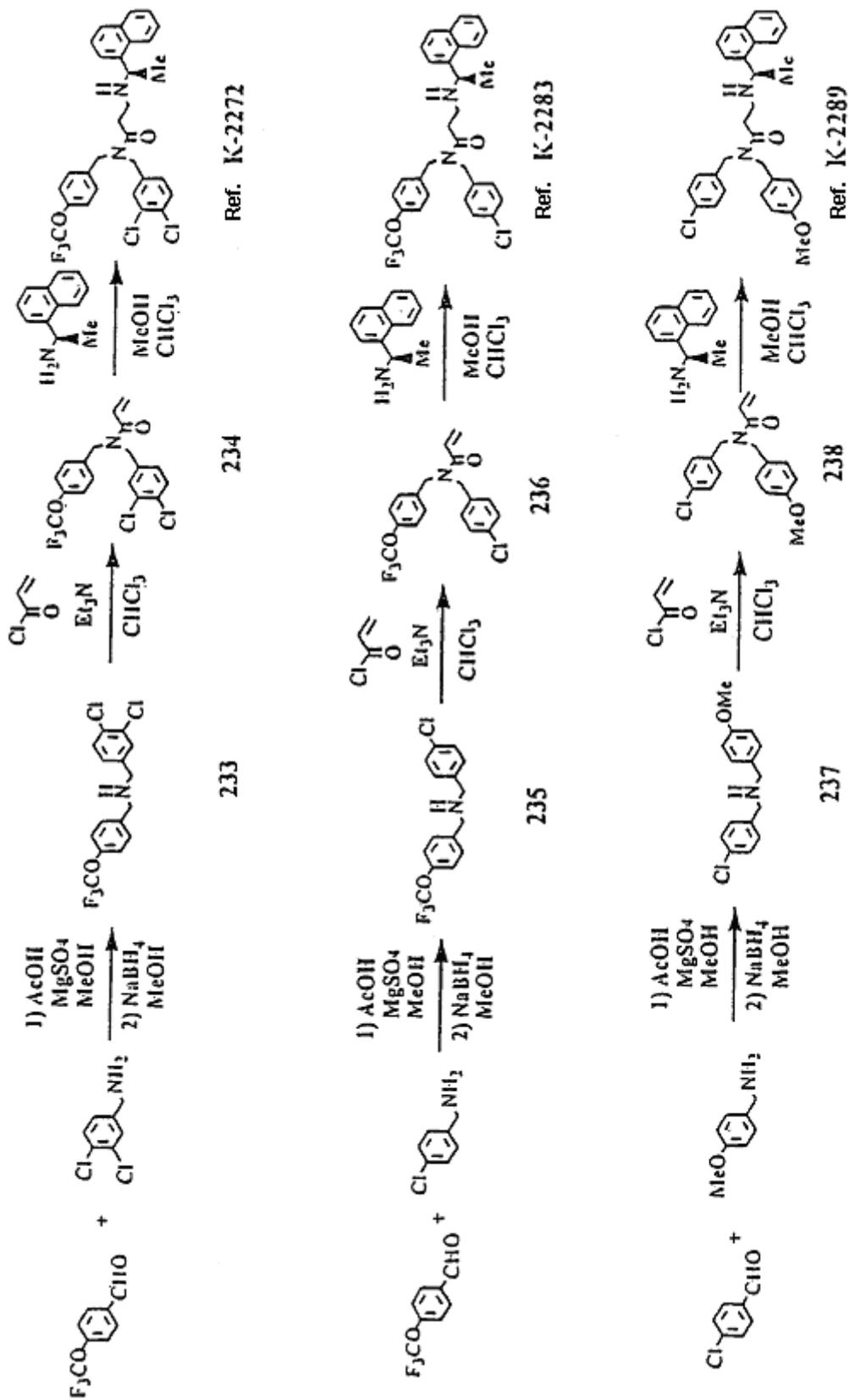


Fig. 21



Ref. K-2272

234

233

Ref. K-2283

236

235

Ref. K-2289

238

237

Fig. 22

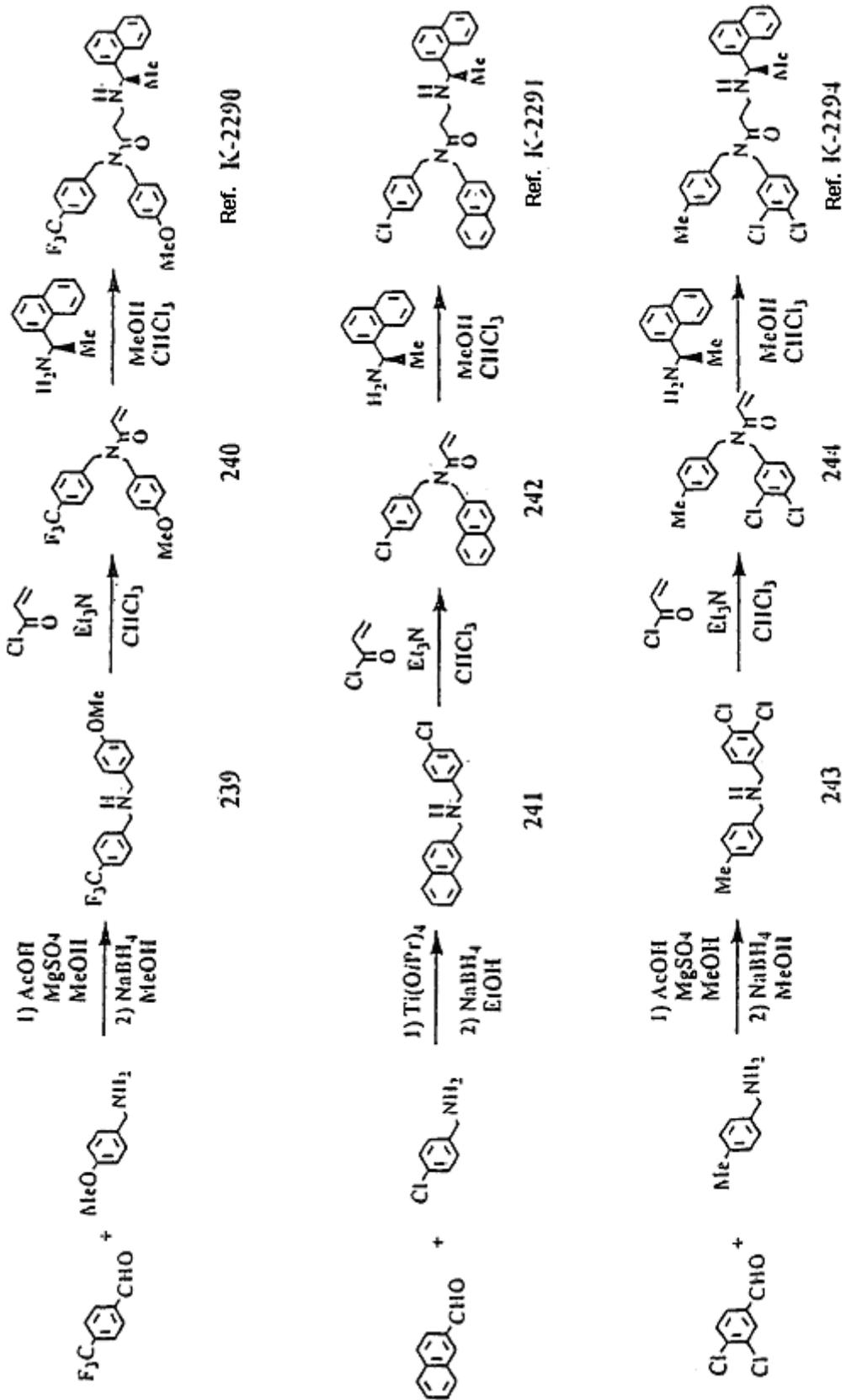


Fig. 23

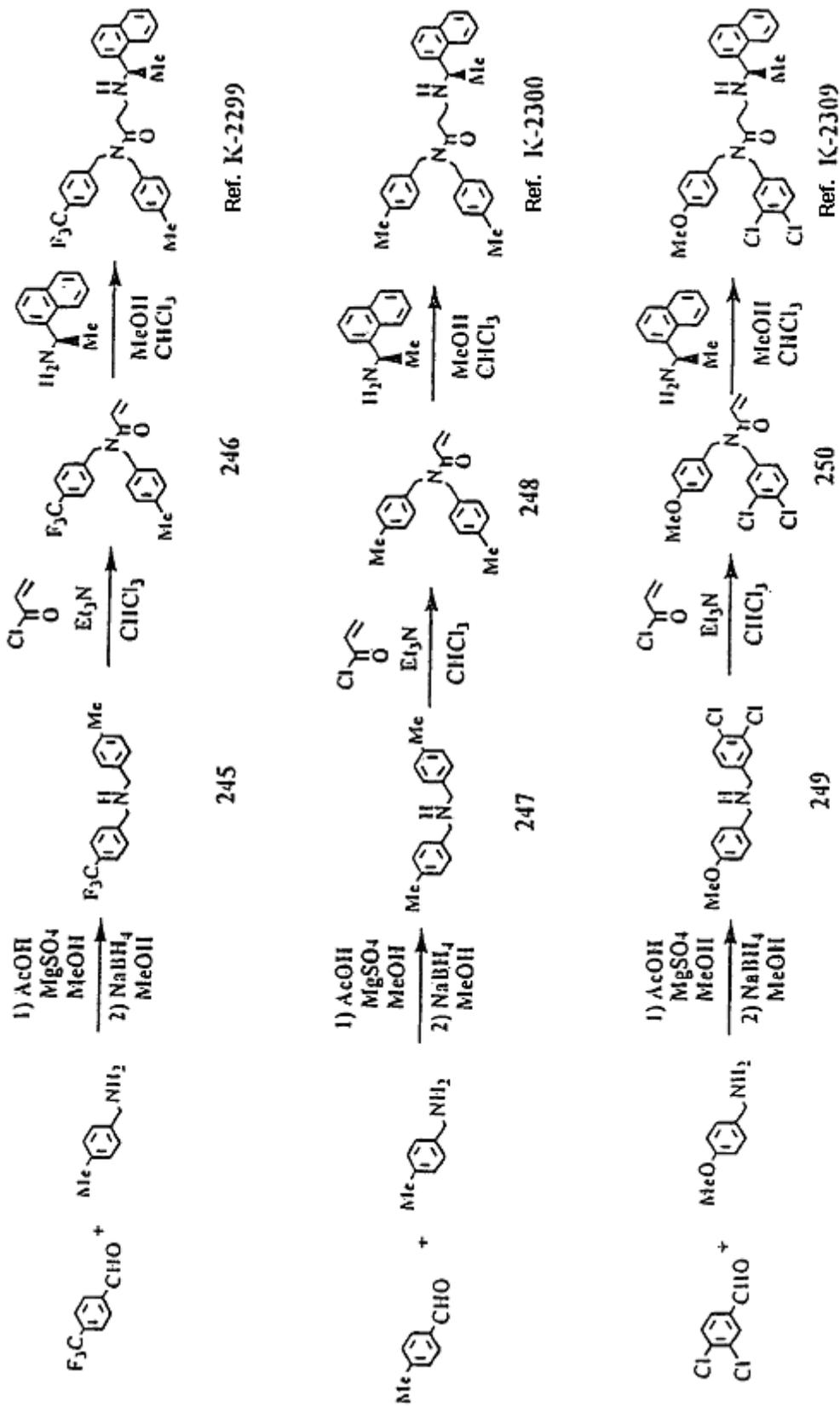


Fig. 24

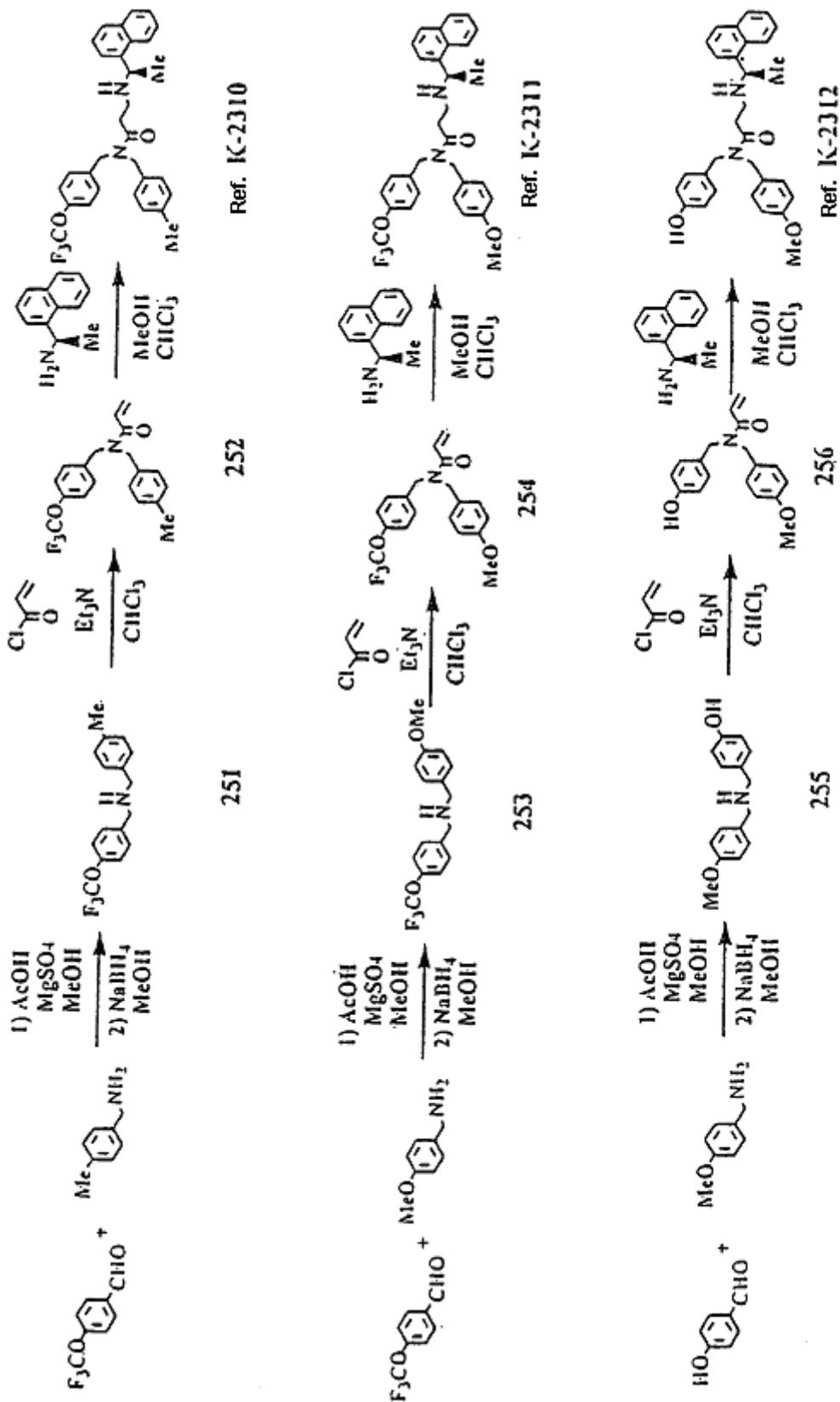
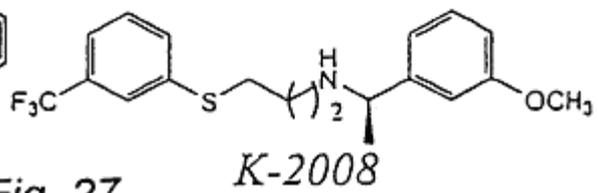
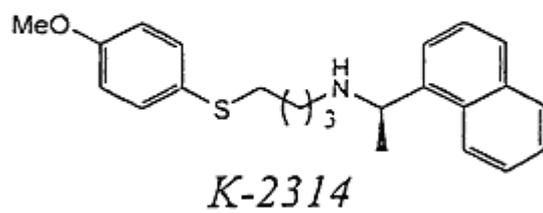
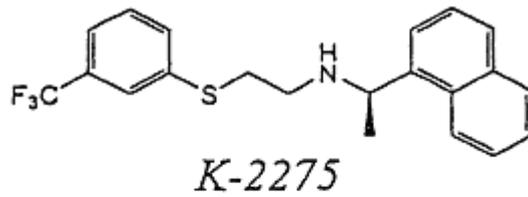
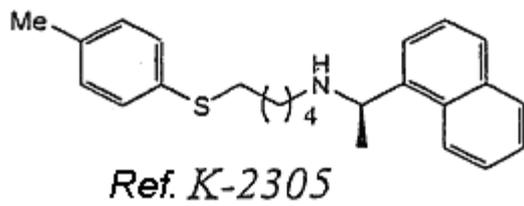
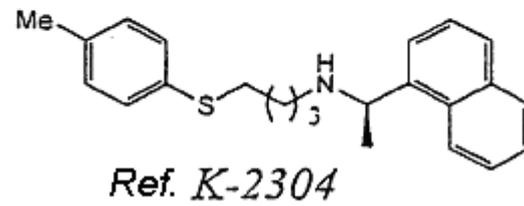
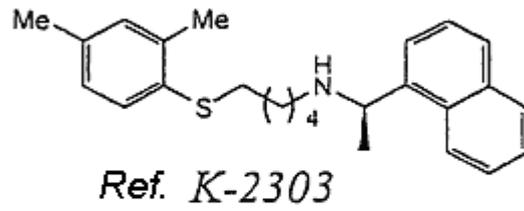
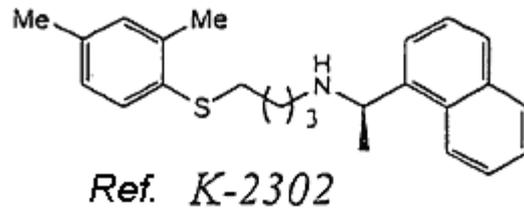
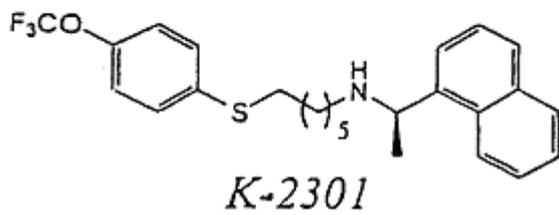
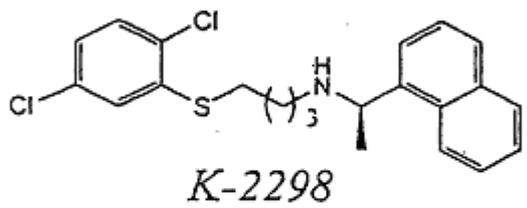
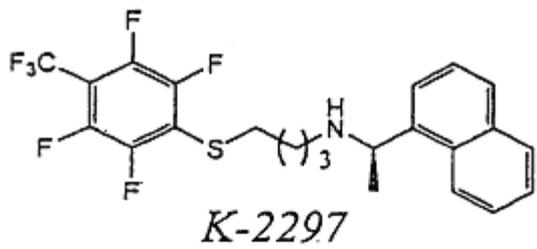
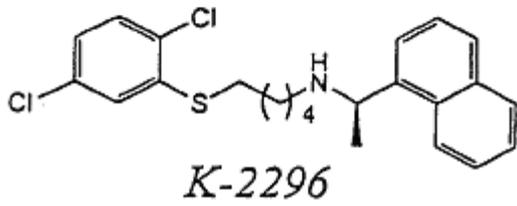
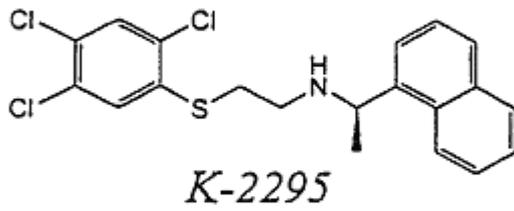
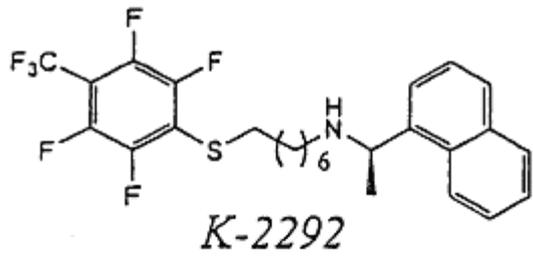
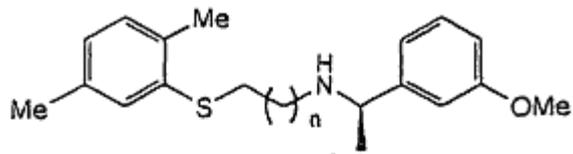


Fig. 25



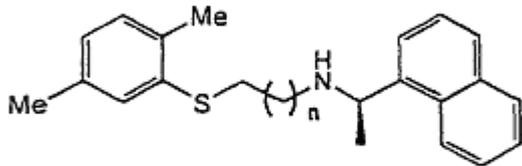


*Fig. 27*



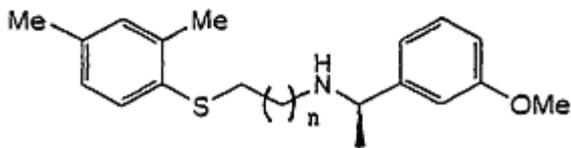
**Compuestos de referencia S1-S7**

S1: n=1    S4: n=4    S7: n=7  
 S2: n=2    S5: n=5  
 S3: n=3    S6: n=6



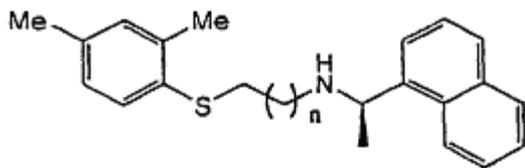
**Compuestos de referencia S8-S16**

S8: n=1    S11: n=4    S14: n=7  
 S9: n=2    S12: n=5    S15: n=9  
 S10: n=3    S13: n=6    S16: n=11



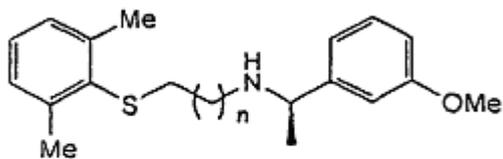
**Compuestos de referencia S17-S23**

S17: n=1    S20: n=4    S23: n=7  
 S18: n=2    S21: n=5  
 S19: n=3    S22: n=6



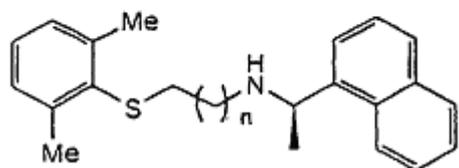
**Compuestos de referencia S24-S28**

S24: n=1    S27: n=6  
 S25: n=2    S28: n=7  
 S26: n=5



**Compuestos de referencia S29-S35**

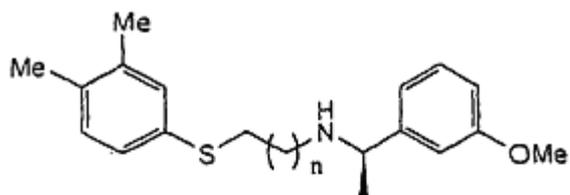
S29: n=1    S32: n=4    S35: n=7  
 S30: n=2    S33: n=5  
 S31: n=3    S34: n=6



**Compuestos de referencia S36-S42**

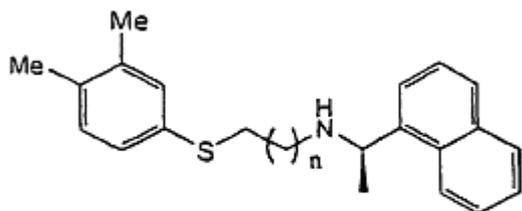
S36: n=1    S39: n=4    S42: n=7  
 S37: n=2    S40: n=5  
 S38: n=3    S41: n=6

Fig. 28



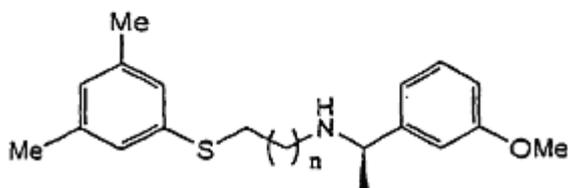
**Compuestos de referencia S43-S49**

S43: n=1    S46: n=4    S49: n=7  
 S44: n=2    S47: n=5  
 S45: n=3    S48: n=6



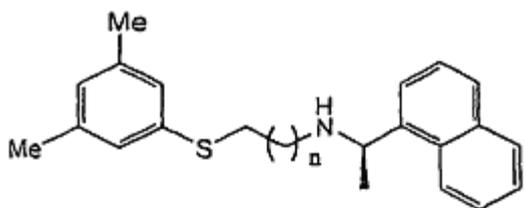
**Compuestos de referencia S50-S56**

S50: n=1    S53: n=4    S56: n=7  
 S51: n=2    S54: n=5  
 S52: n=3    S55: n=6



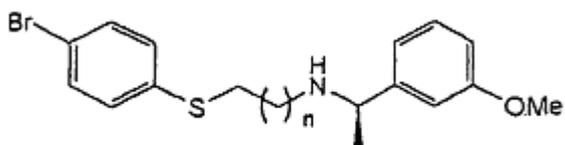
**Compuestos de referencia S57-S63**

S57: n=1    S60: n=4    S63: n=7  
 S58: n=2    S61: n=5  
 S59: n=3    S62: n=6

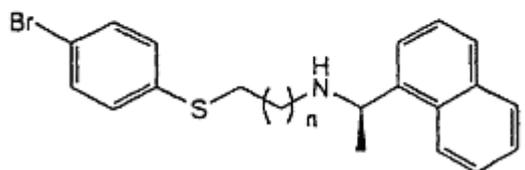


**Compuestos de referencia S64-S70**

S64: n=1    S67: n=4    S70: n=7  
 S65: n=2    S68: n=5  
 S66: n=3    S69: n=6



S71: n=1    S74: n=4    S77: n=7  
 S72: n=2    S75: n=5  
 S73: n=3    S76: n=6



S78: n=1    S81: n=4    S84: n=7  
 S79: n=2    S82: n=5  
 S80: n=3    S83: n=6

Fig. 29

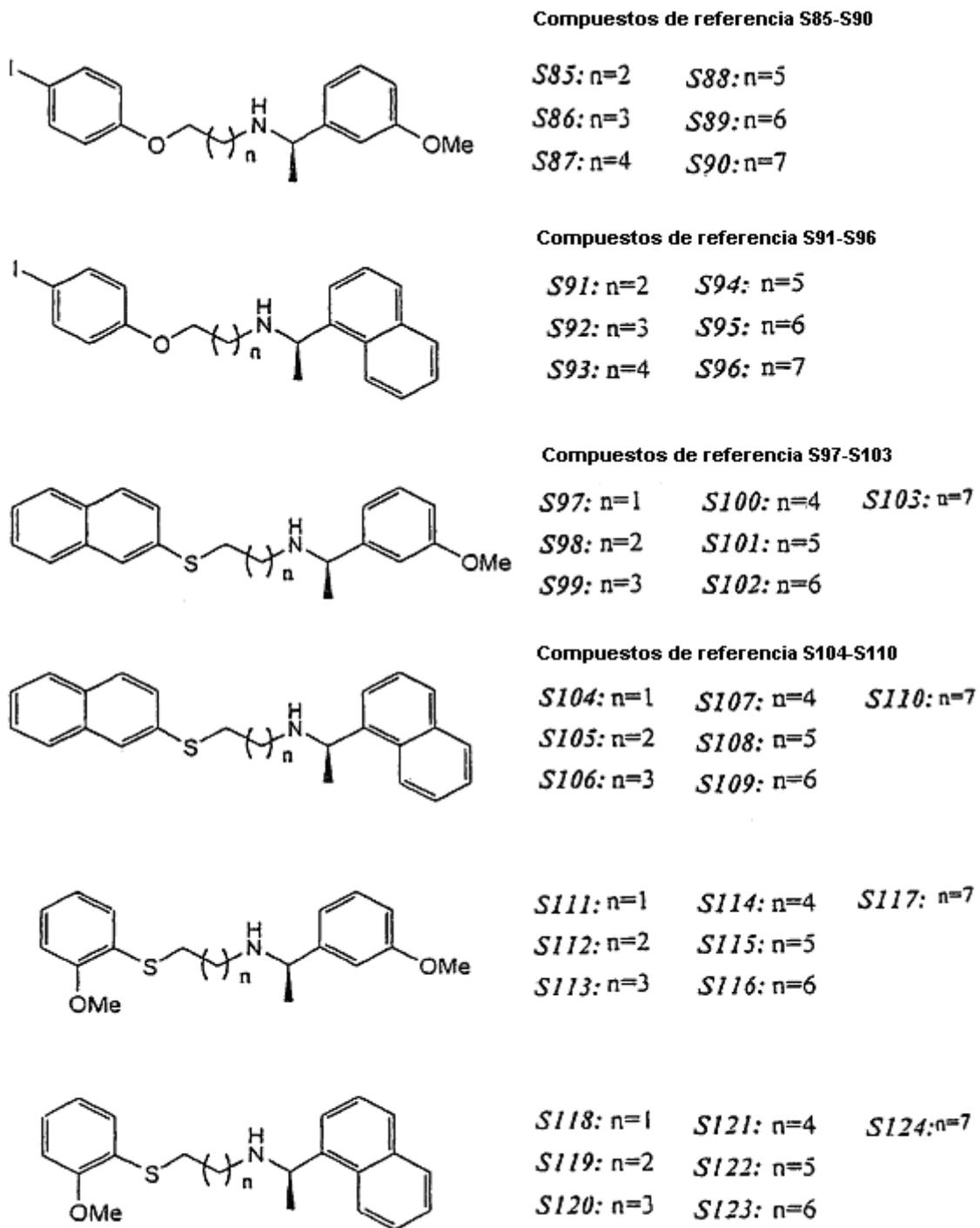
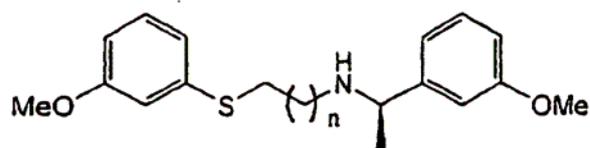
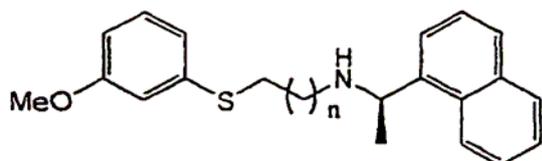


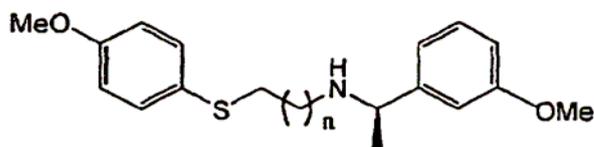
Fig. 30



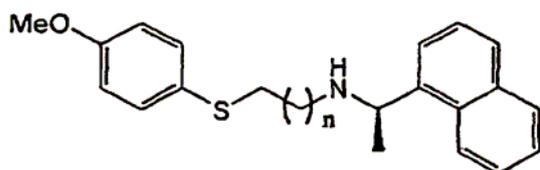
*S125*: n=1    *S128*: n=4    *S131*: n=7  
*S126*: n=2    *S129*: n=5  
*S127*: n=3    *S130*: n=6



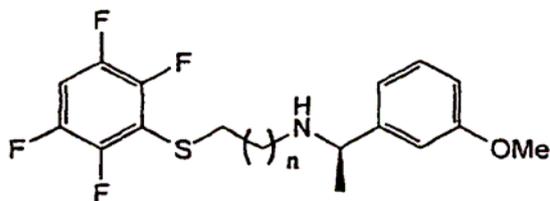
*S132*: n=1    *S135*: n=4    *S138*: n=7  
*S133*: n=2    *S136*: n=5  
*S134*: n=3    *S137*: n=6



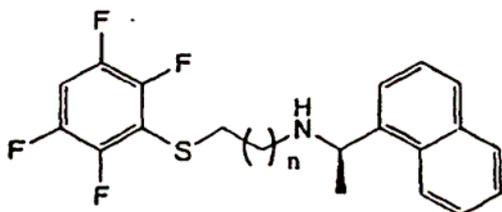
*S139*: n=1    *S142*: n=4    *S145*: n=7  
*S140*: n=2    *S143*: n=5  
*S141*: n=3    *S144*: n=6



*S146*: n=1    *S149*: n=4    *S152*: n=7  
*S147*: n=2    *S150*: n=5  
*S148*: n=3    *S151*: n=6



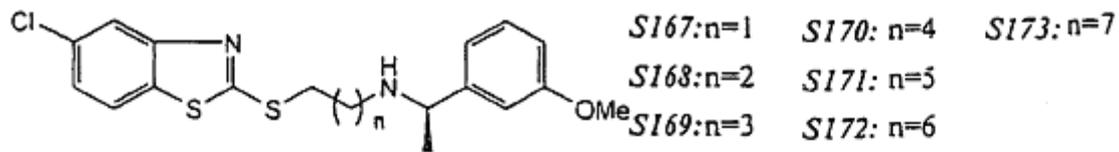
*S153*: n=1    *S156*: n=4    *S159*: n=7  
*S154*: n=2    *S157*: n=5  
*S155*: n=3    *S158*: n=6



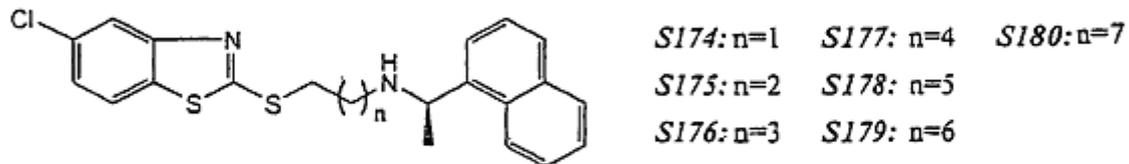
*S160*: n=1    *S163*: n=4    *S166*: n=7  
*S161*: n=2    *S164*: n=5  
*S162*: n=3    *S165*: n=6

Fig. 31

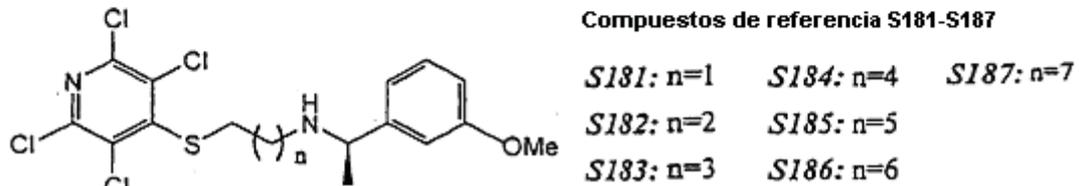
**Compuestos de referencia S167-S173**



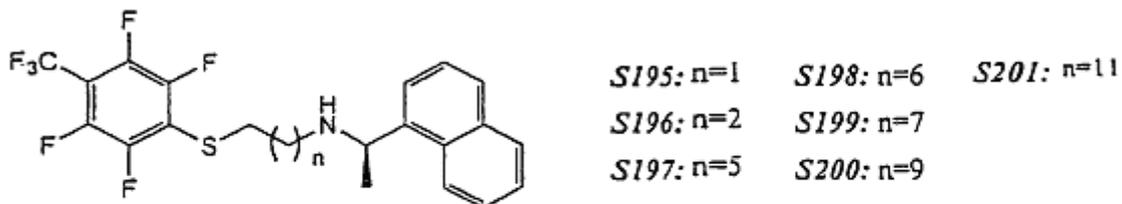
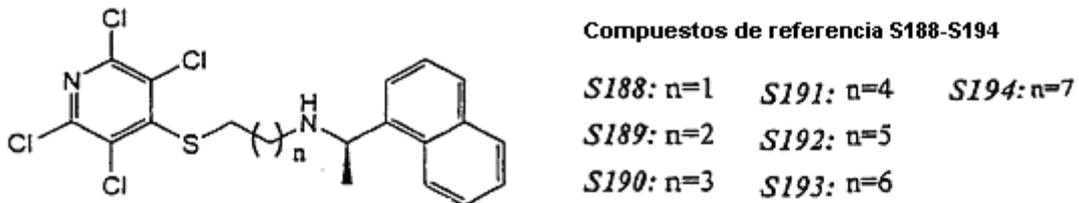
**Compuestos de referencia S174-S180**



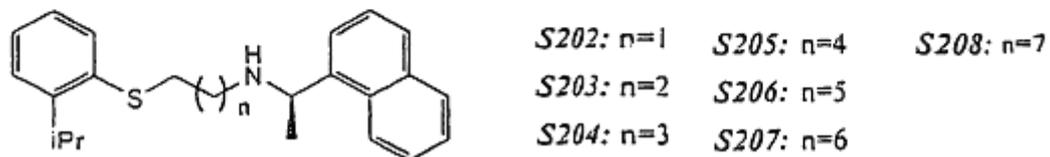
**Compuestos de referencia S181-S187**



**Compuestos de referencia S188-S194**



**Compuestos de referencia S202-S208**



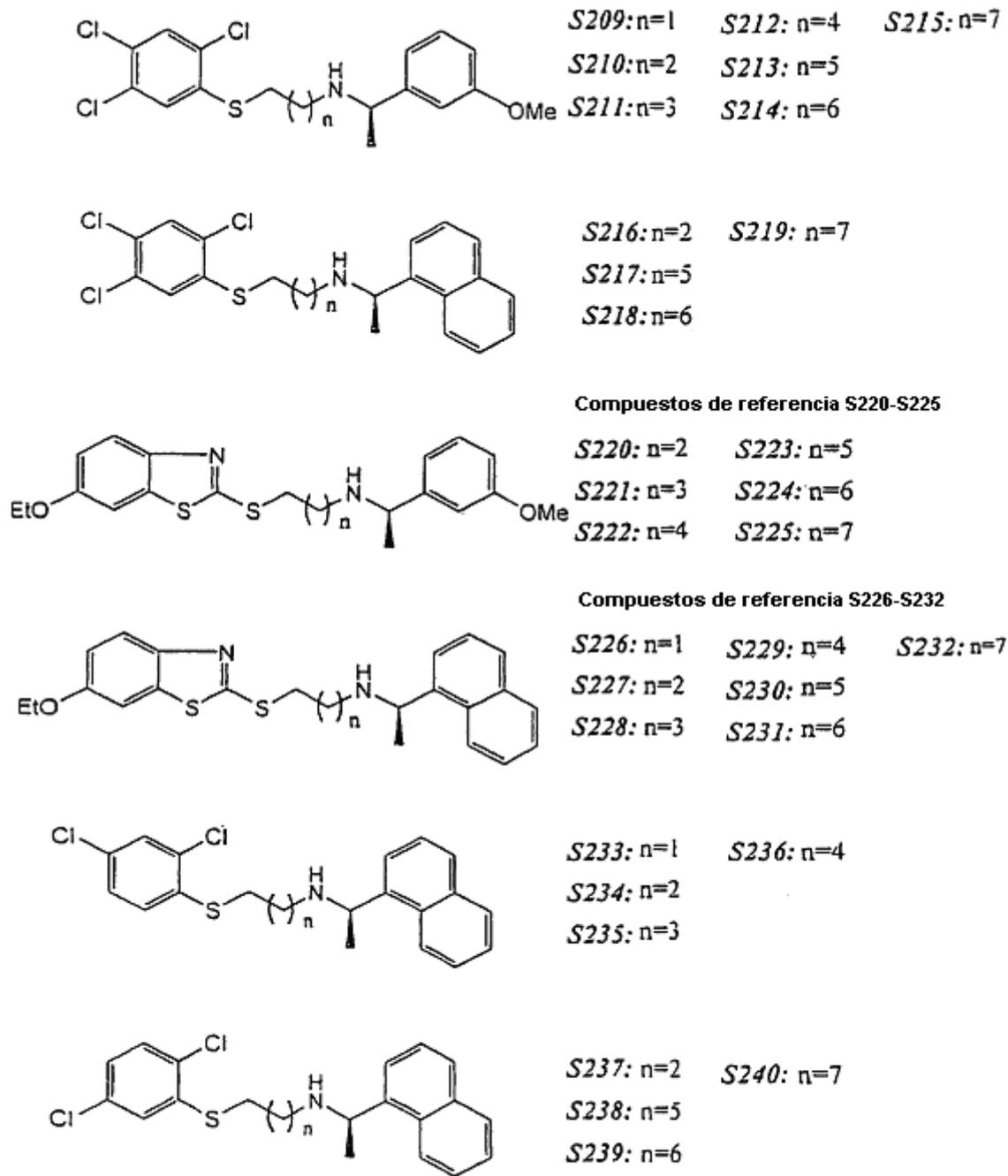
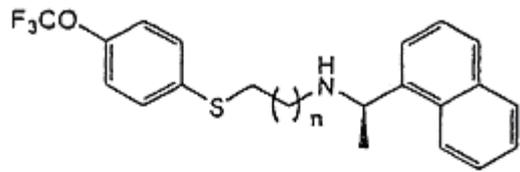


Fig. 33



*S241*: n=1    *S244*: n=7

*S242*: n=2

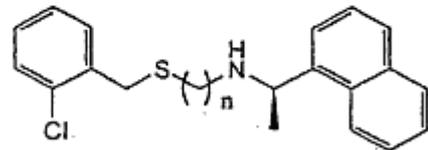
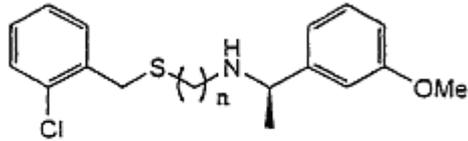
*S243*: n=6

**Compuestos de referencia S245-S248**

*S245*: n=2    *S248*: n=6

*S246*: n=3

*S247*: n=5



**Compuestos de referencia S249-S250**

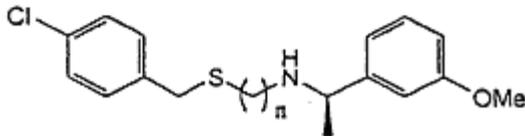
*S249*: n=2

*S250*: n=3

**Compuestos de referencia S251-S252**

*S251*: n=2

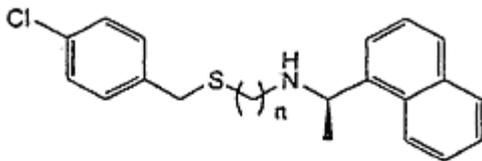
*S252*: n=3



**Compuestos de referencia S253-S254**

*S253*: n=2

*S254*: n=3

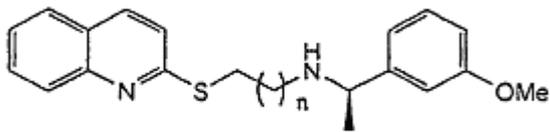


**Compuestos de referencia S255-S257**

*S255*: n=3

*S256*: n=4

*S257*: n=5



**Compuestos de referencia S258-S260**

*S258*: n=3

*S259*: n=4

*S260*: n=5

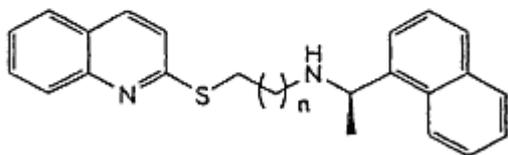
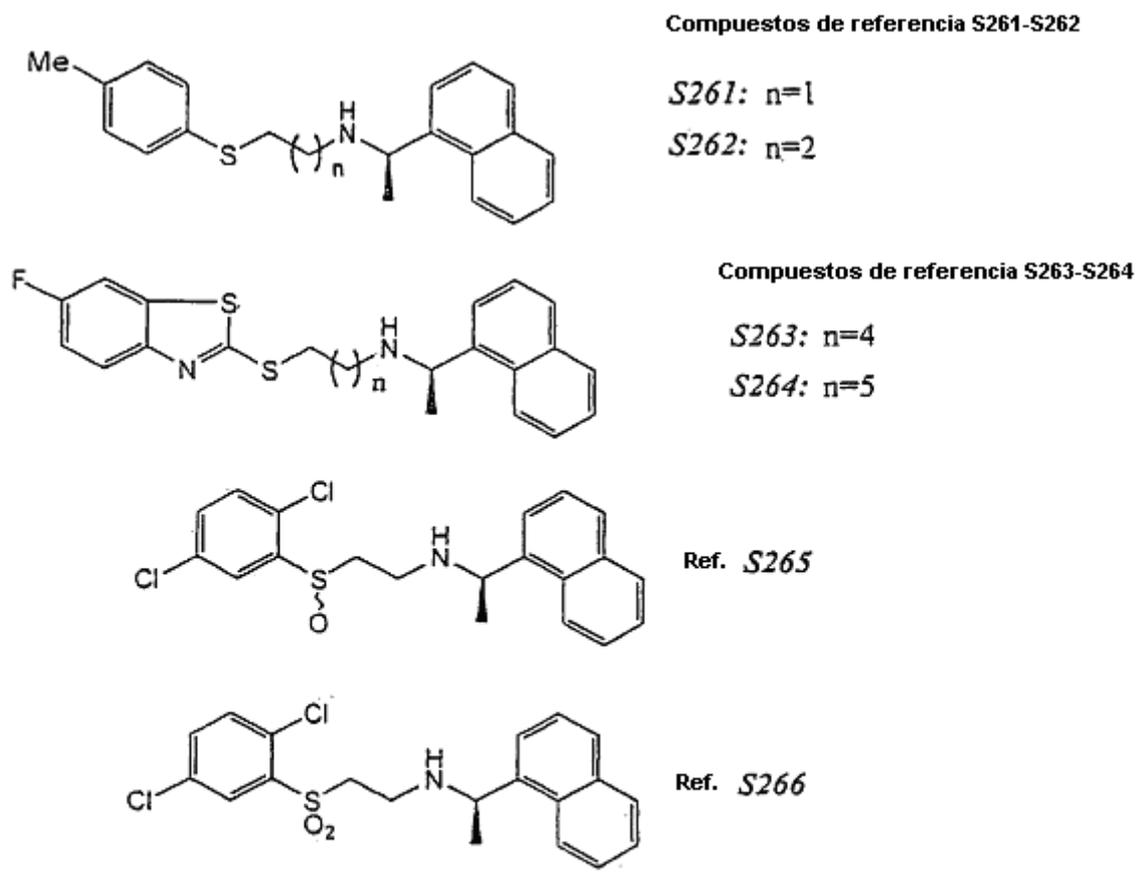


Fig. 34



*Fig. 35*

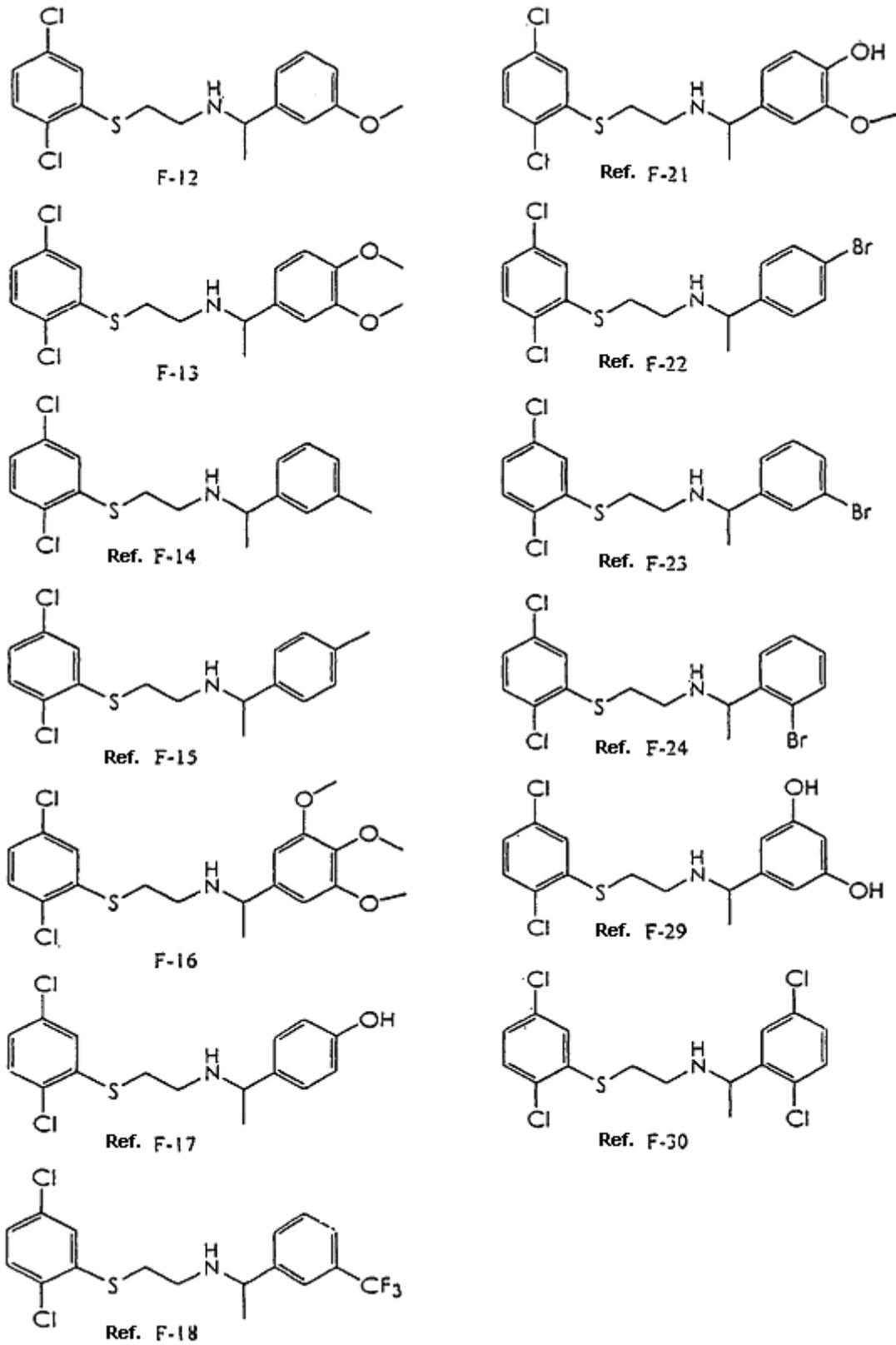


Fig. 36

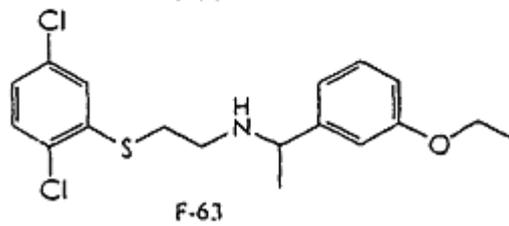
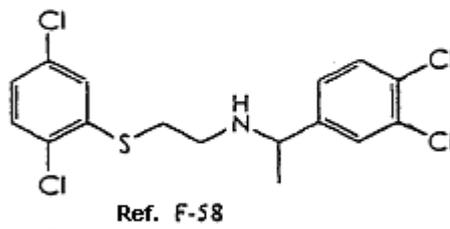
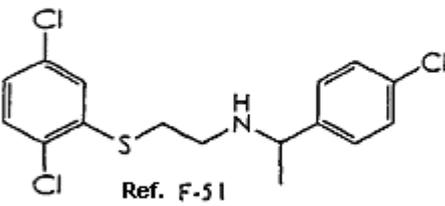
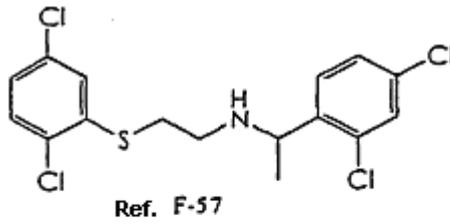
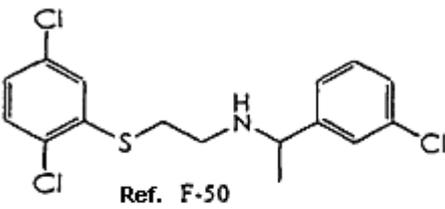
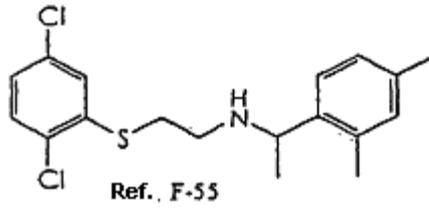
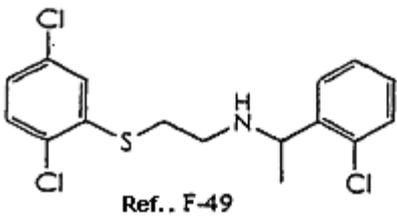
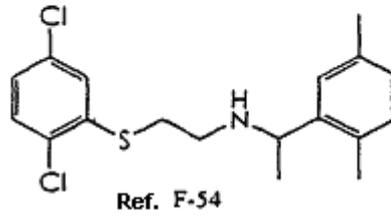
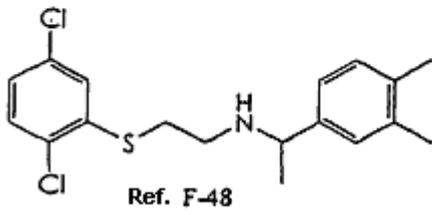
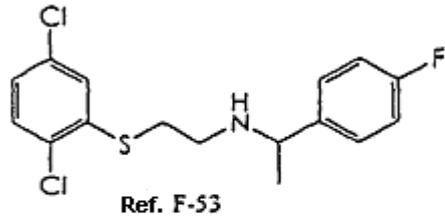
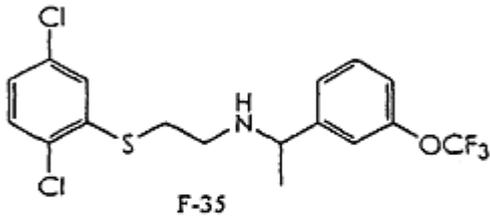
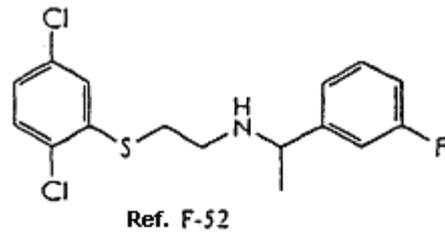
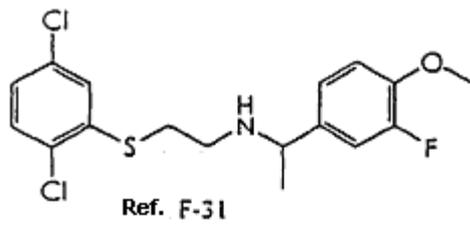


Fig. 37

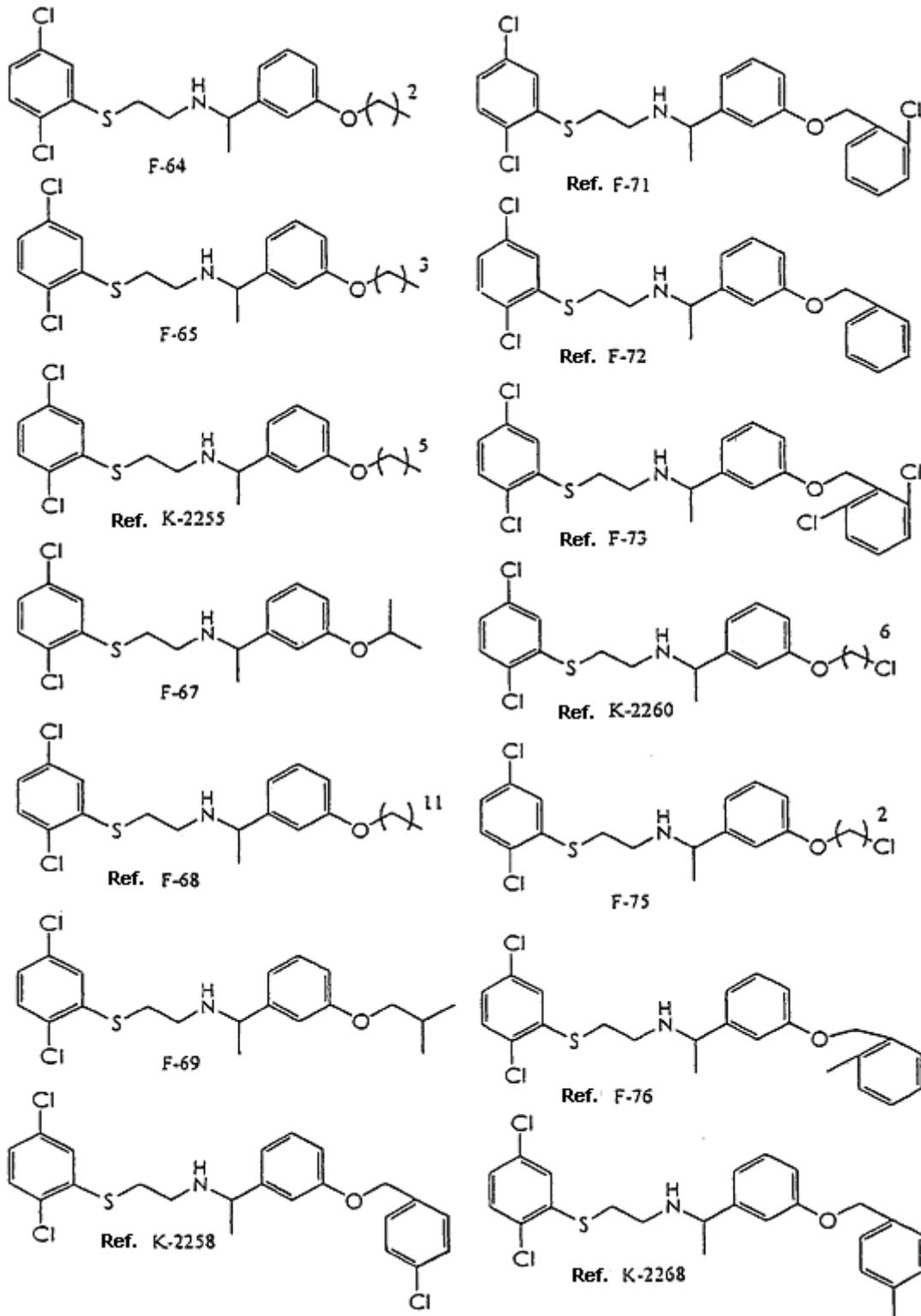


Fig. 38

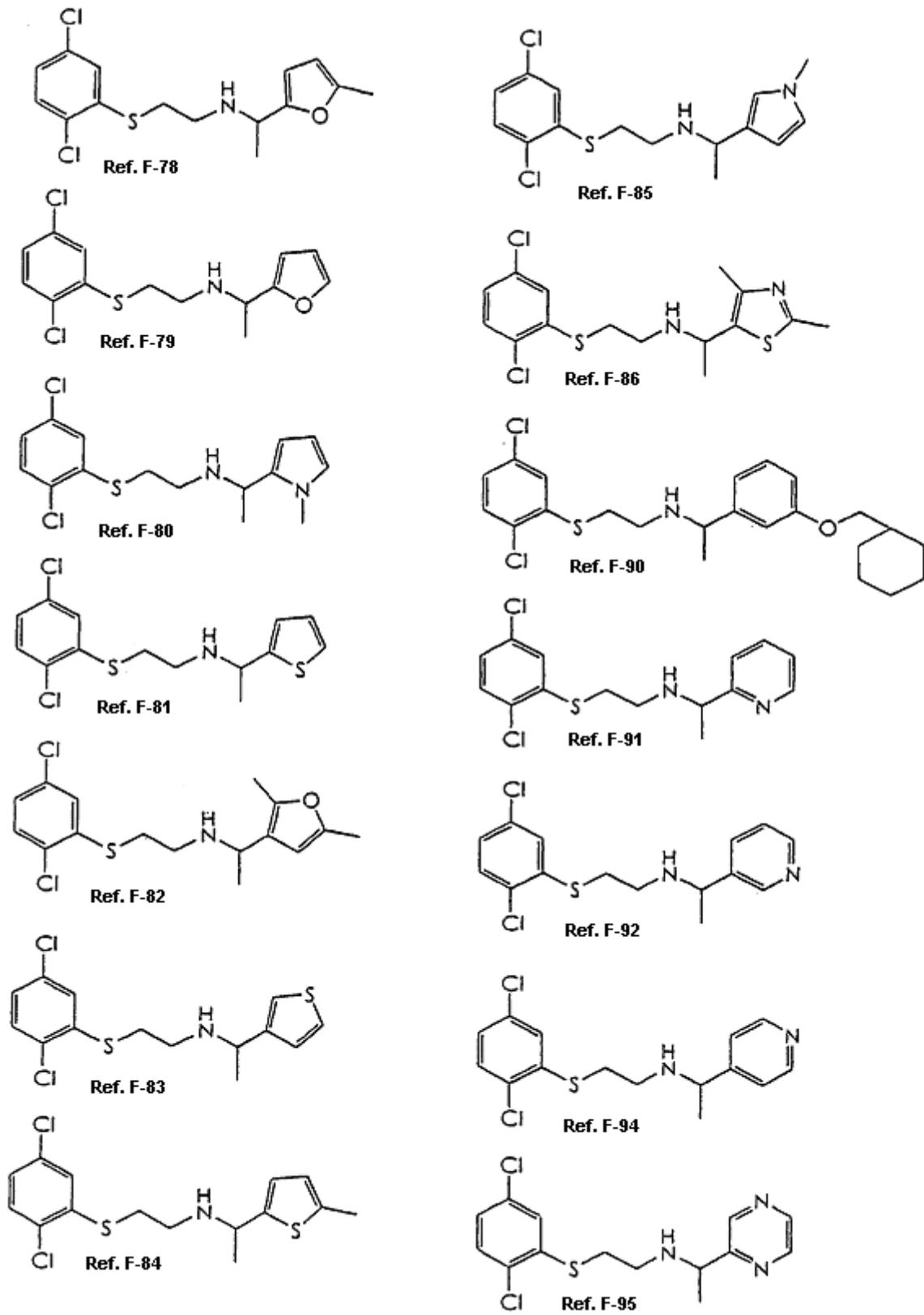


Fig. 39

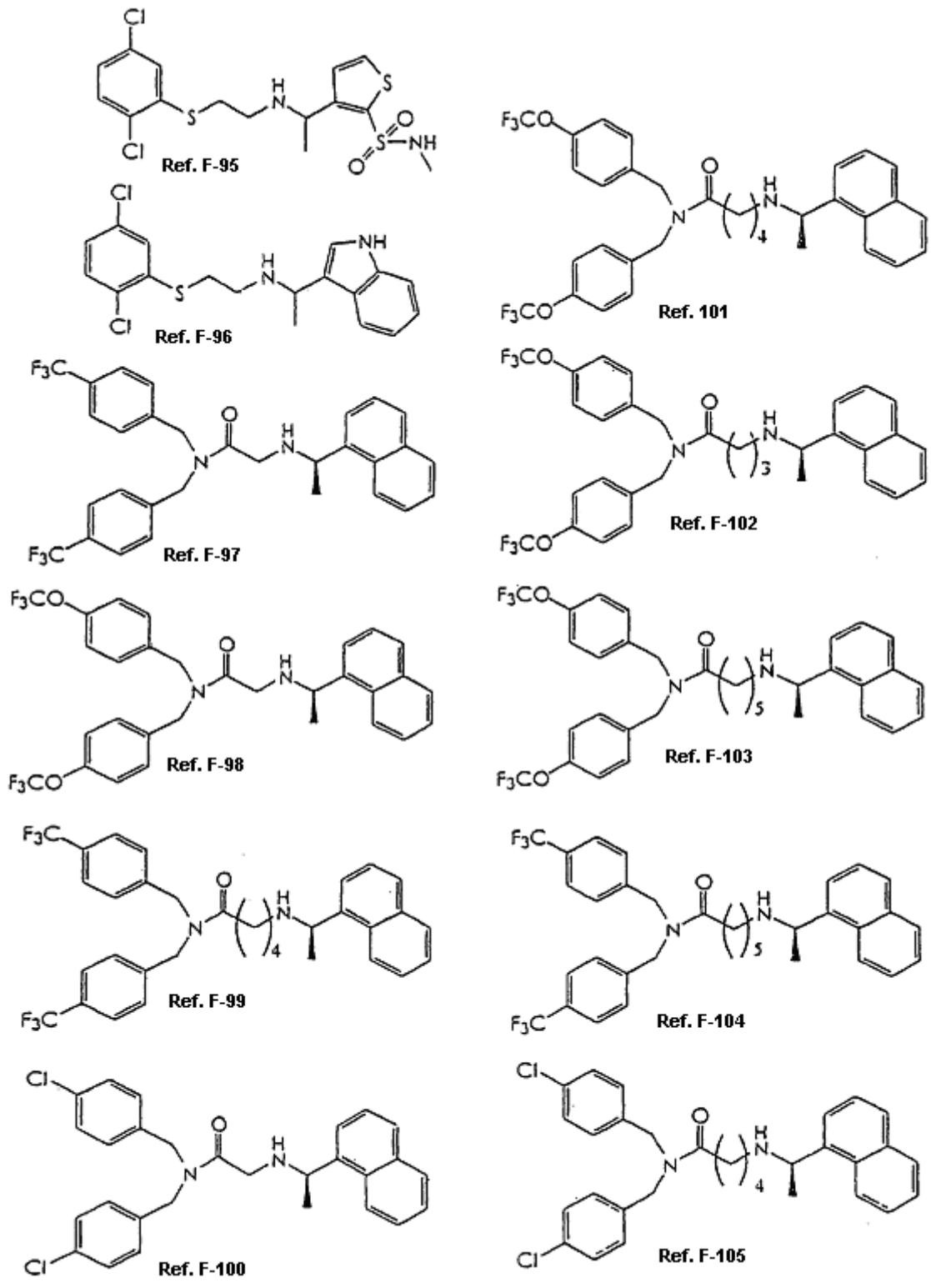


Fig. 40

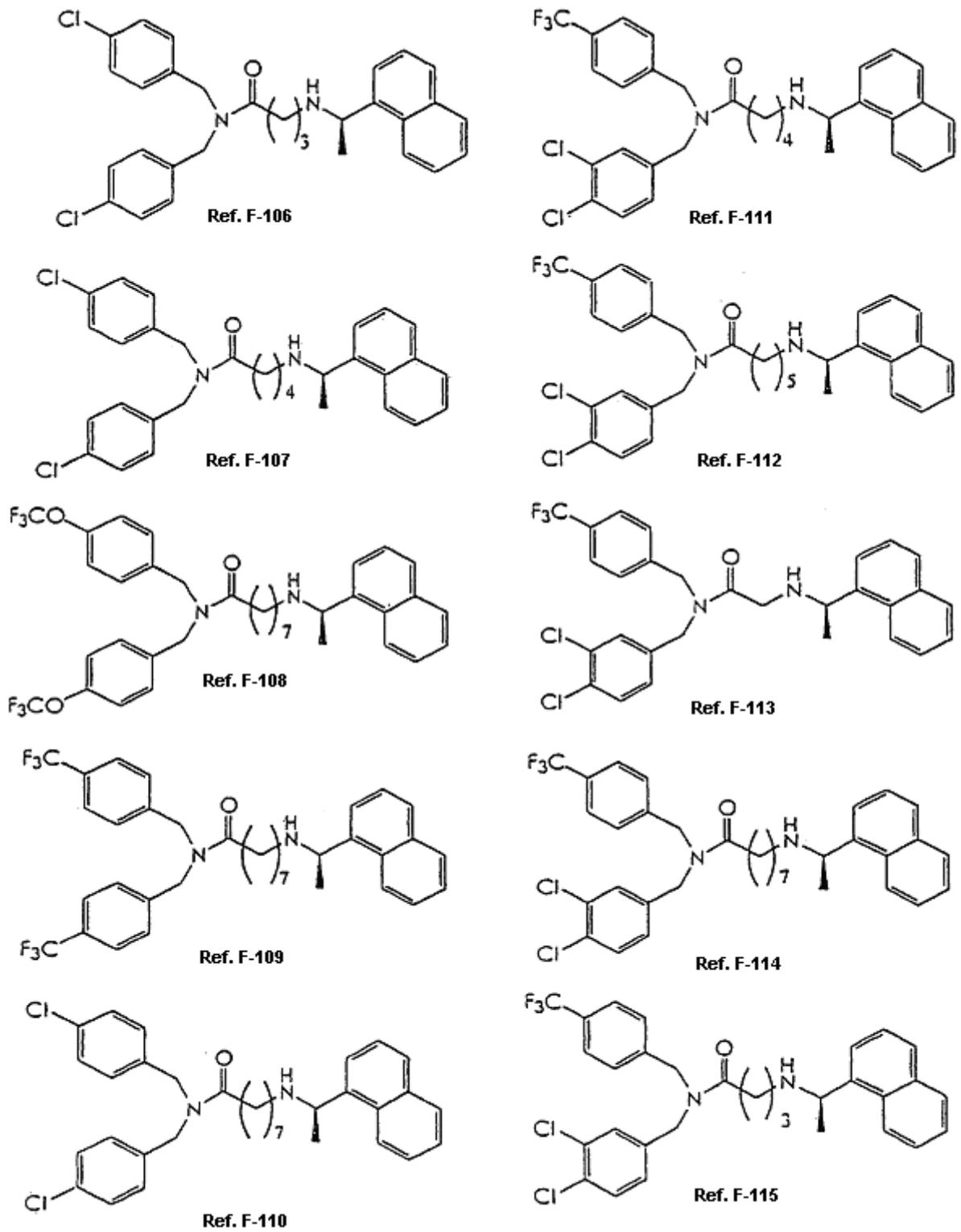


Fig. 41

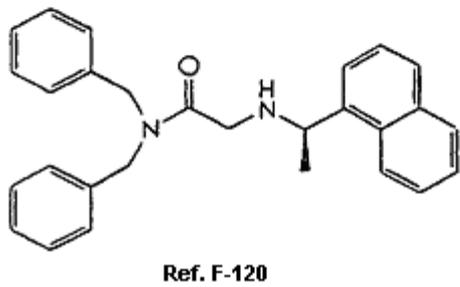
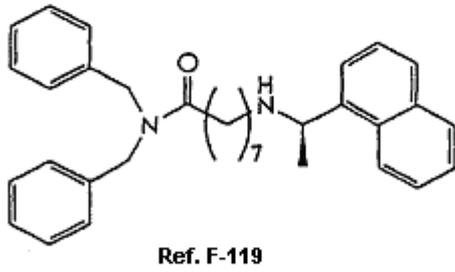
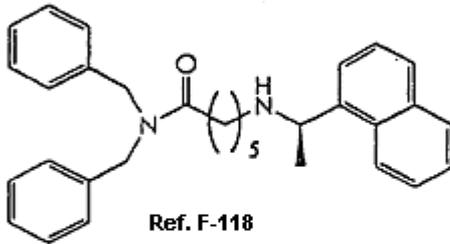
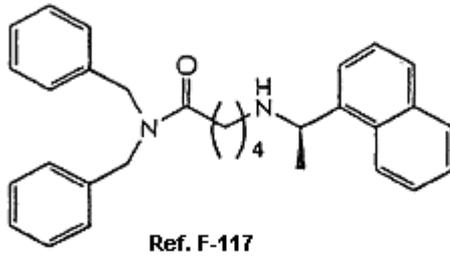
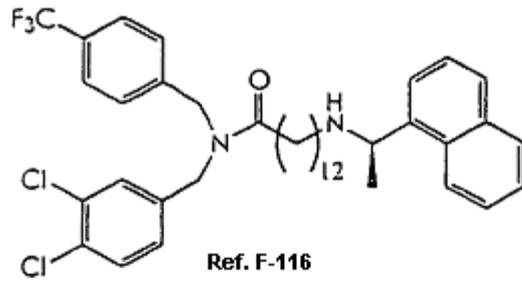
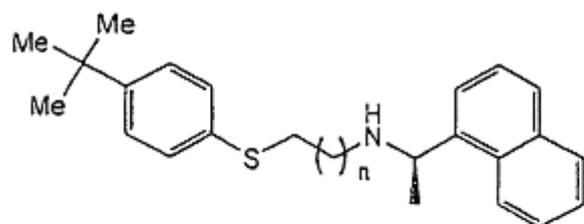


Fig. 42



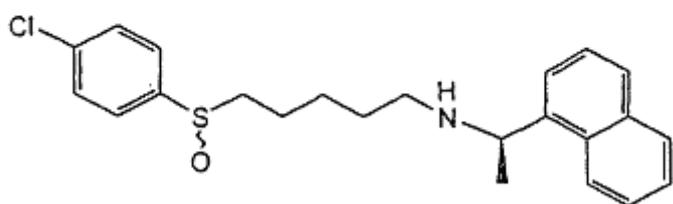
Compuestos de referencia S267-S-273

S267: n=1    S271: n=5

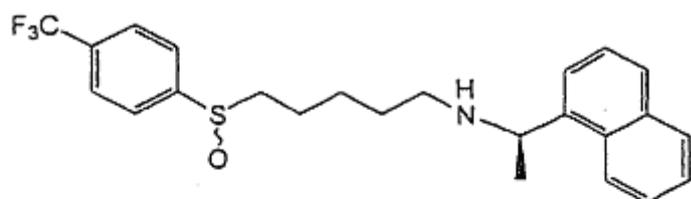
S268: n=2    S272: n=6

S269: n=3    S273: n=7

S270: n=4



Ref. S274



Ref. S275

Fig. 43

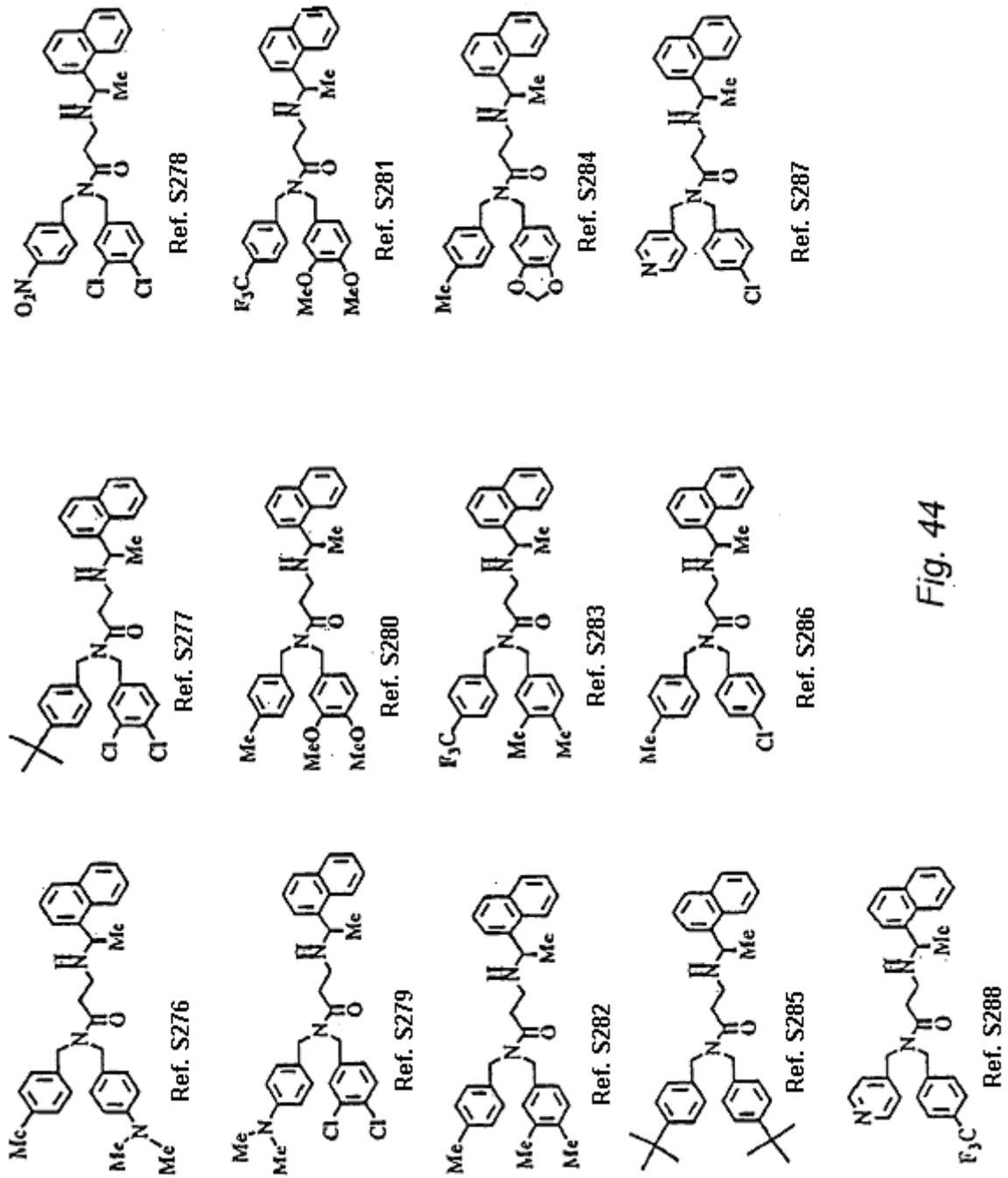
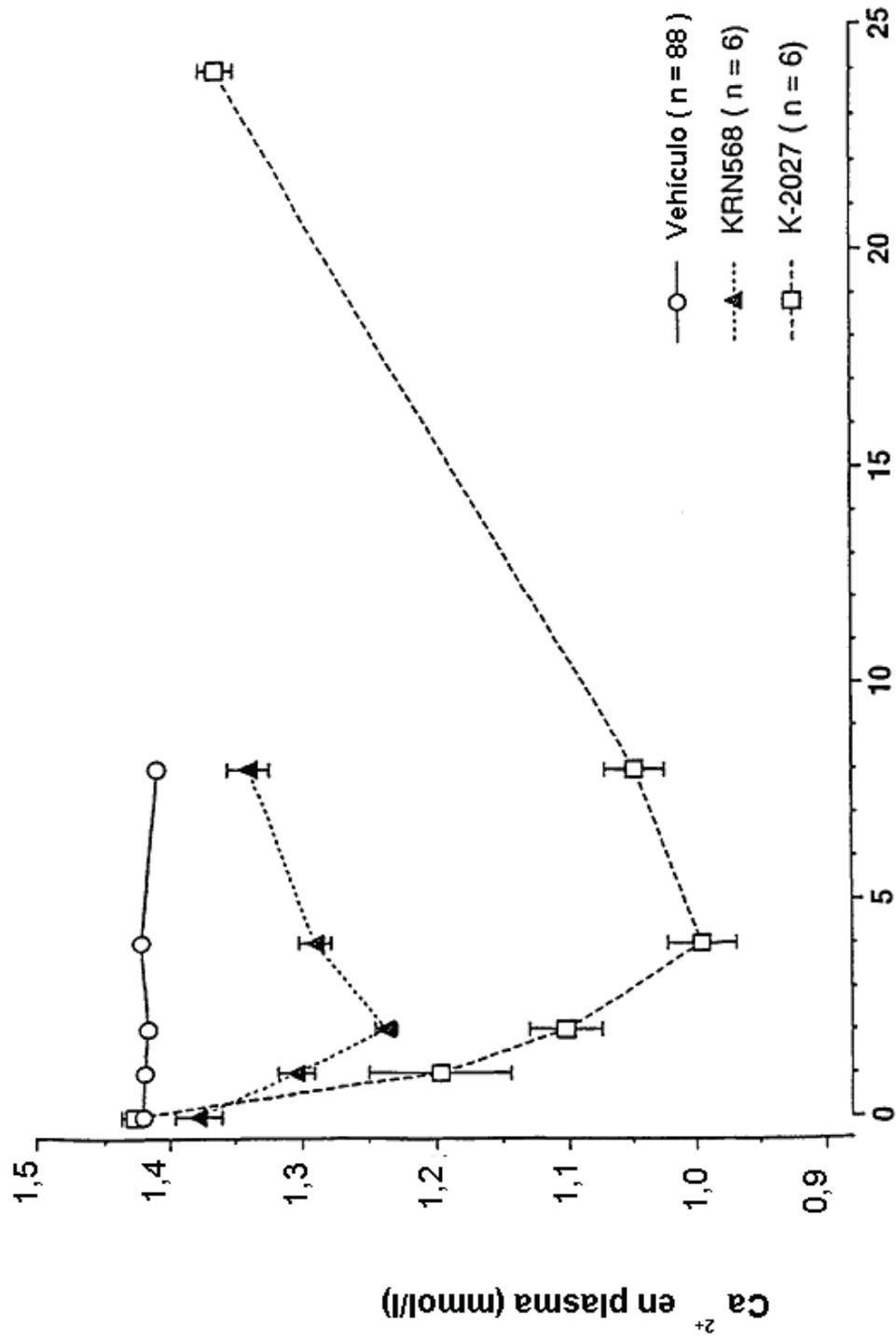


Fig. 44





Tiempo (h)

Fig. 46

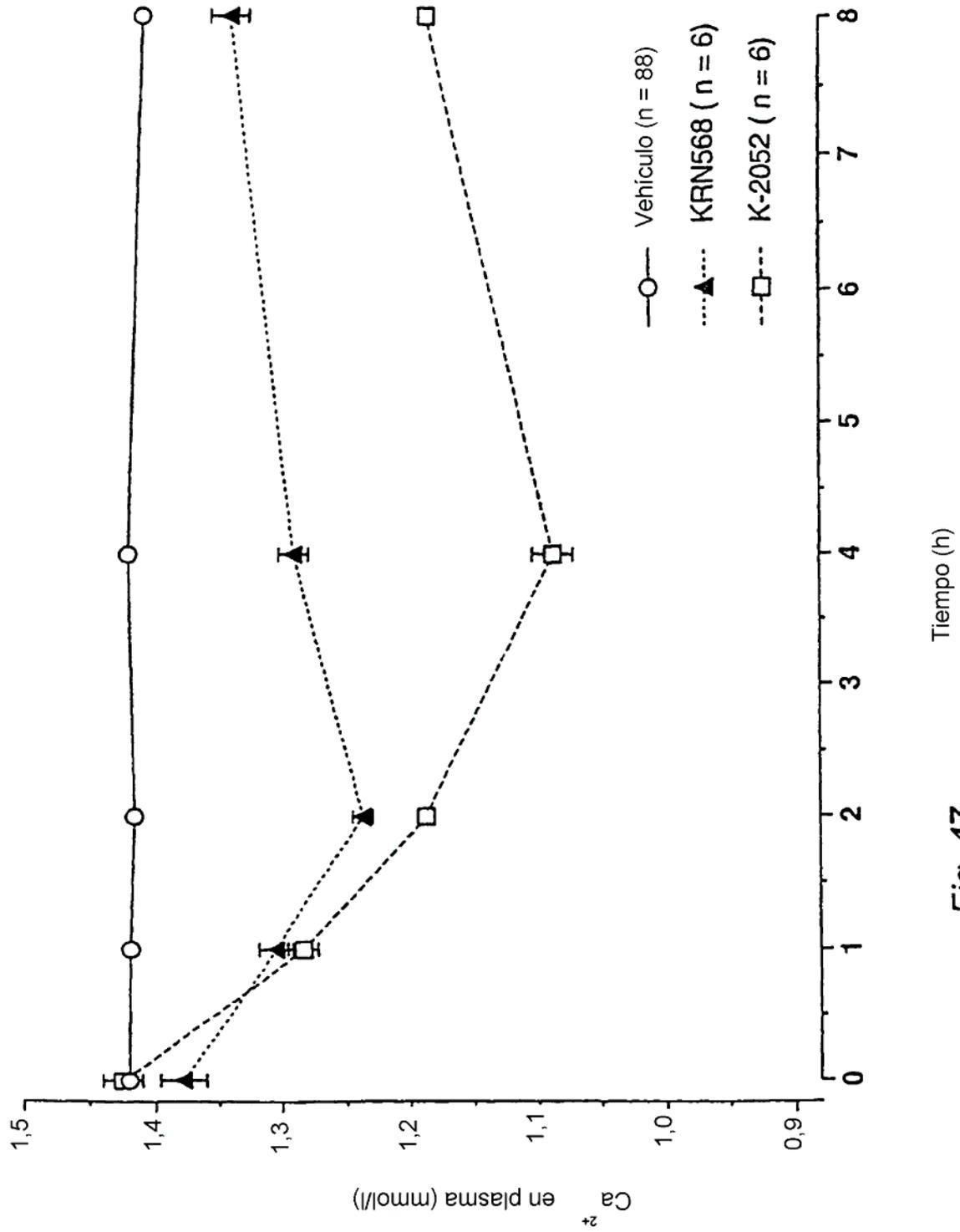


Fig. 47

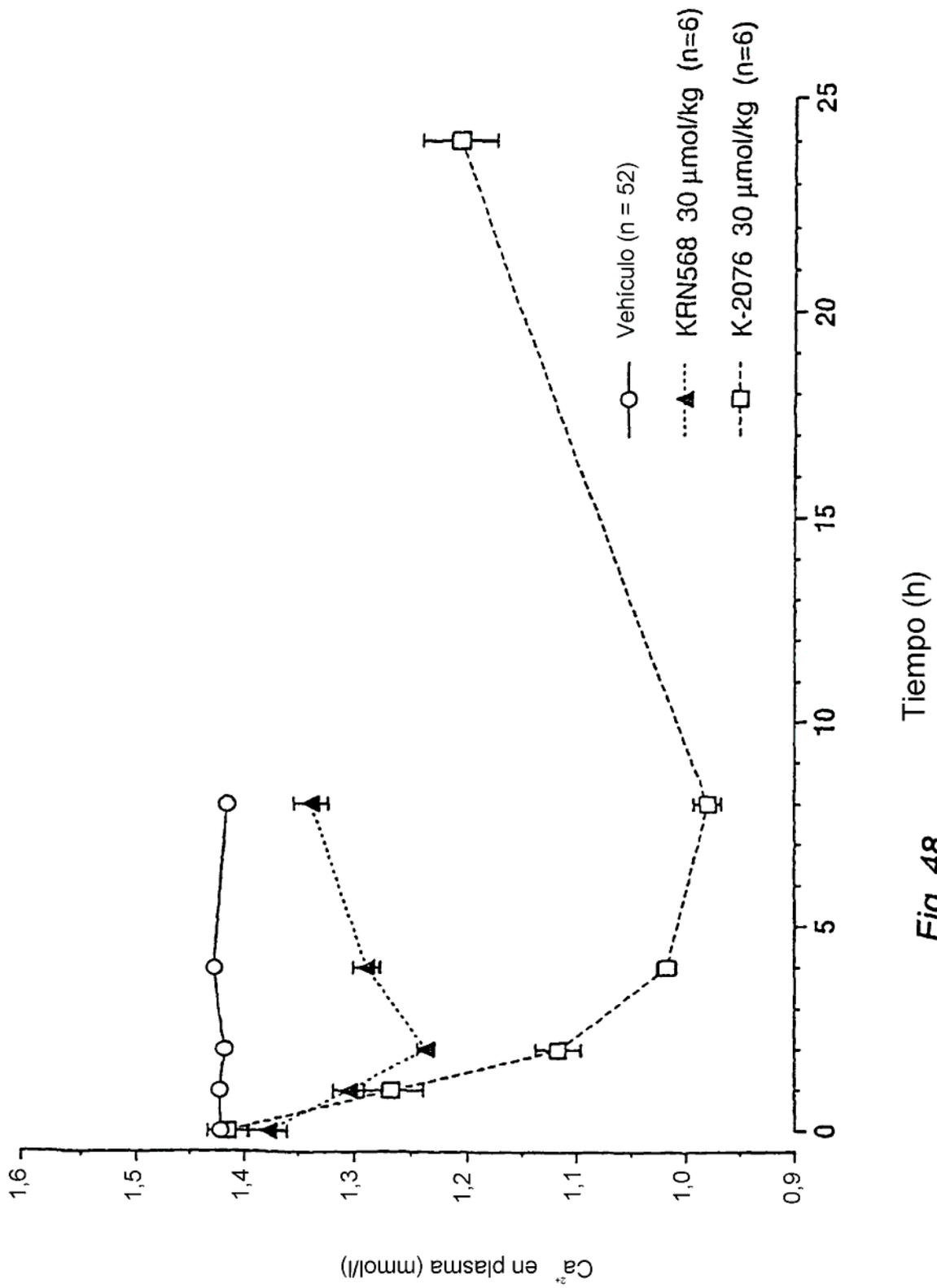


Fig. 48

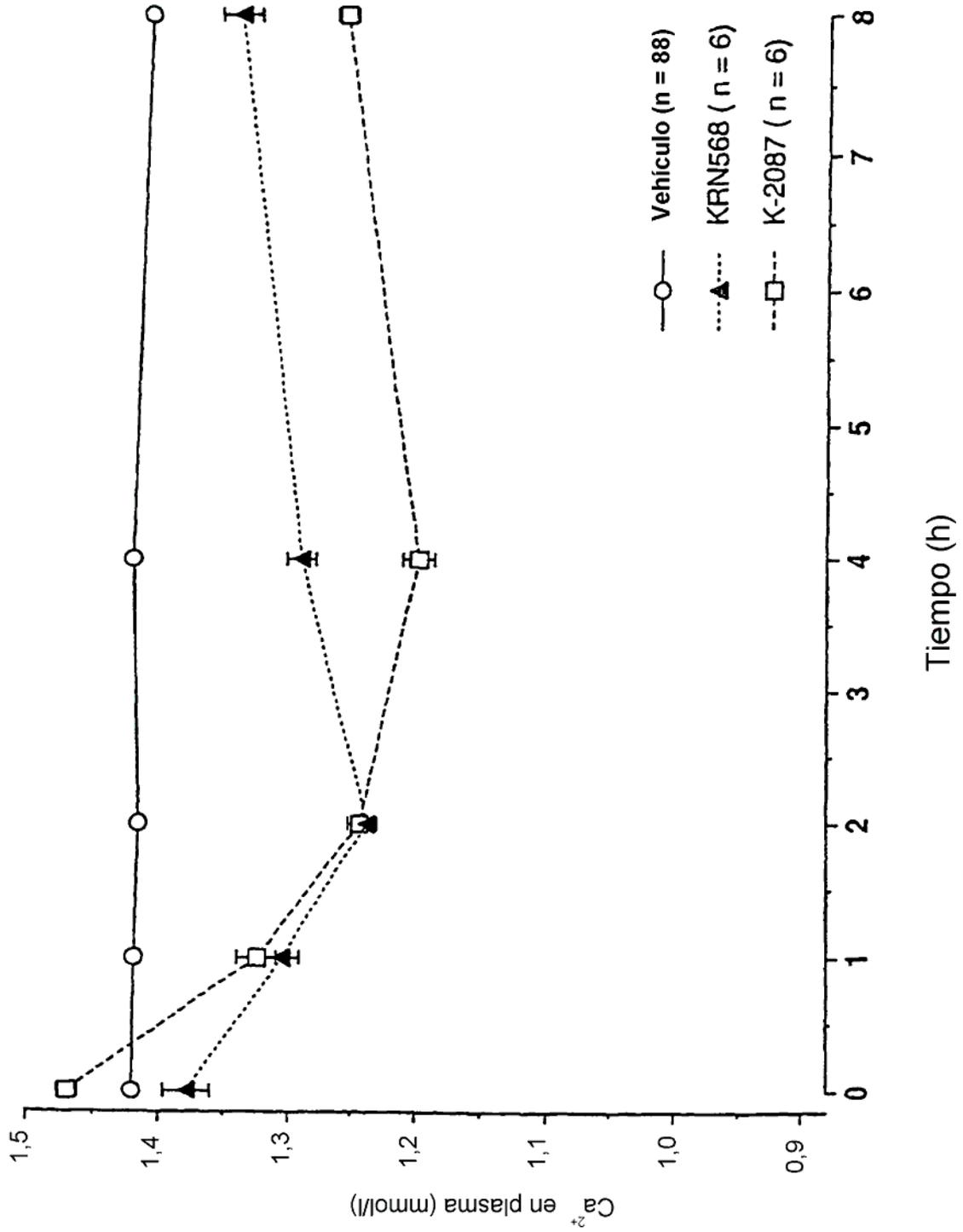


Fig. 49

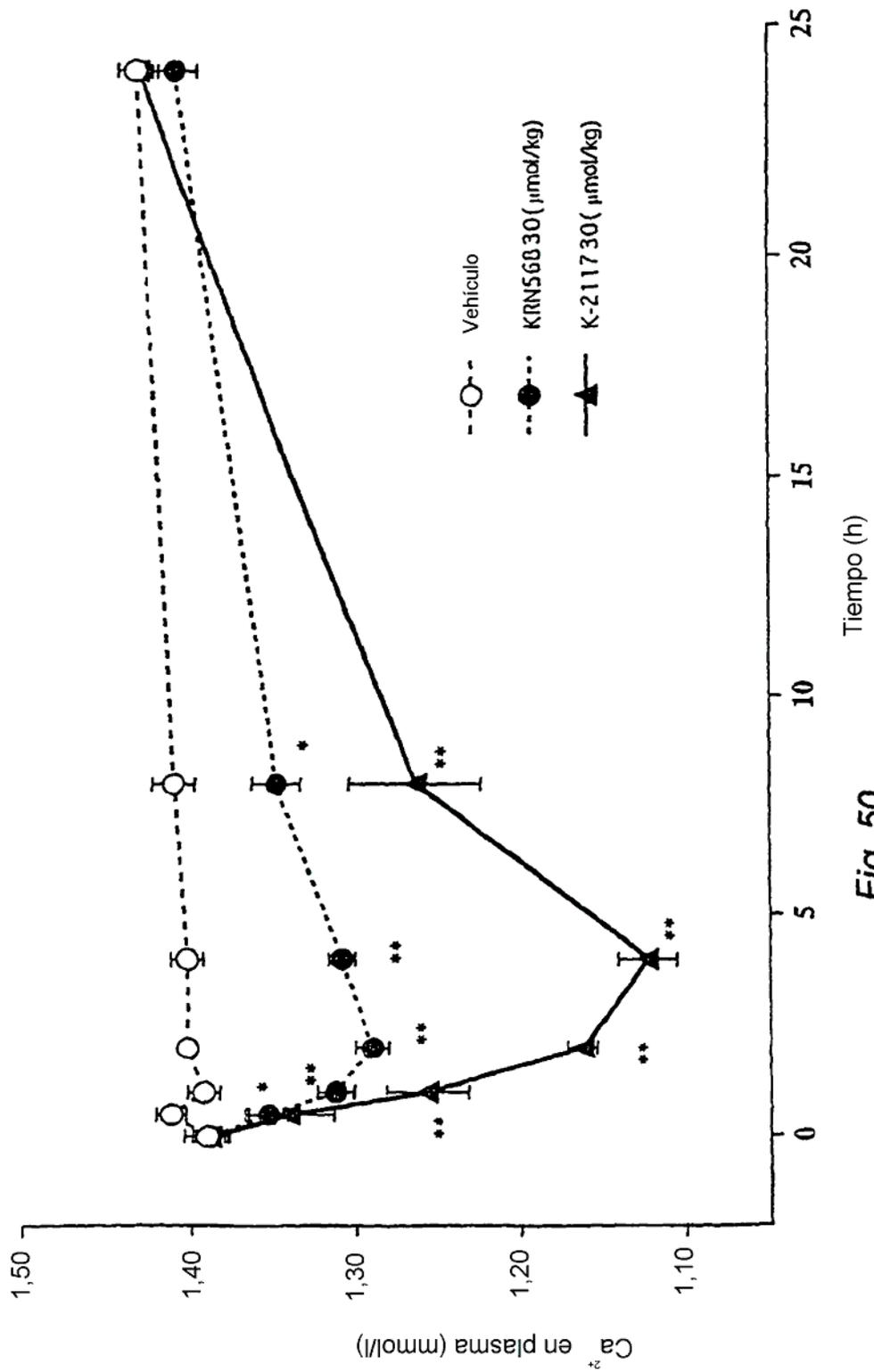


Fig. 50

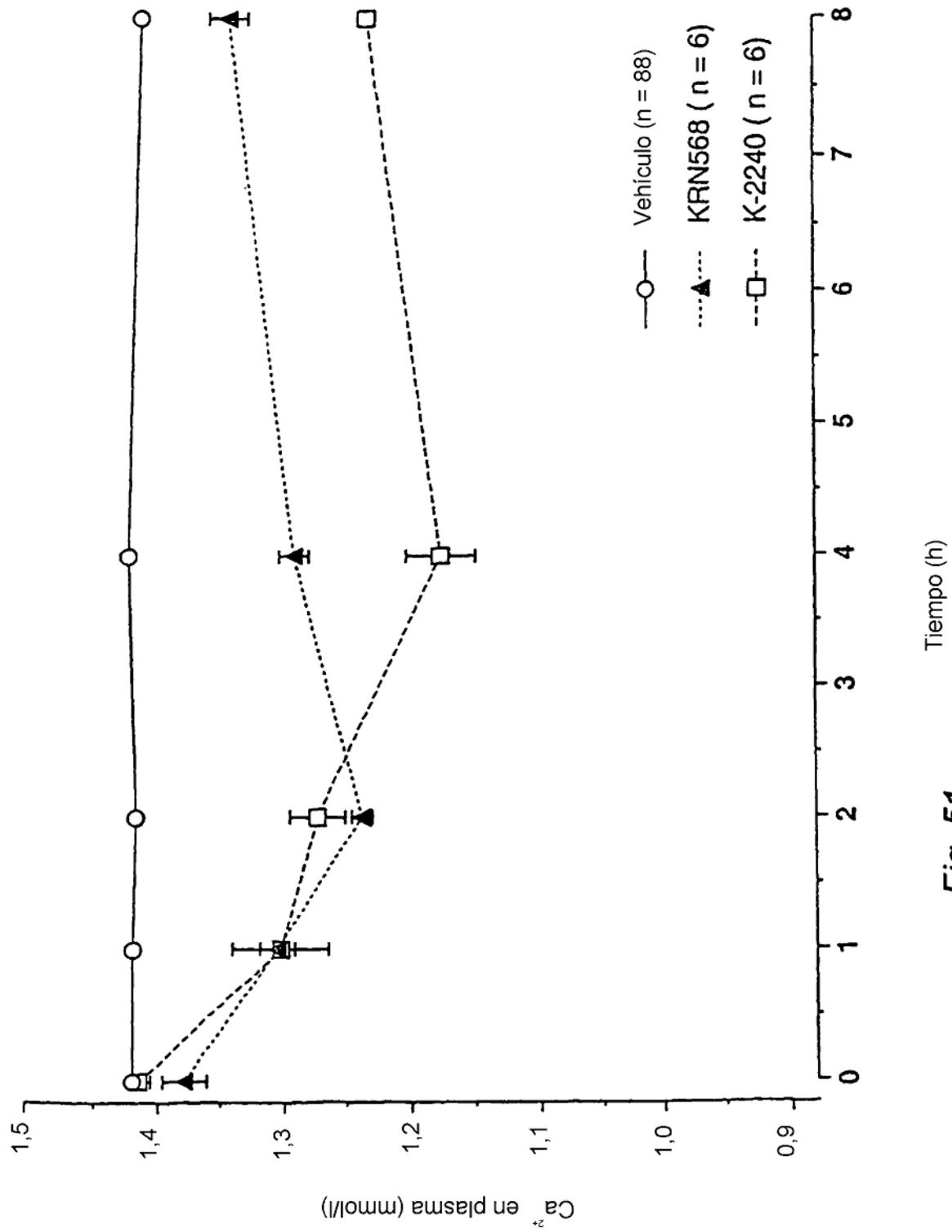


Fig. 51

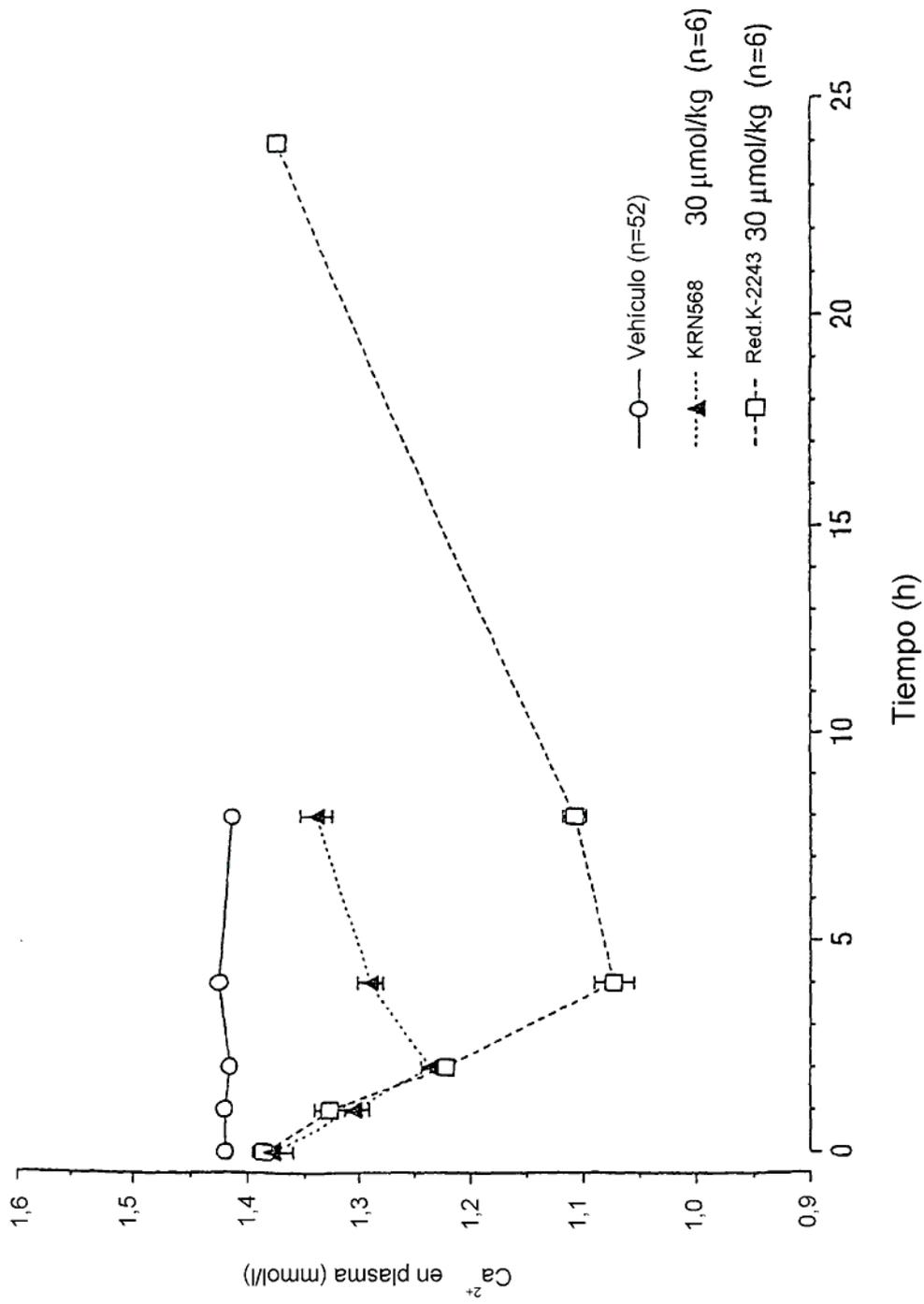


Fig. 52

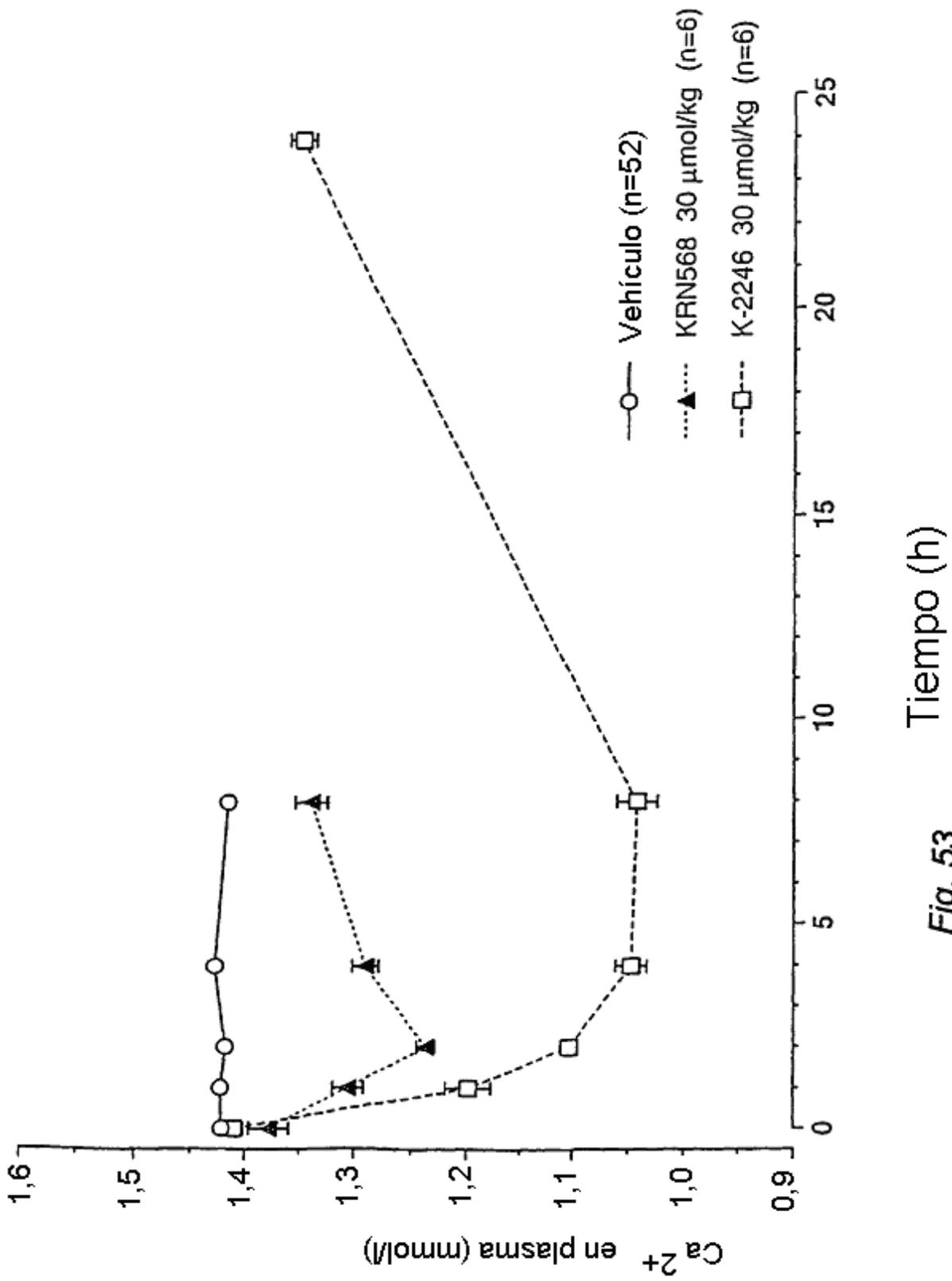


Fig. 53

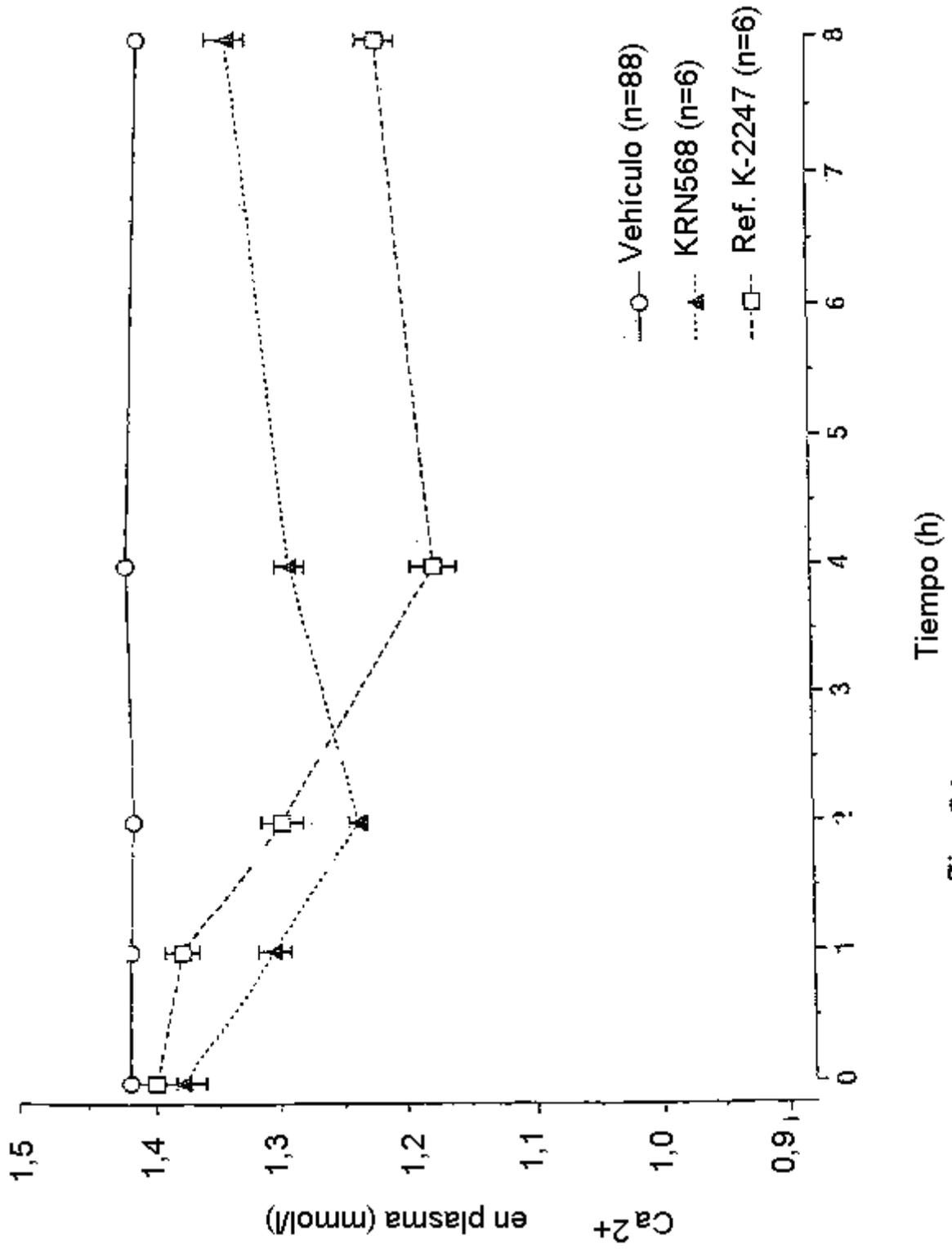


Fig. 54

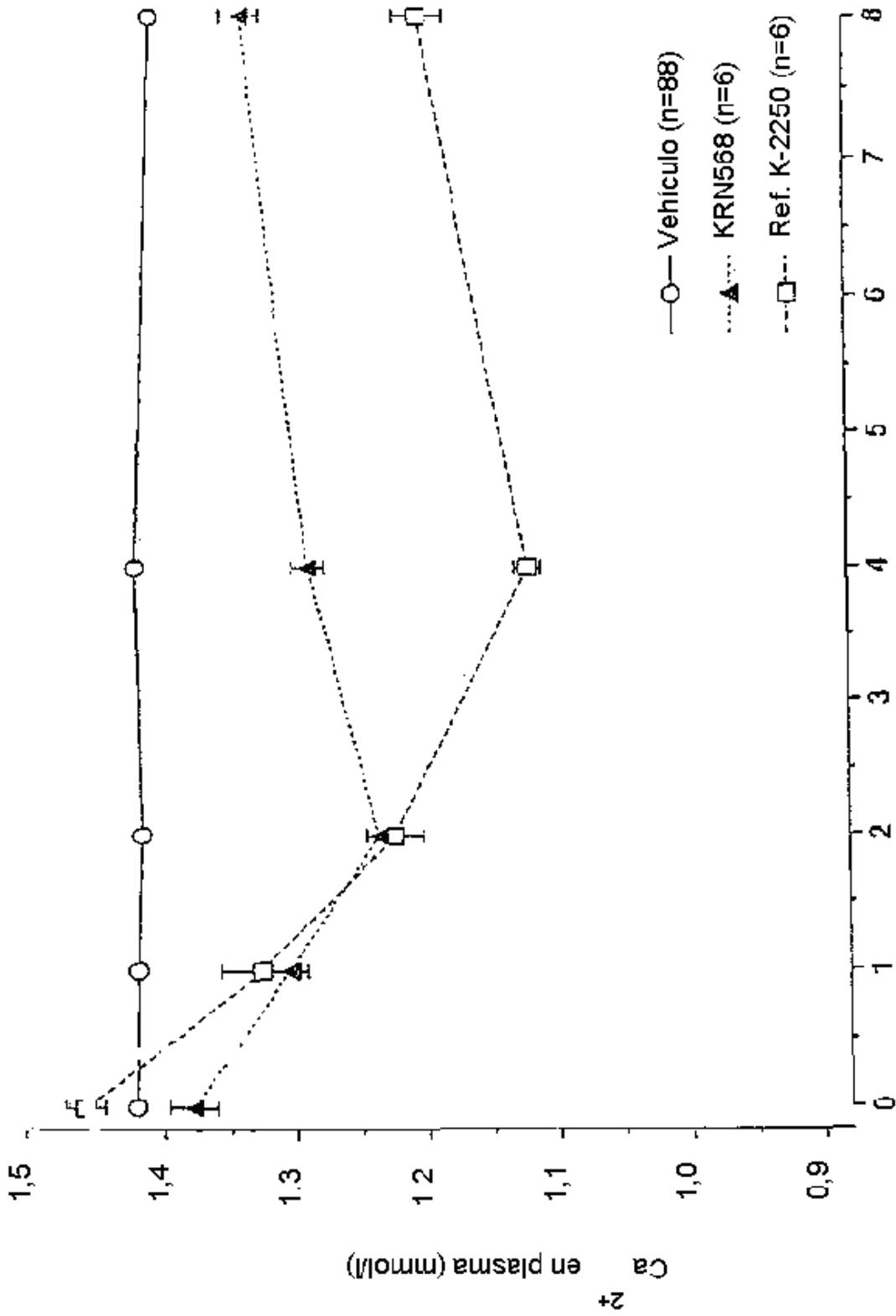


Fig. 55 Tiempo (h)

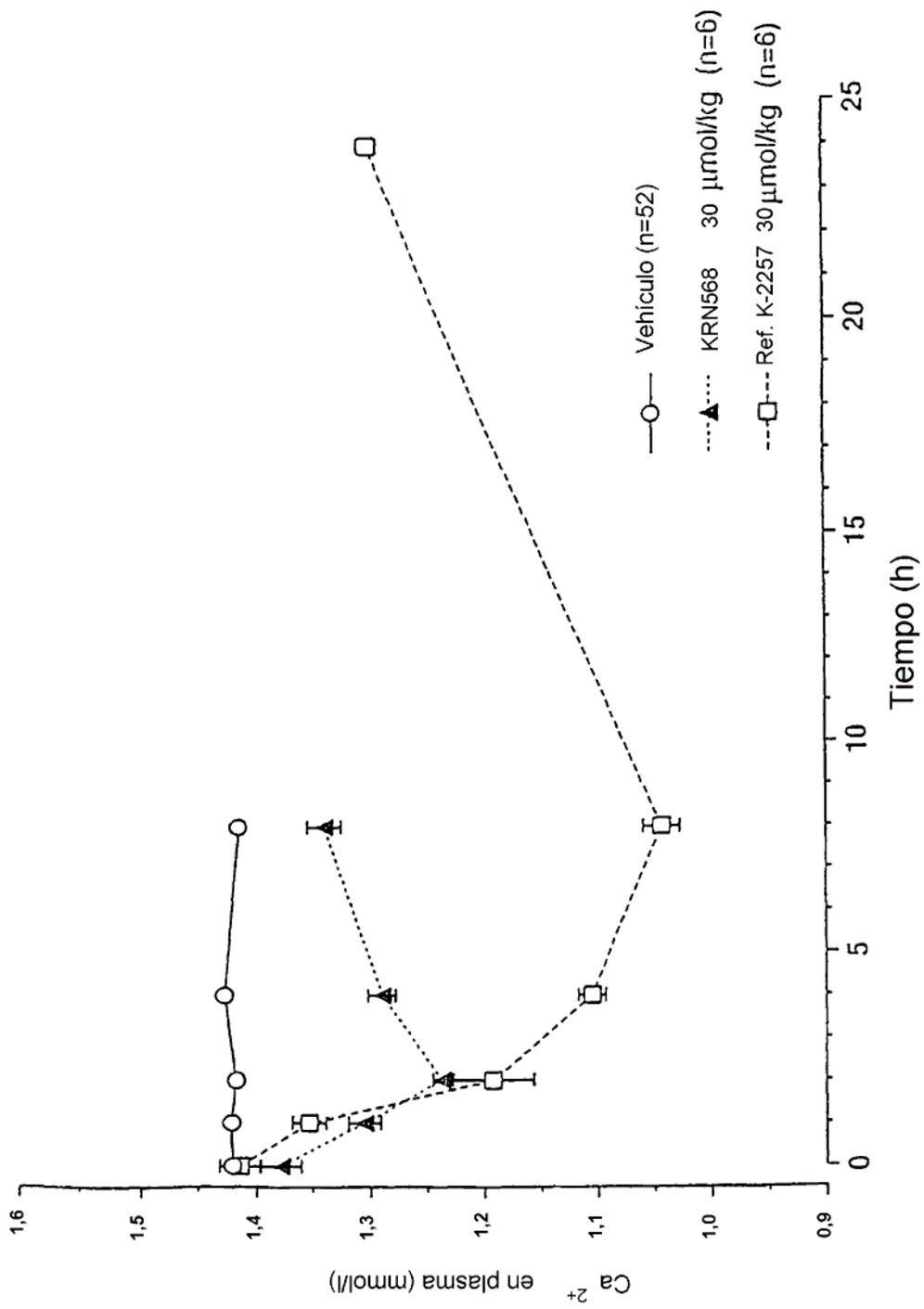


Fig. 56

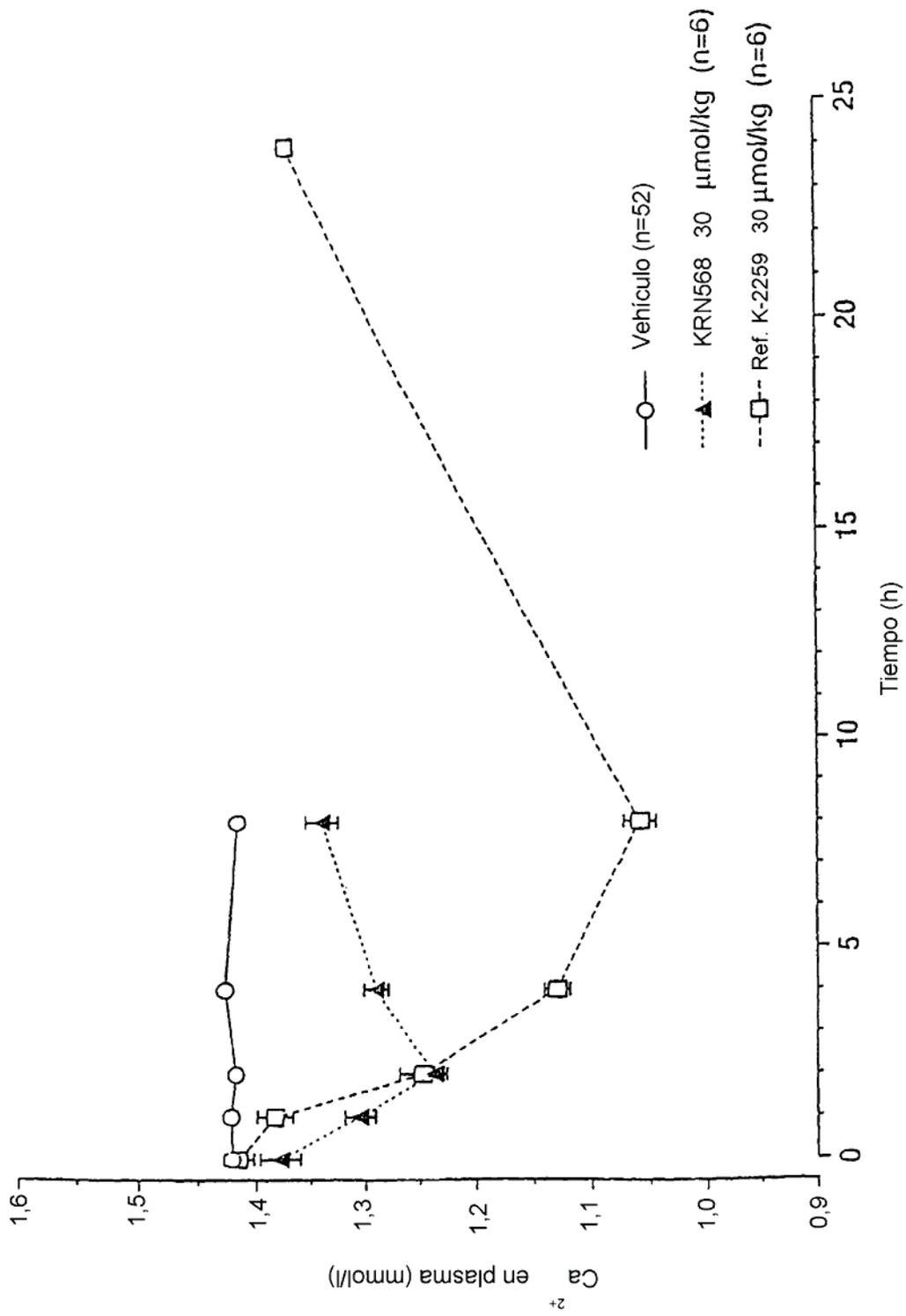


Fig. 57

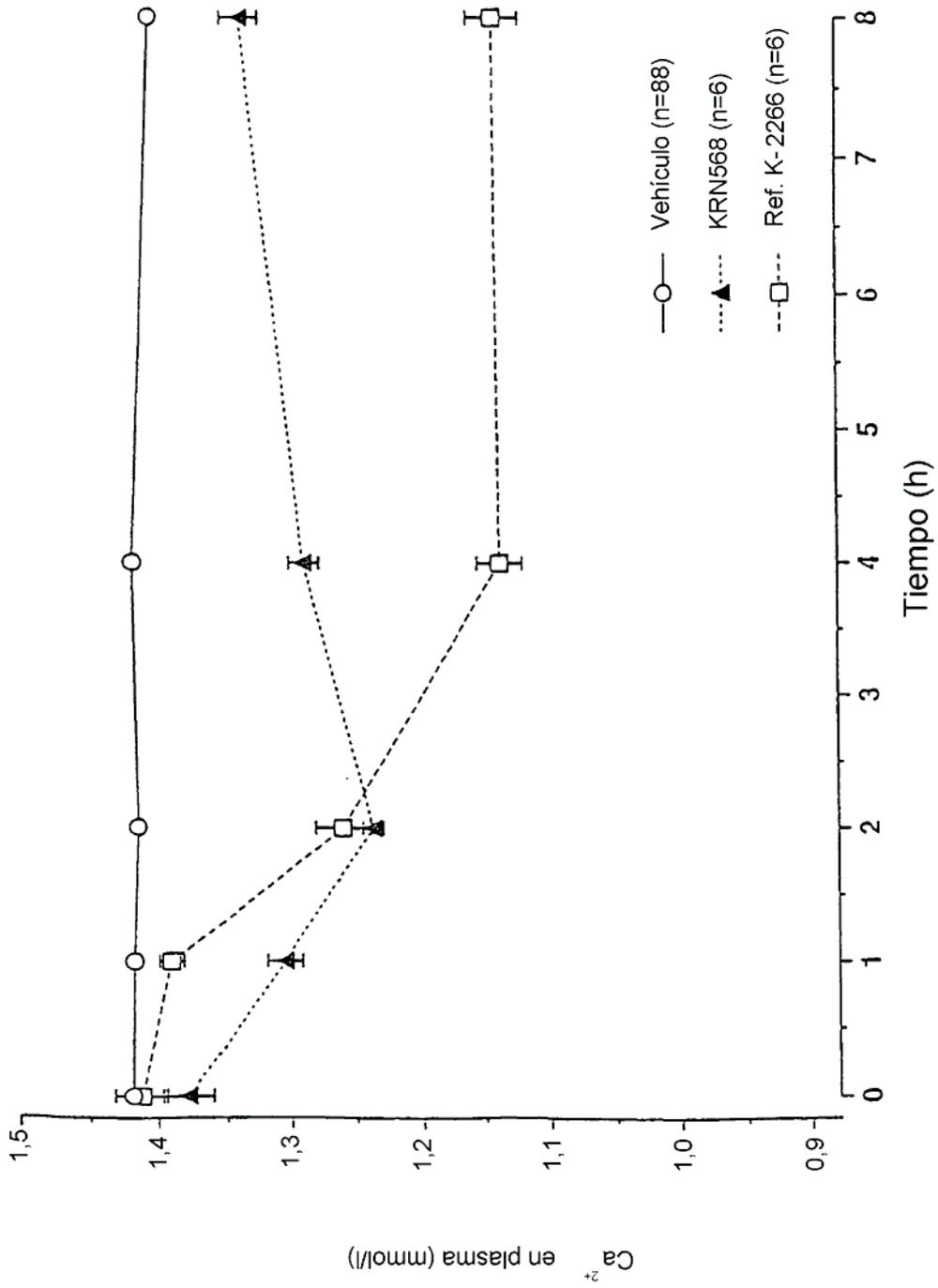


Fig. 58

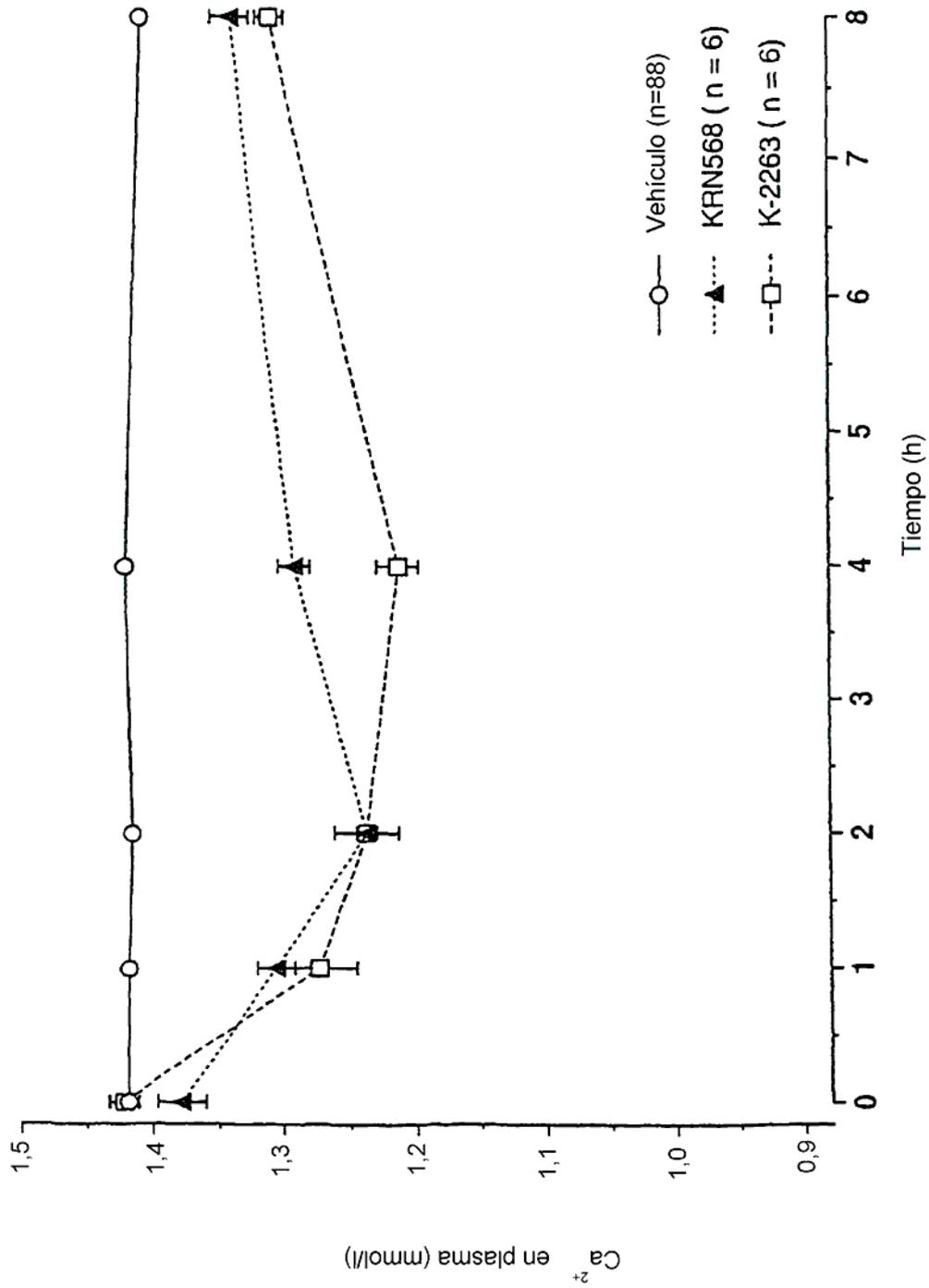


Fig. 59

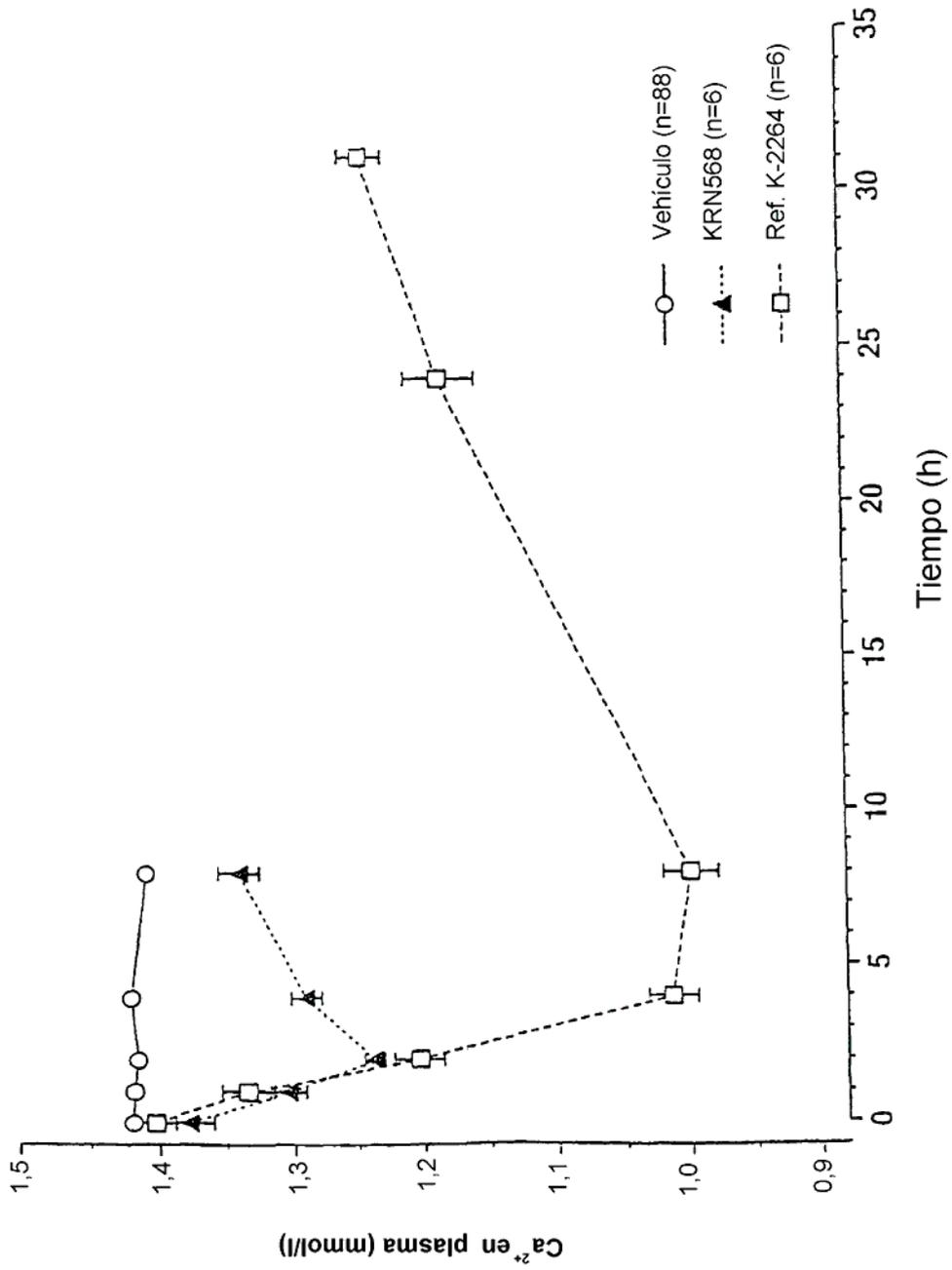


Fig. 60

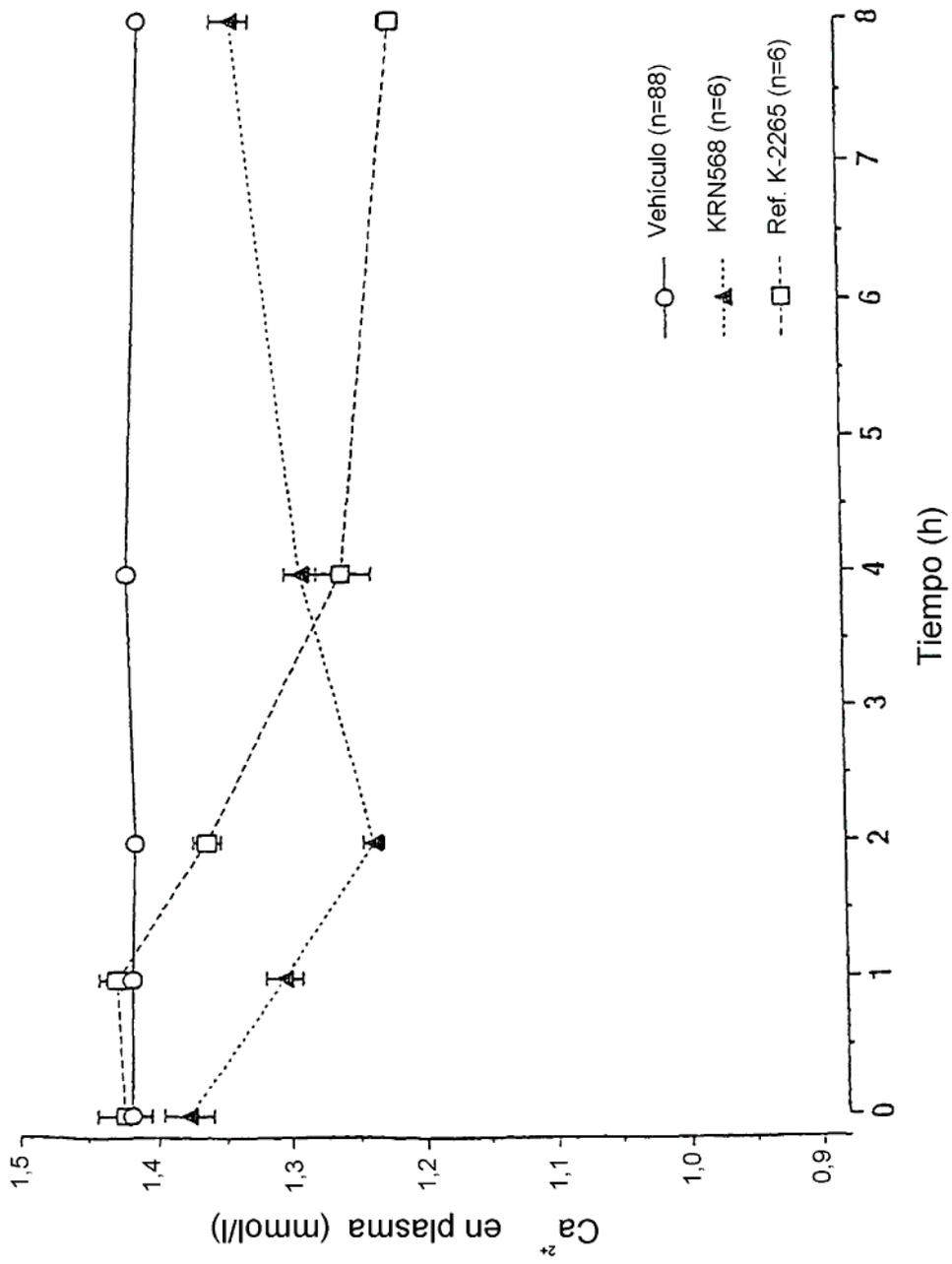


Fig. 61

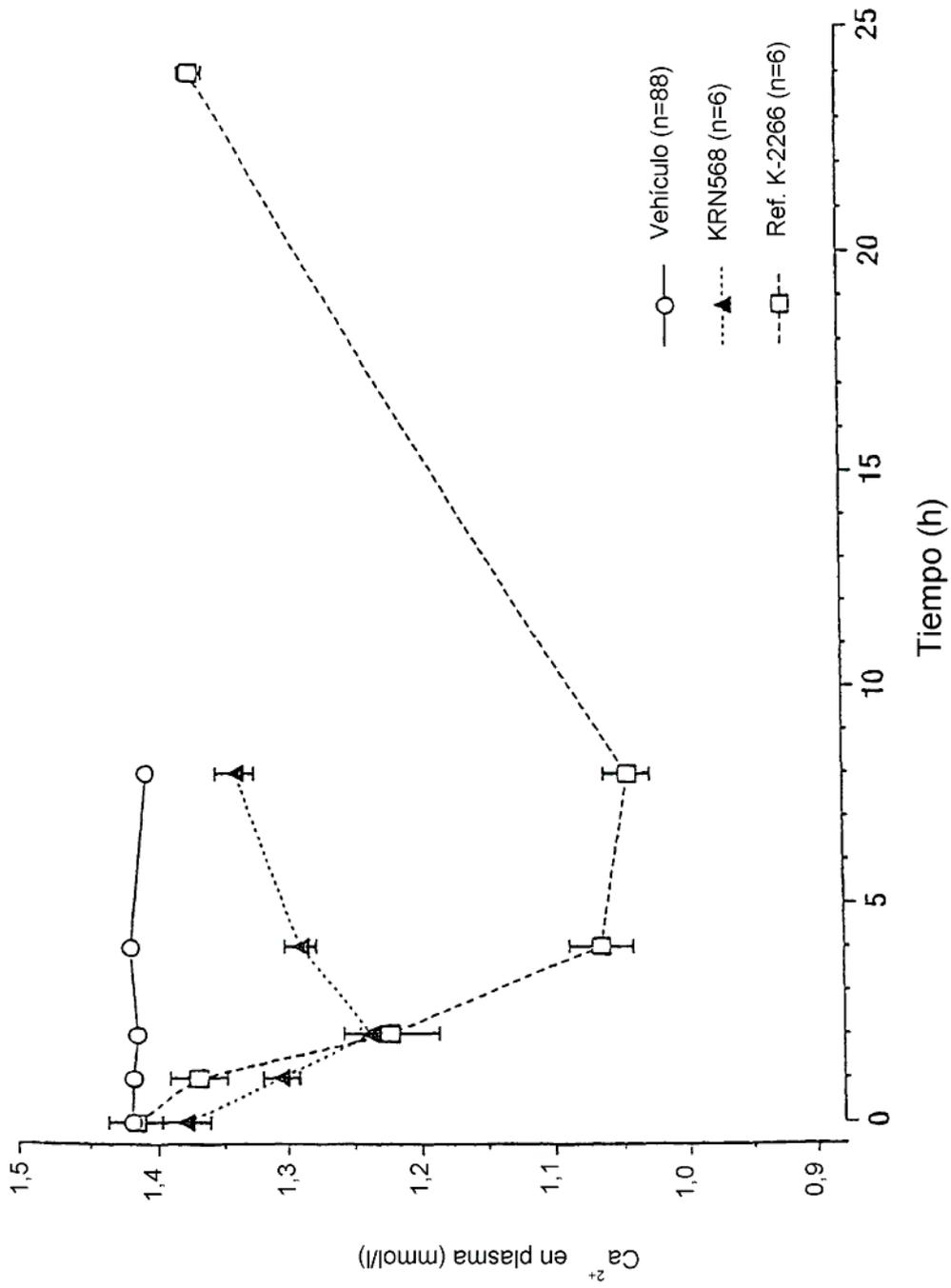


Fig. 62

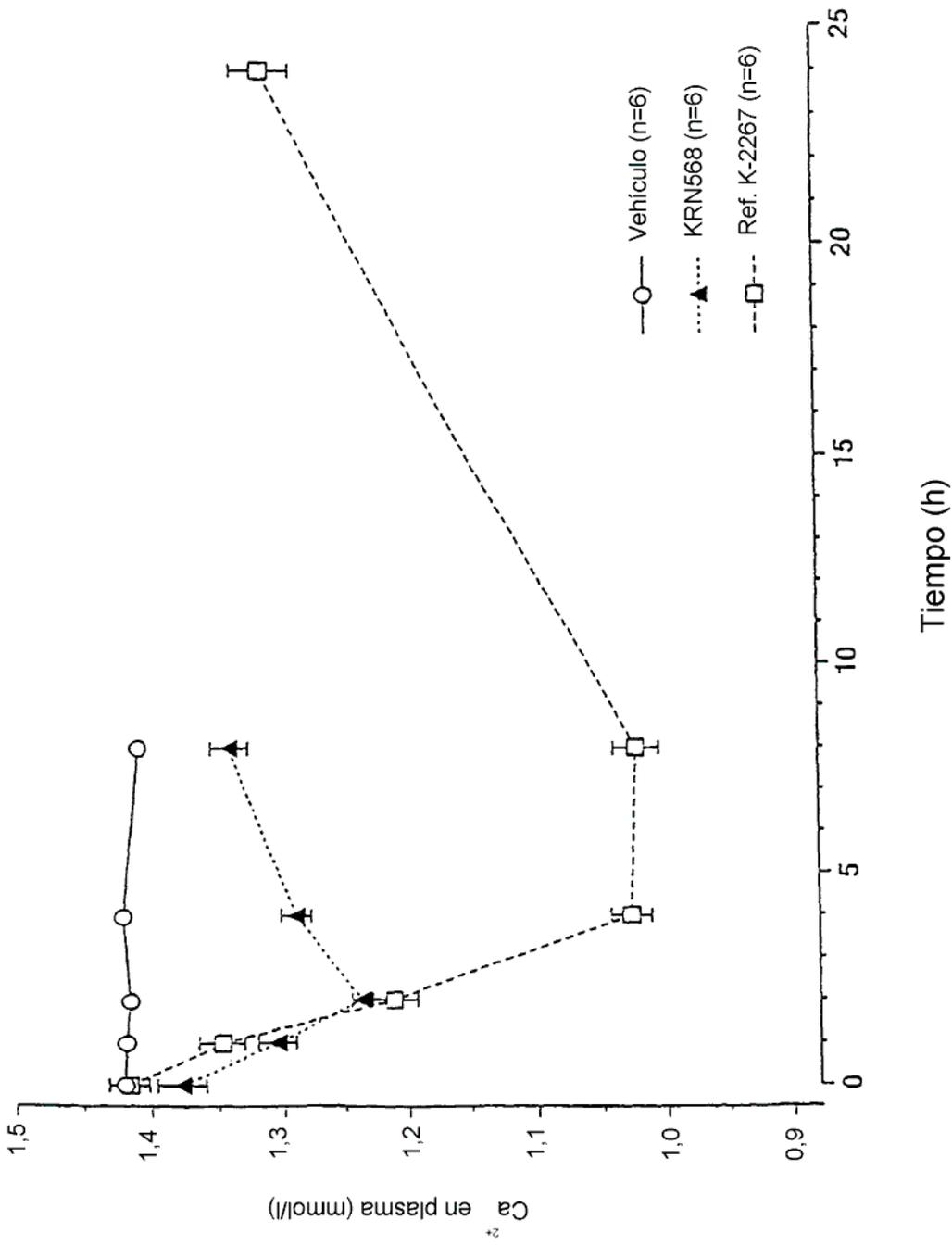


Fig. 63

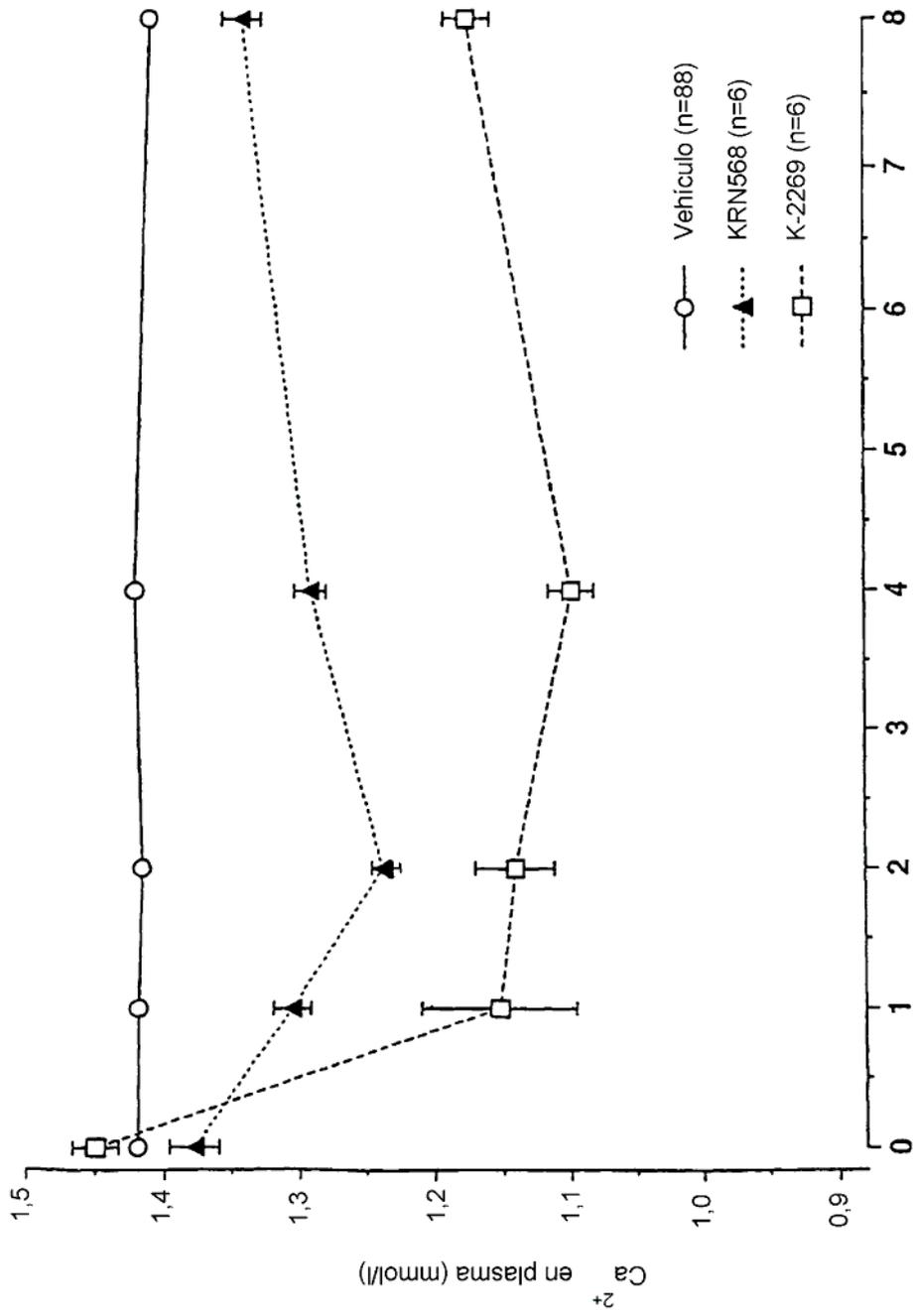


Fig. 64

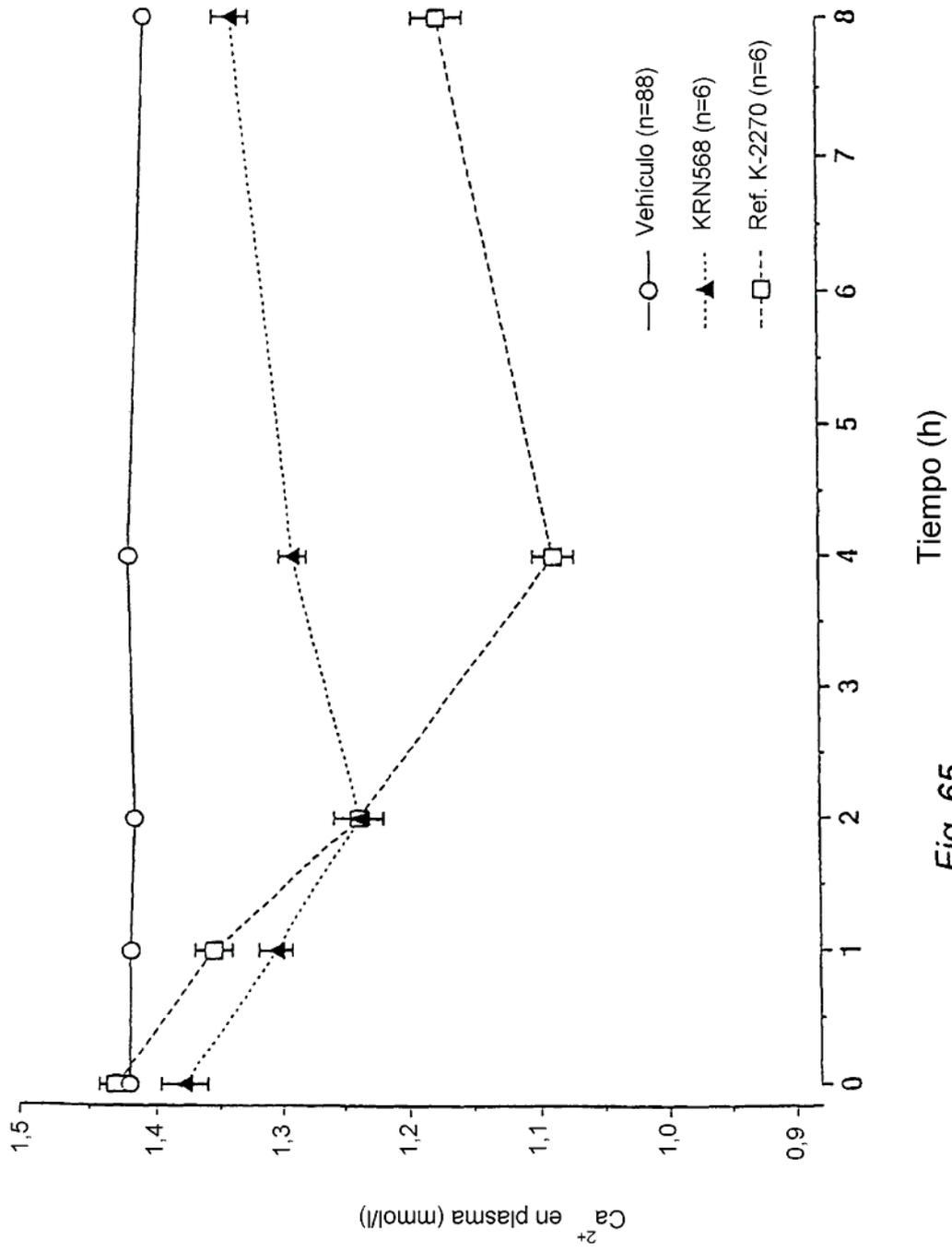


Fig. 65

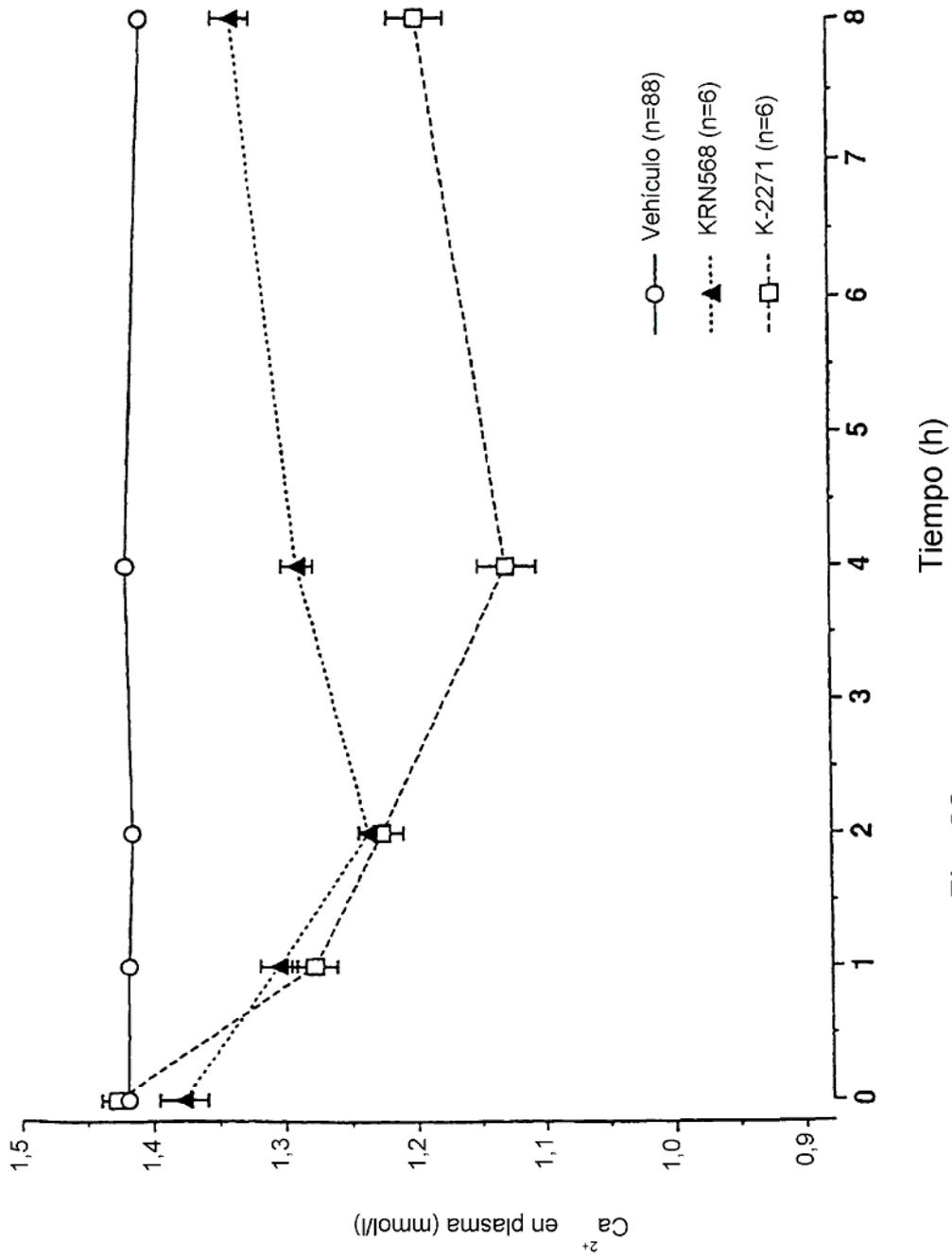


Fig. 66

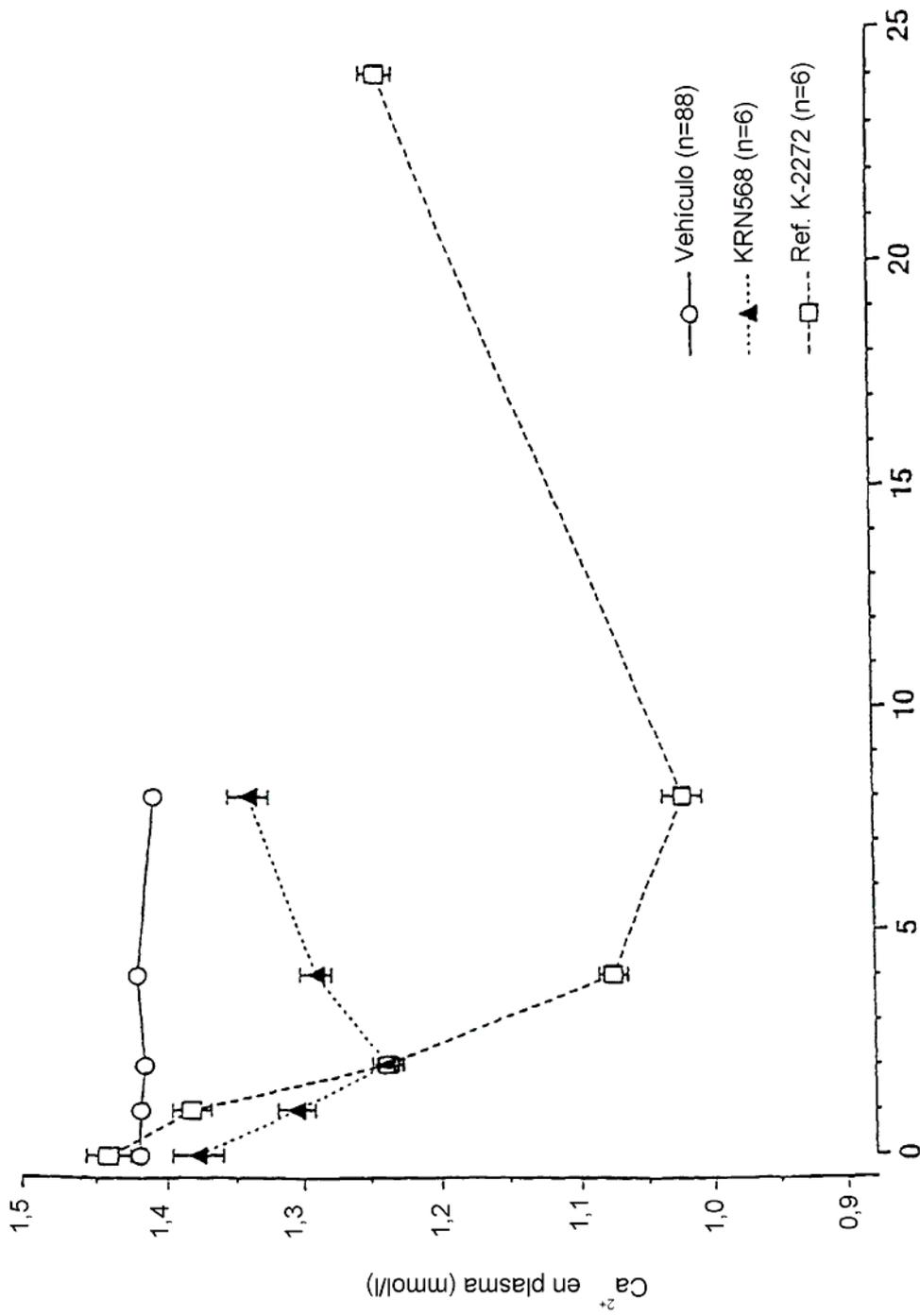


Fig. 67  
Tiempo (h)

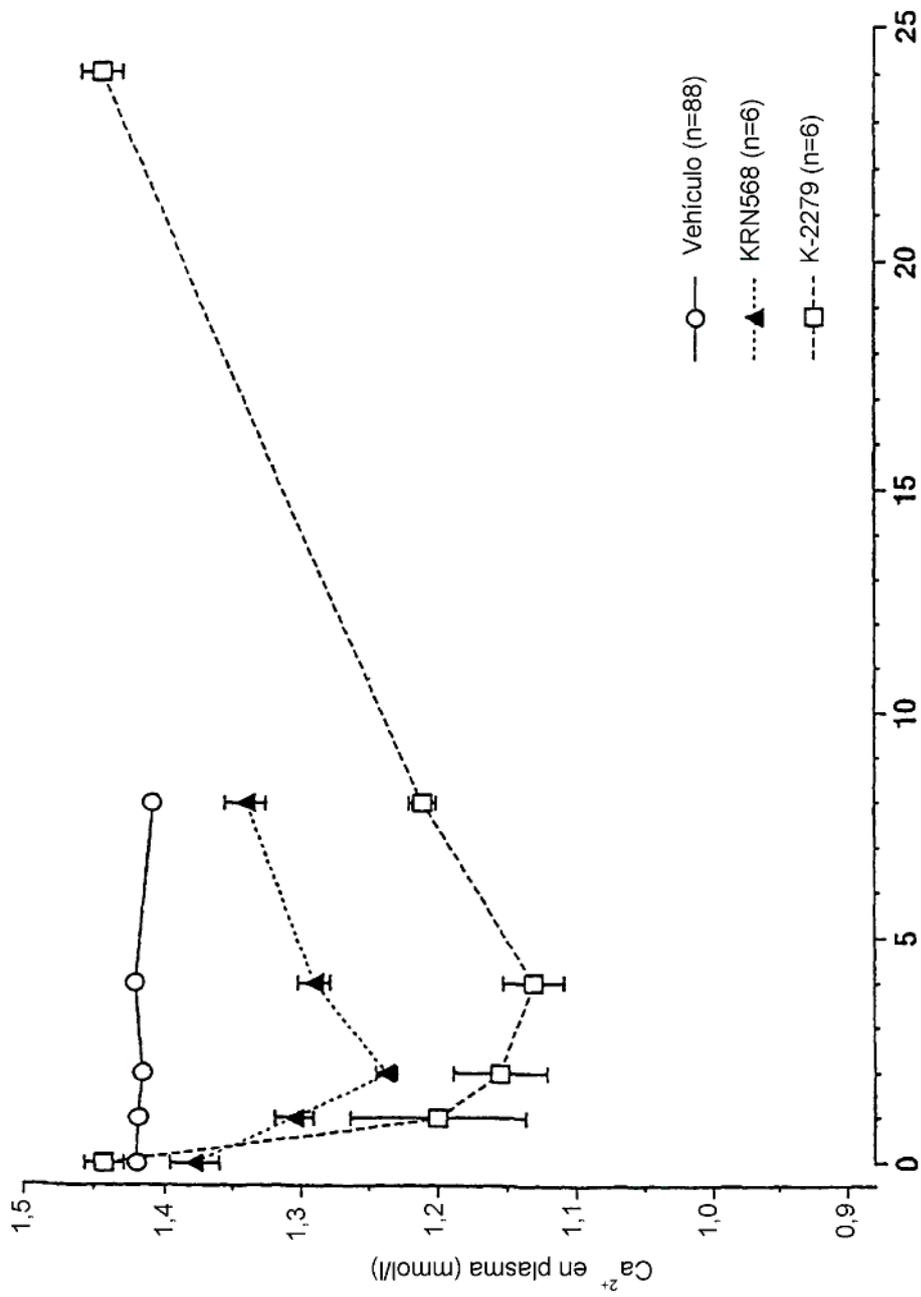


Fig. 68 Tiempo (h)

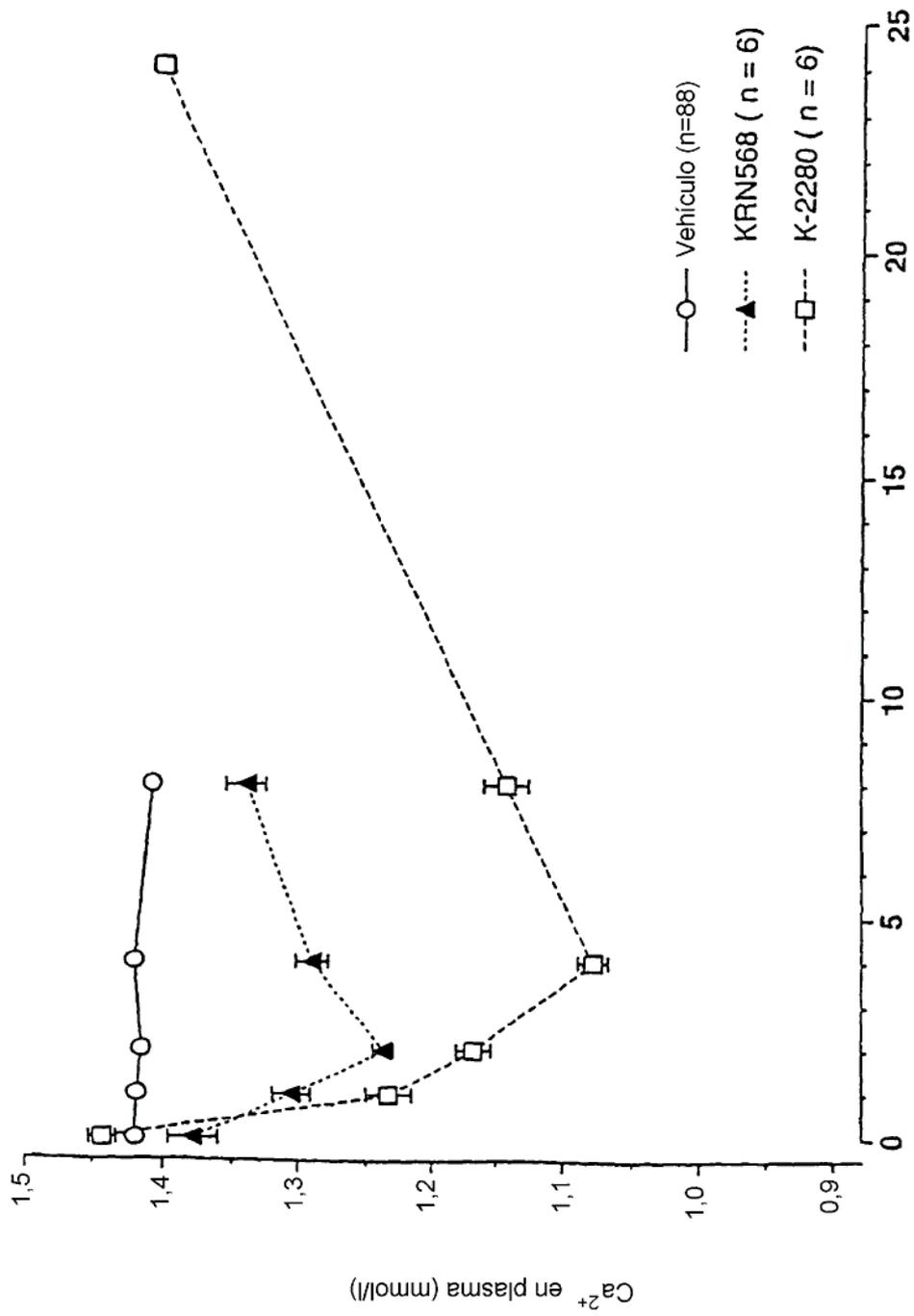


Fig. 69

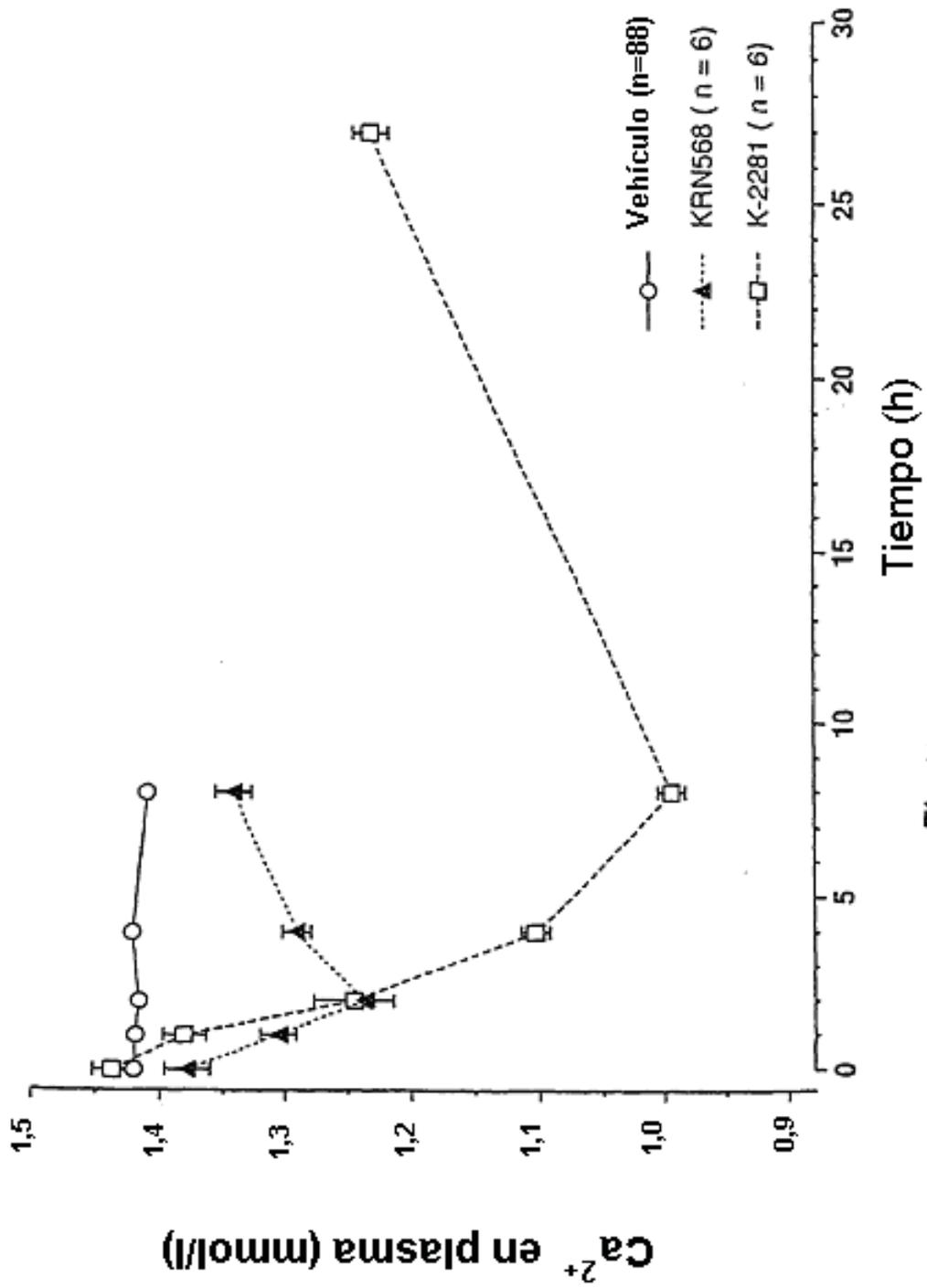


Fig. 70

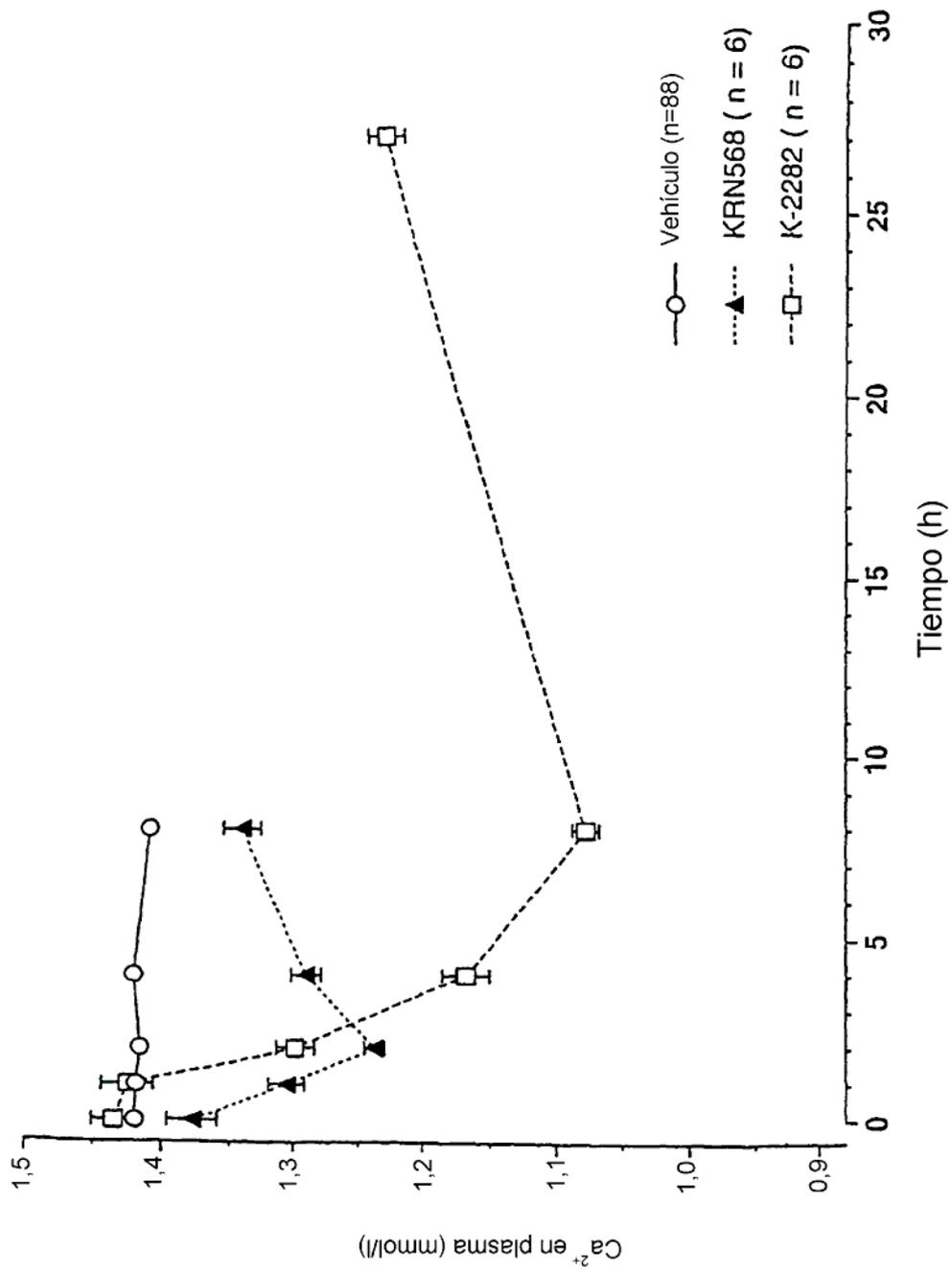


Fig. 71

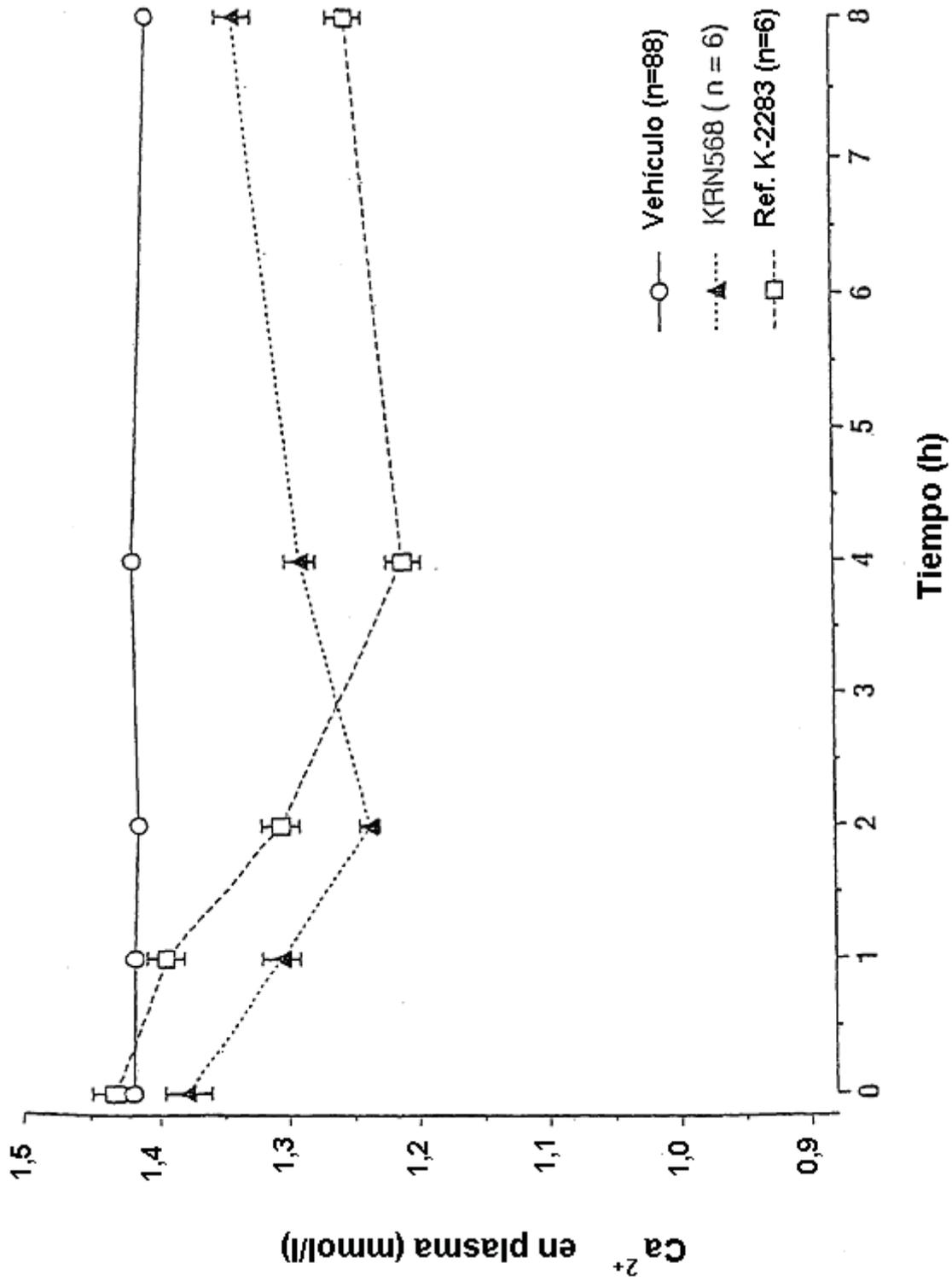


Fig. 72

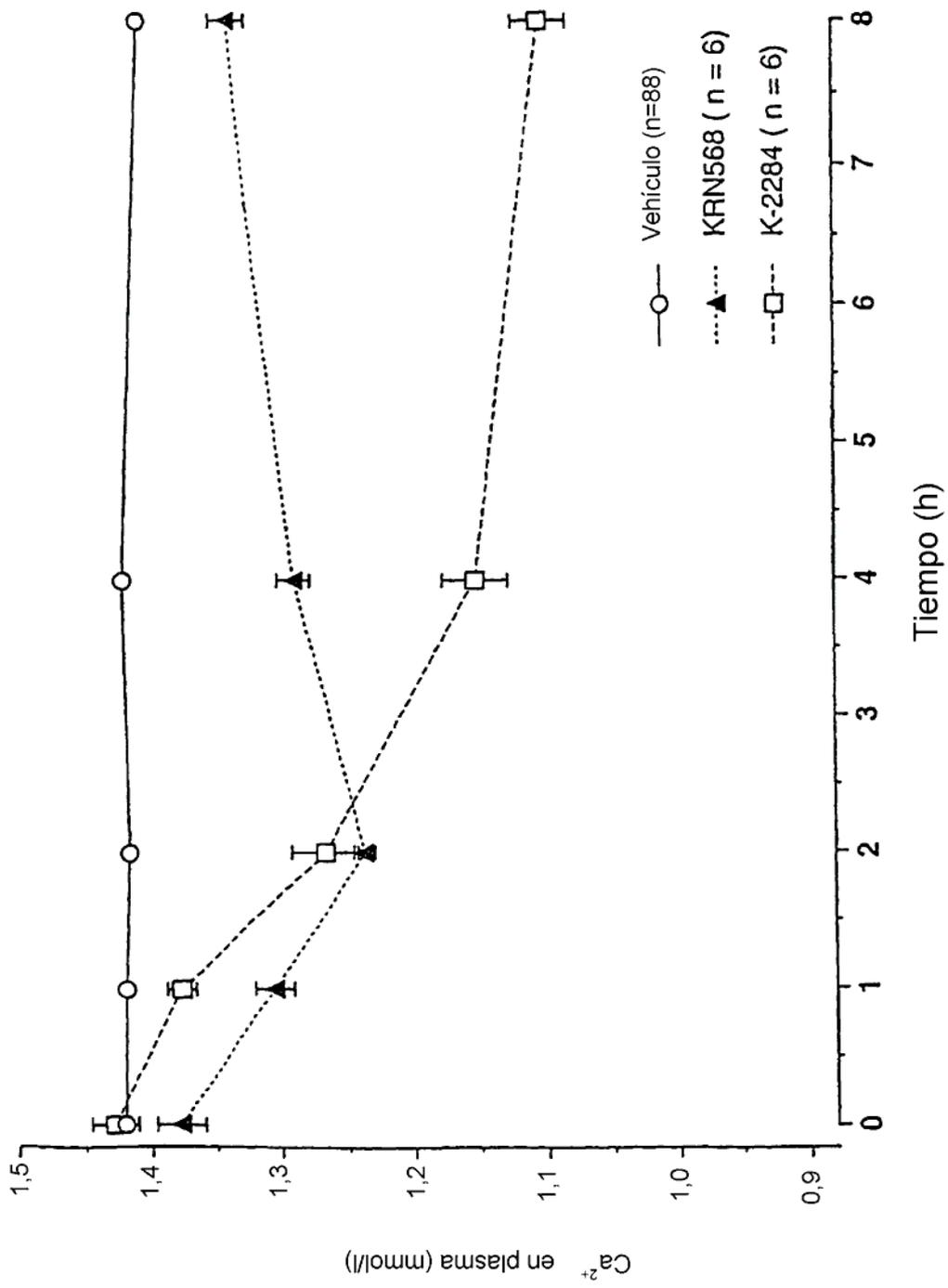


Fig. 73

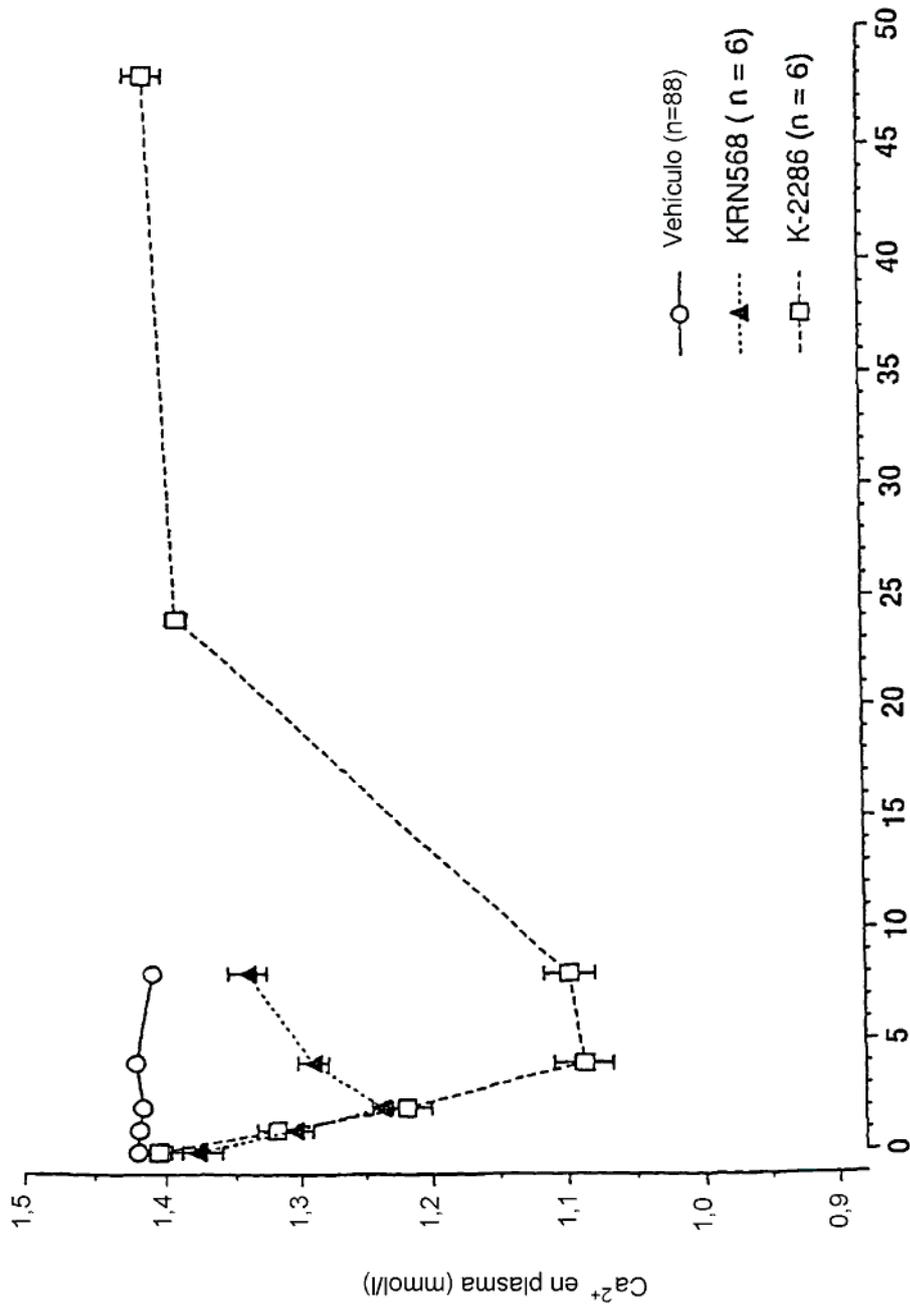


Fig. 74

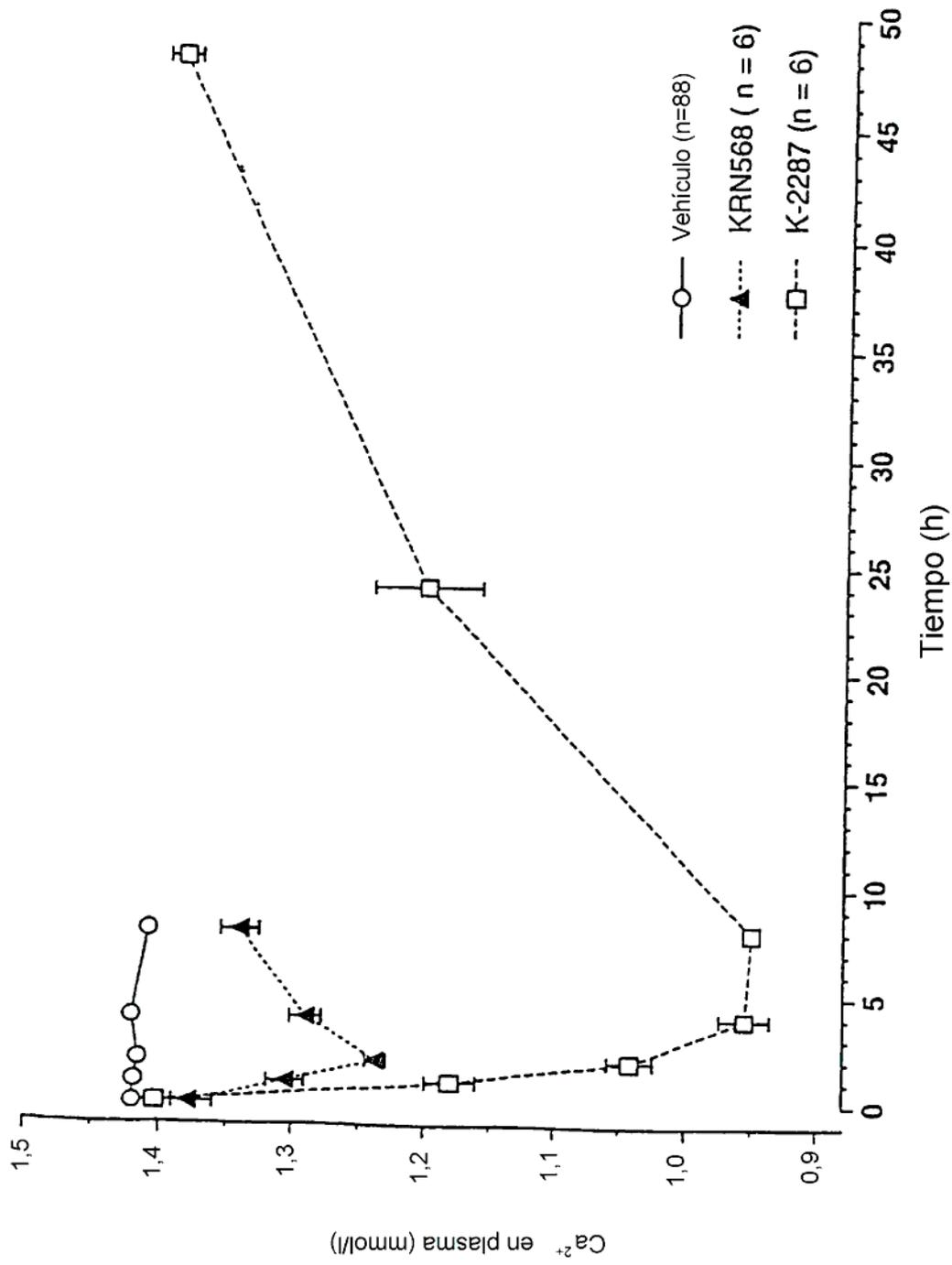


Fig. 75

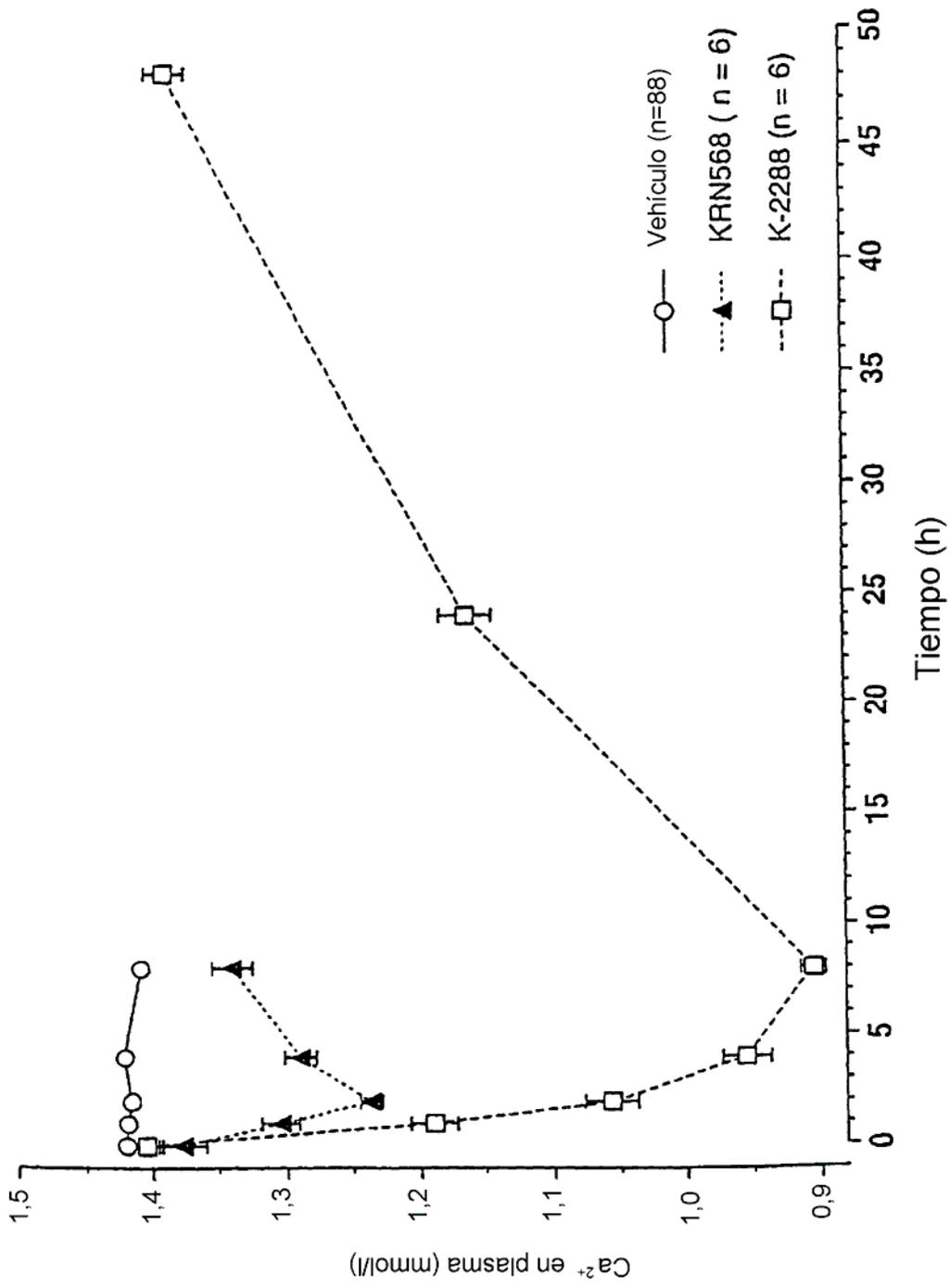


Fig. 76

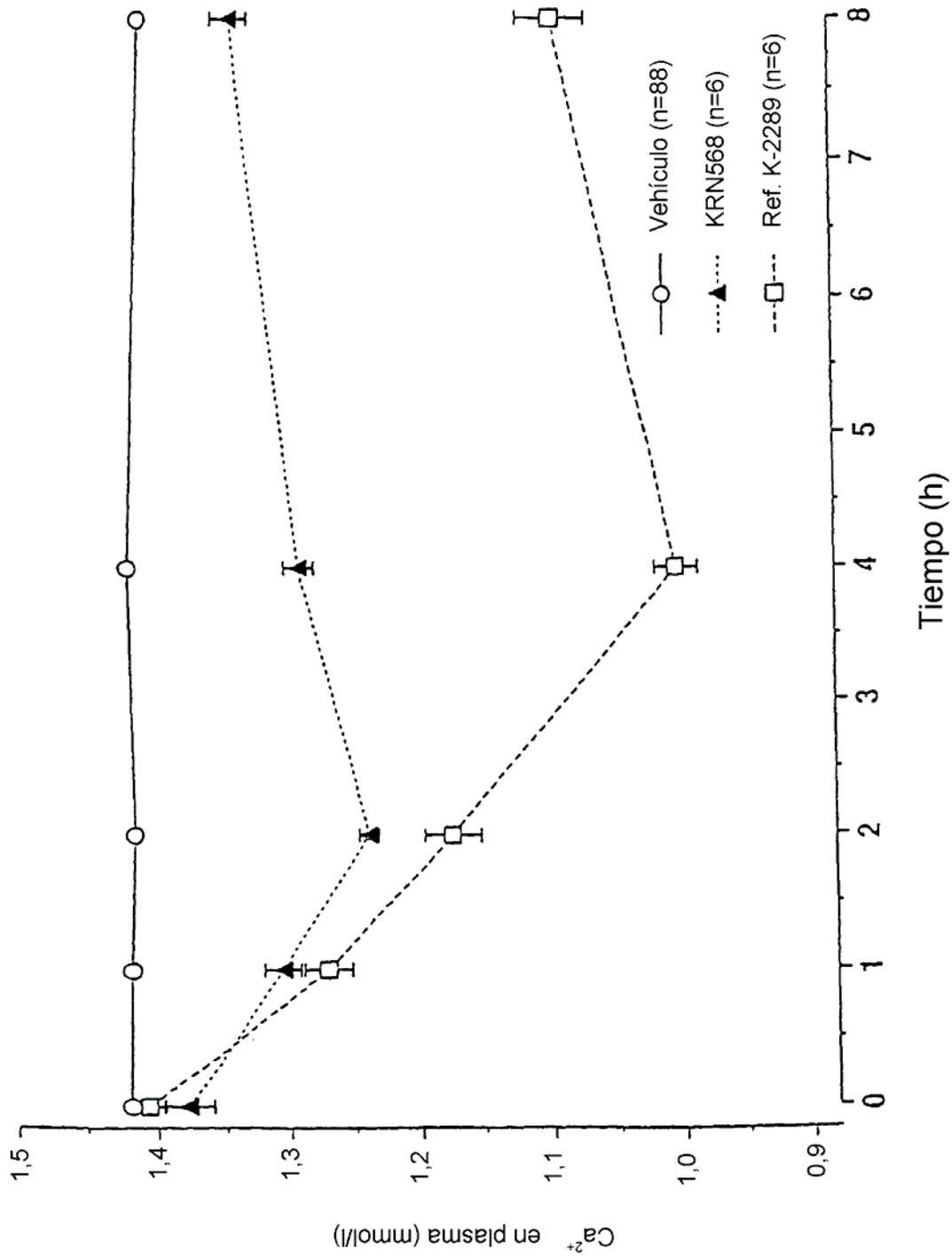


Fig. 77

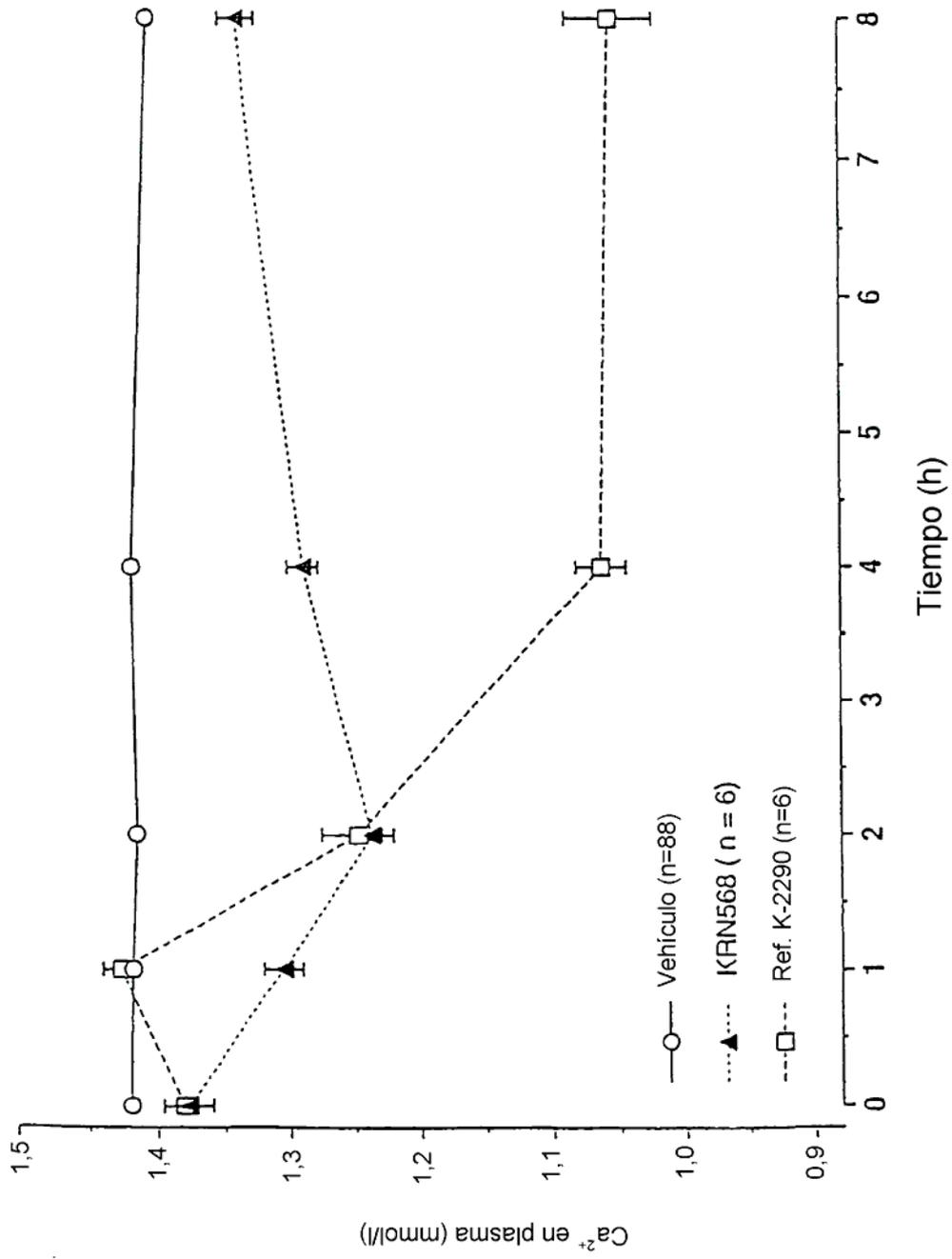


Fig. 78

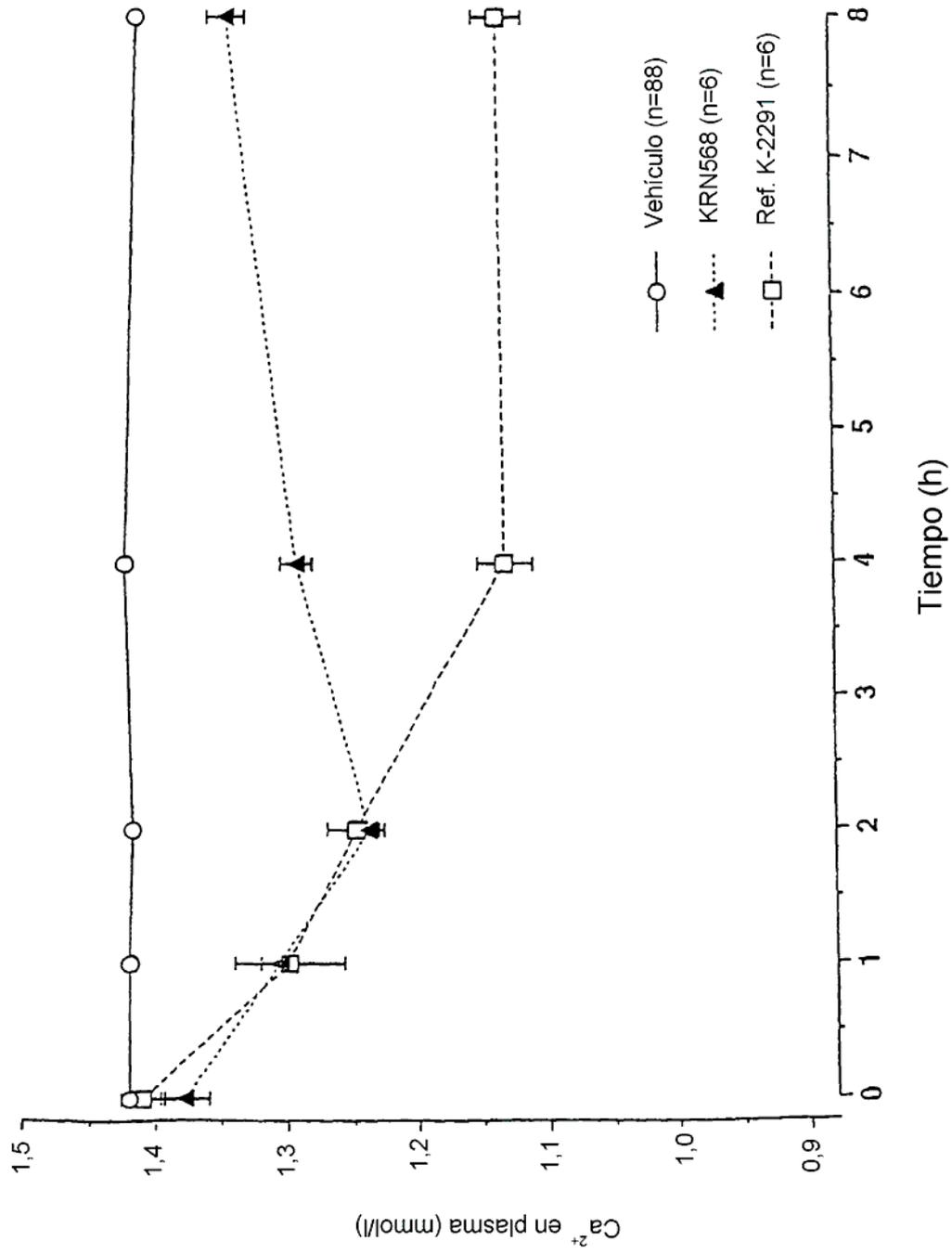


Fig. 79

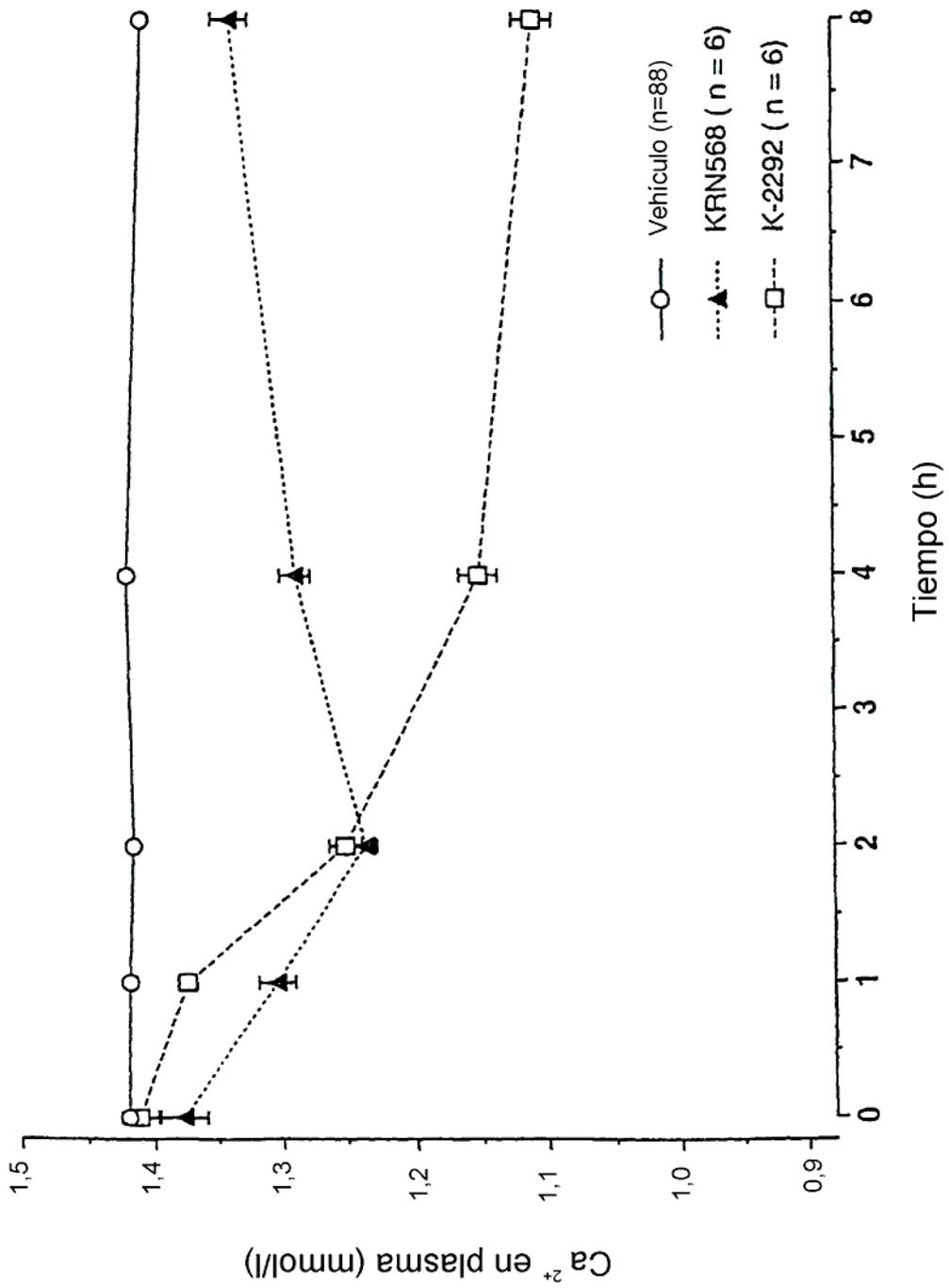


Fig. 80

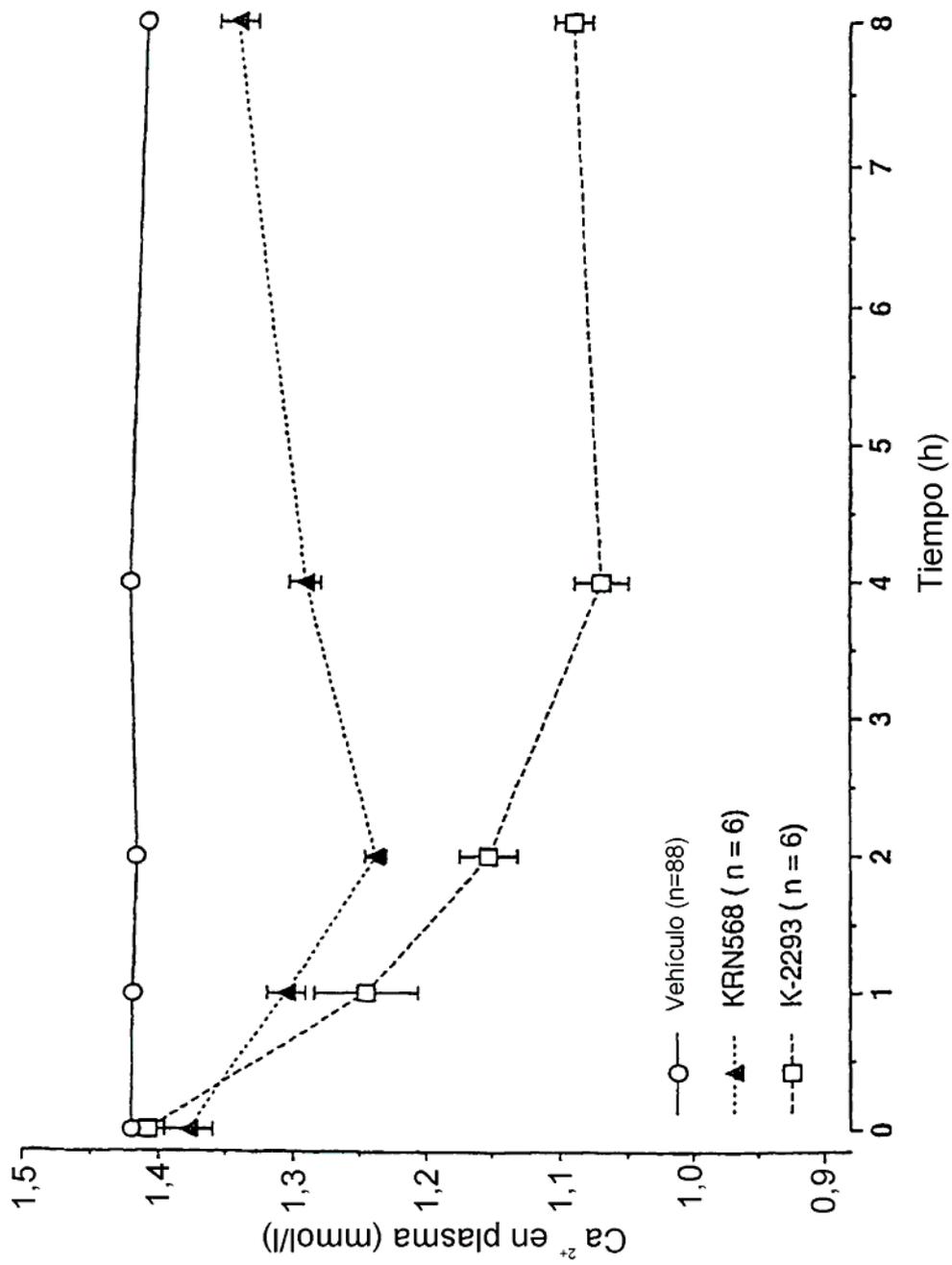


Fig. 81

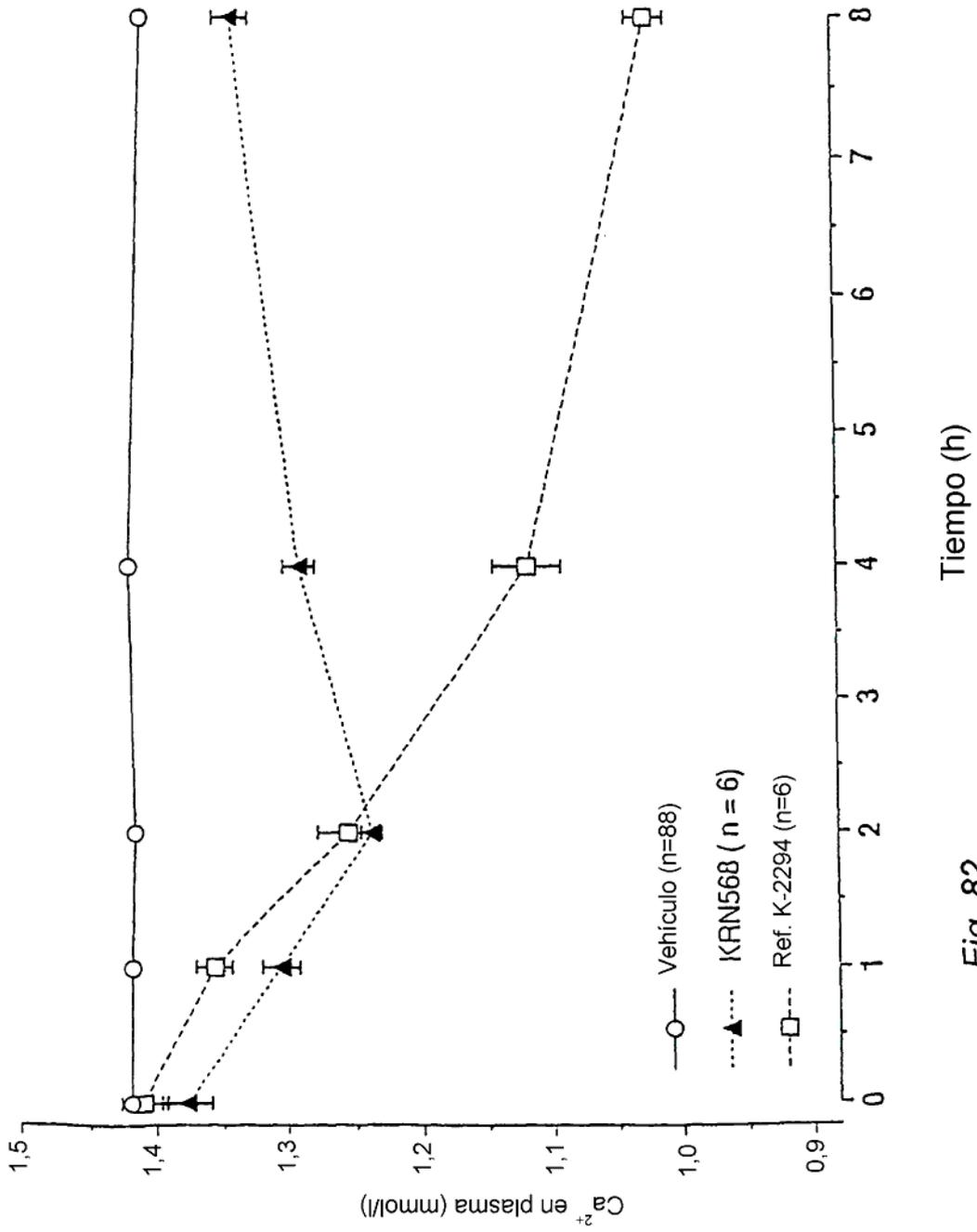


Fig. 82

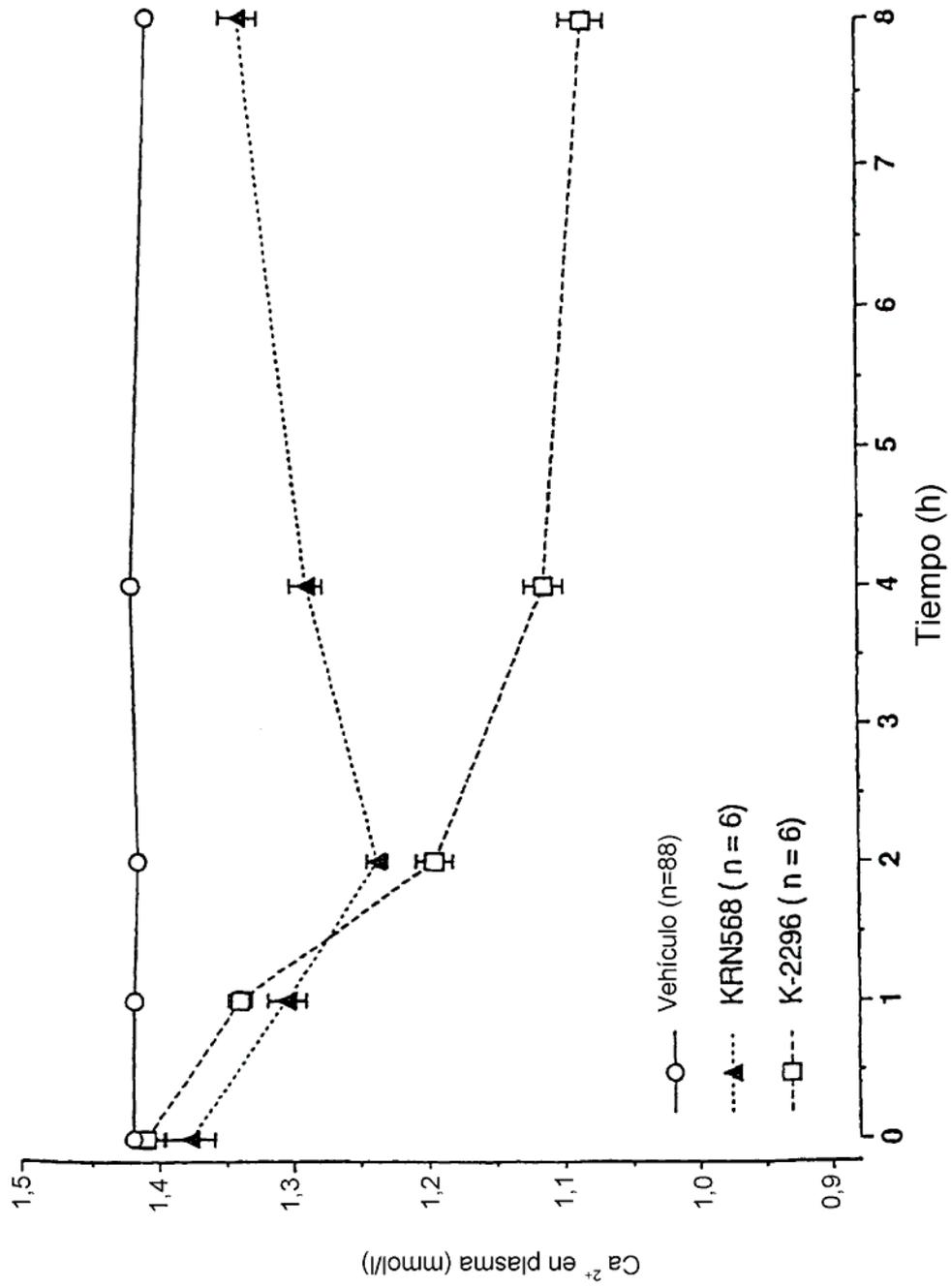


Fig. 63

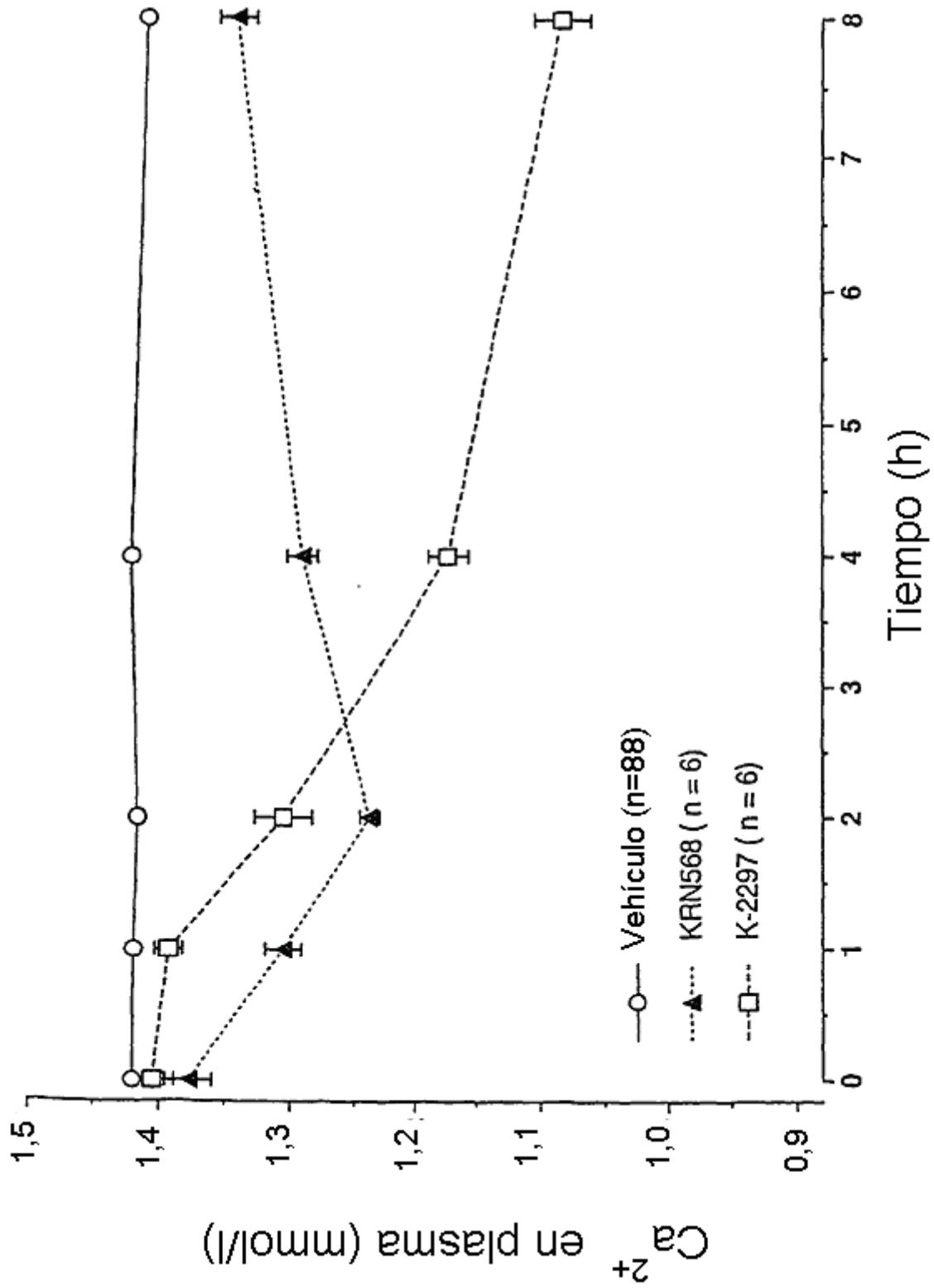


Fig. 84

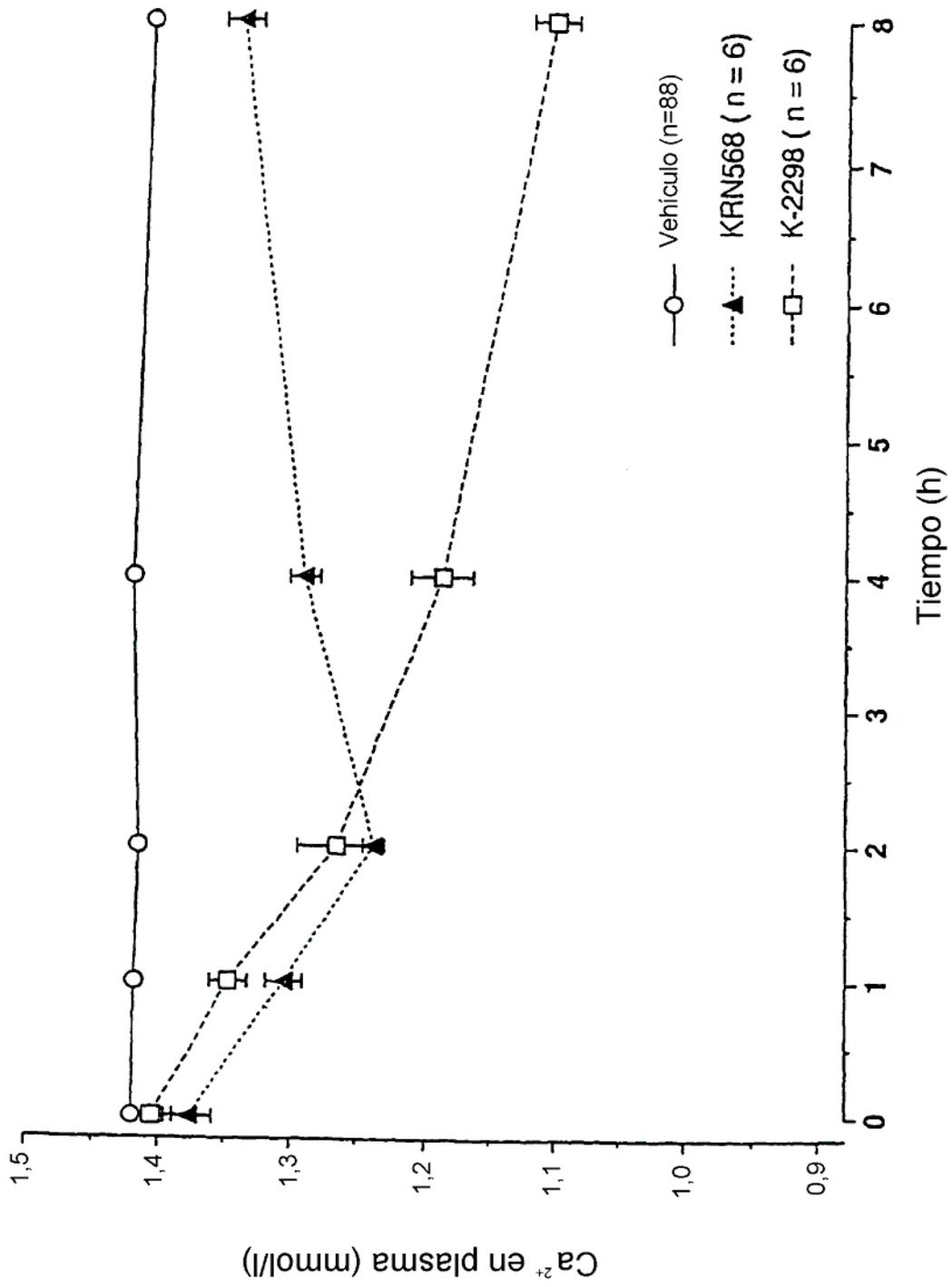


Fig. 85

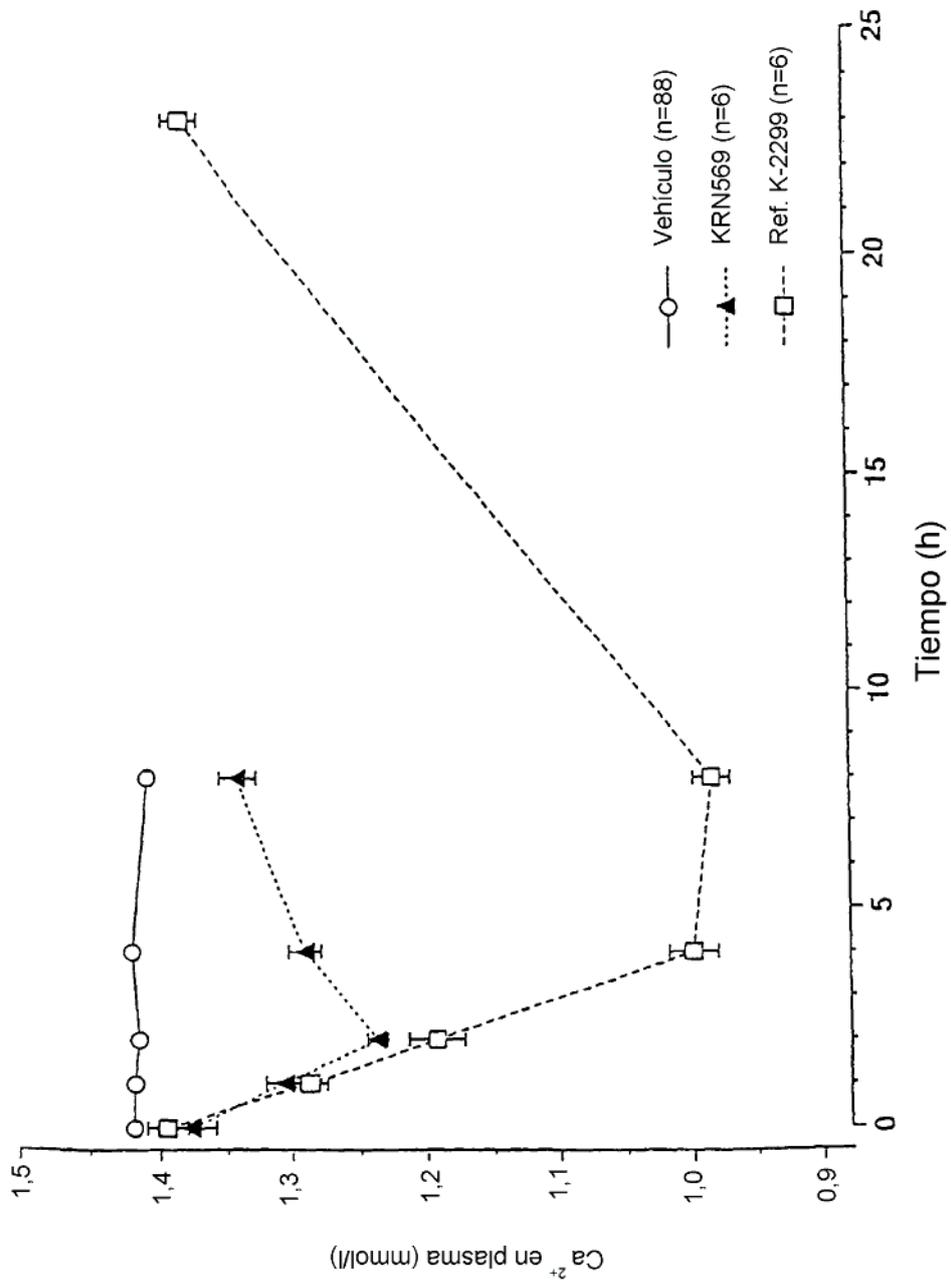


Fig. 86

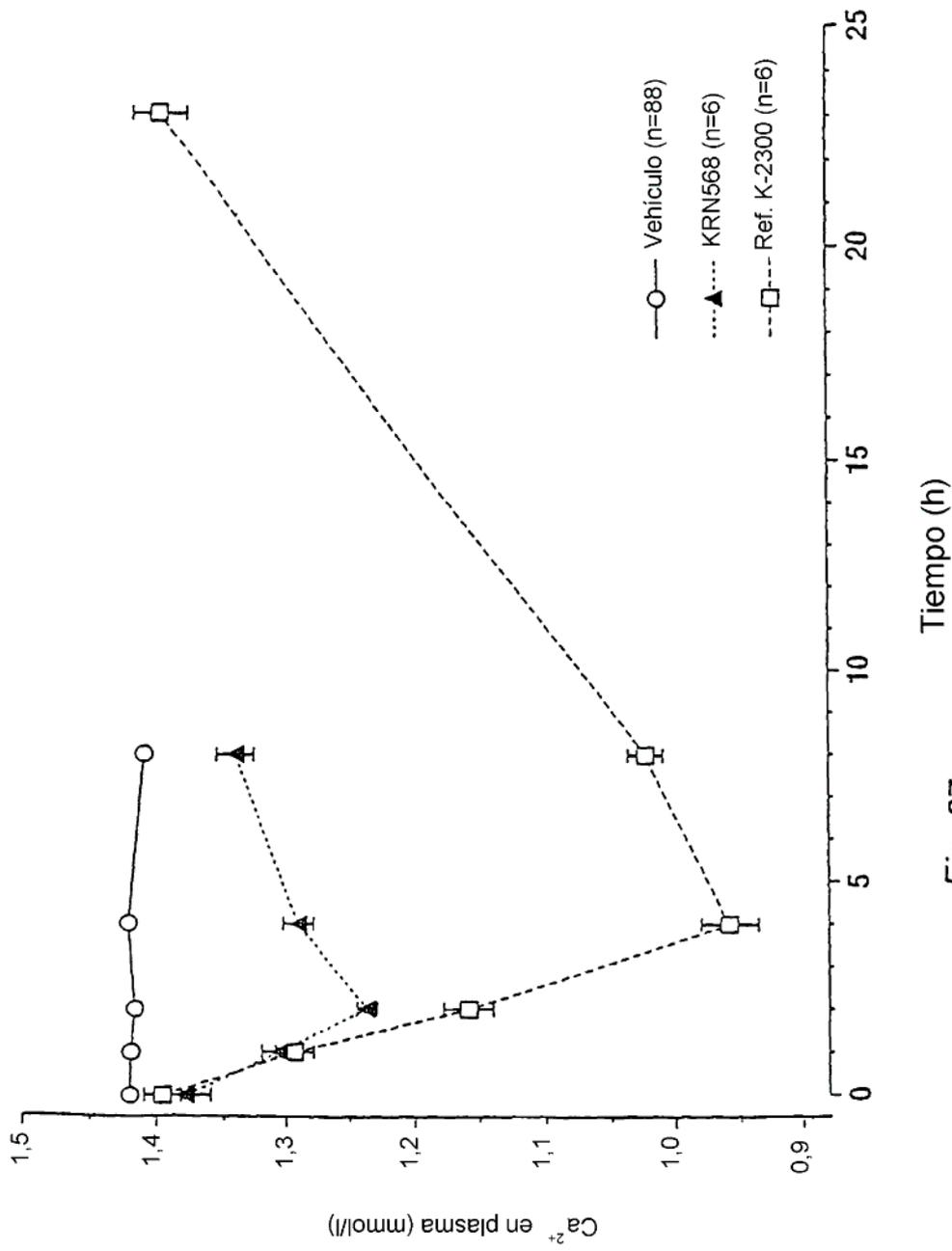


Fig. 87

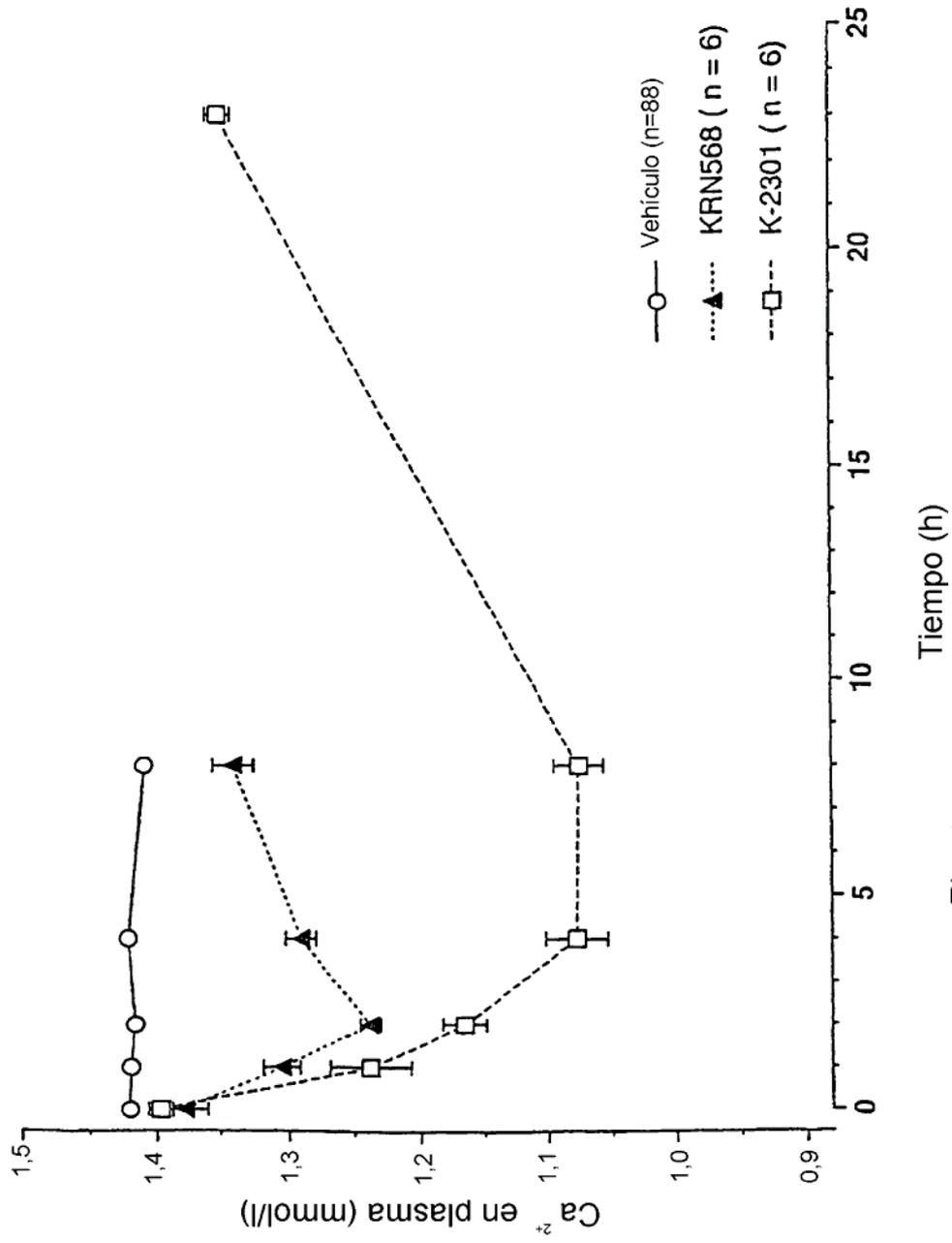


Fig. 88

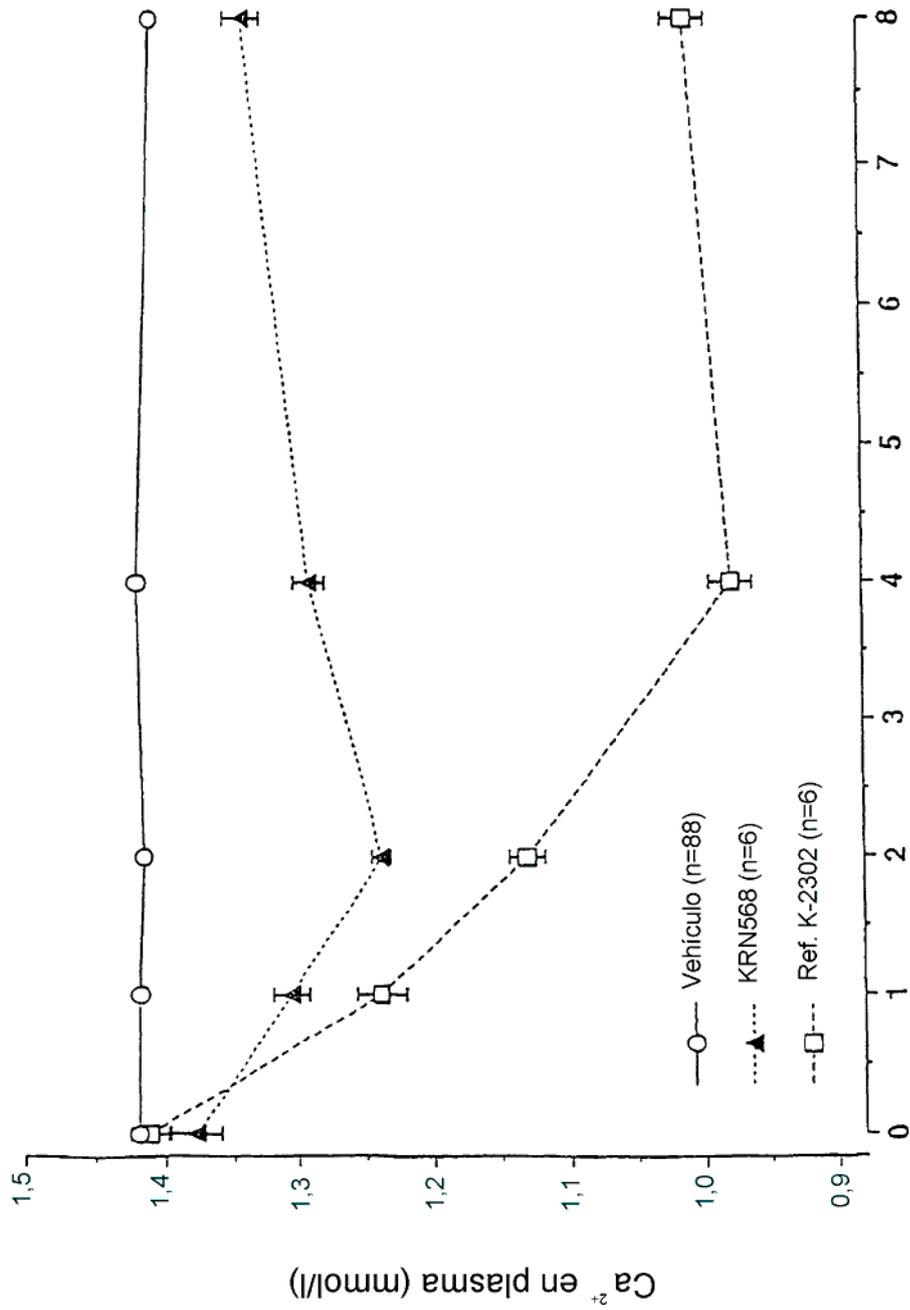
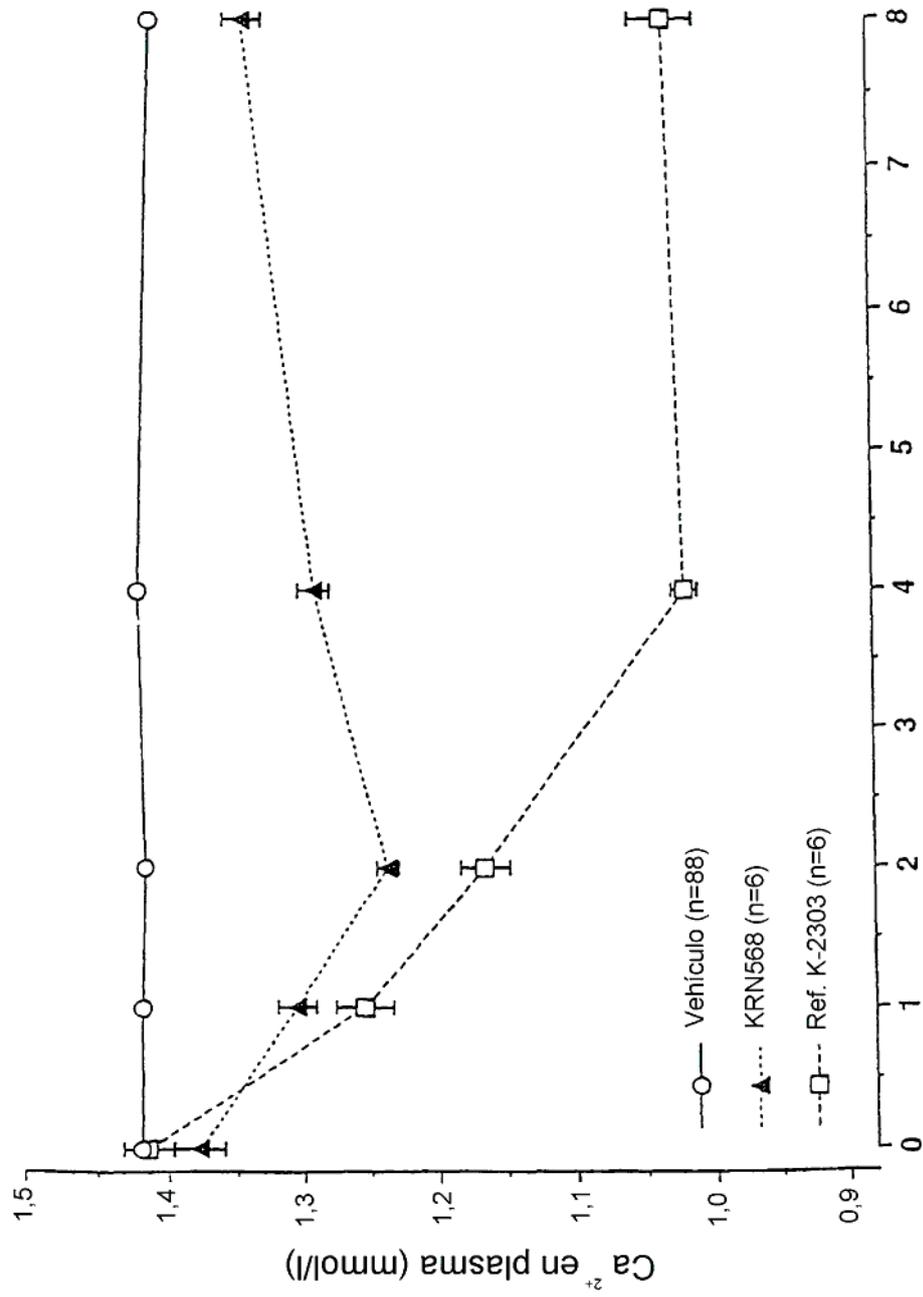


Fig. 89



Tiempo (h)

Fig. 90

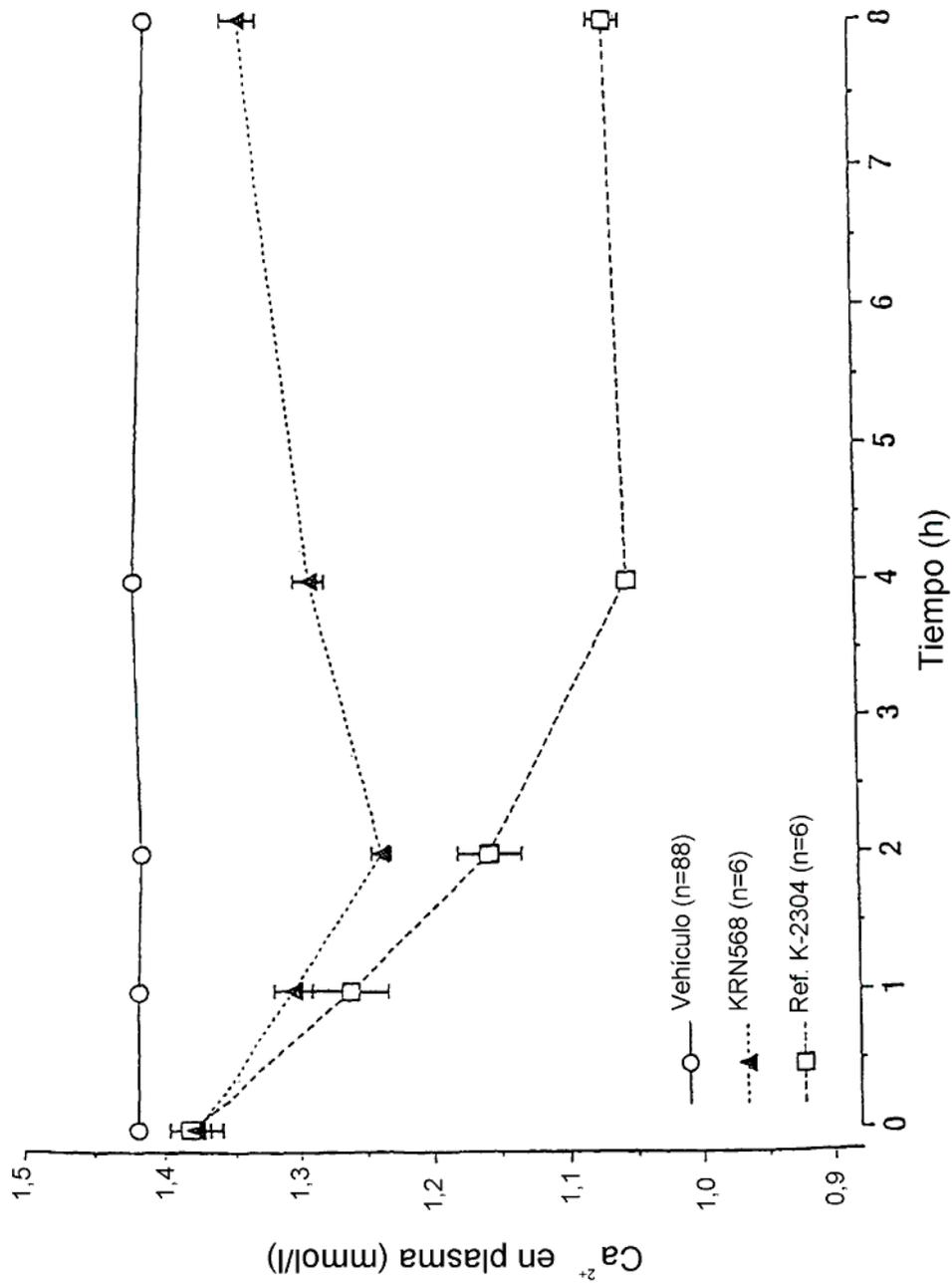


Fig. 91

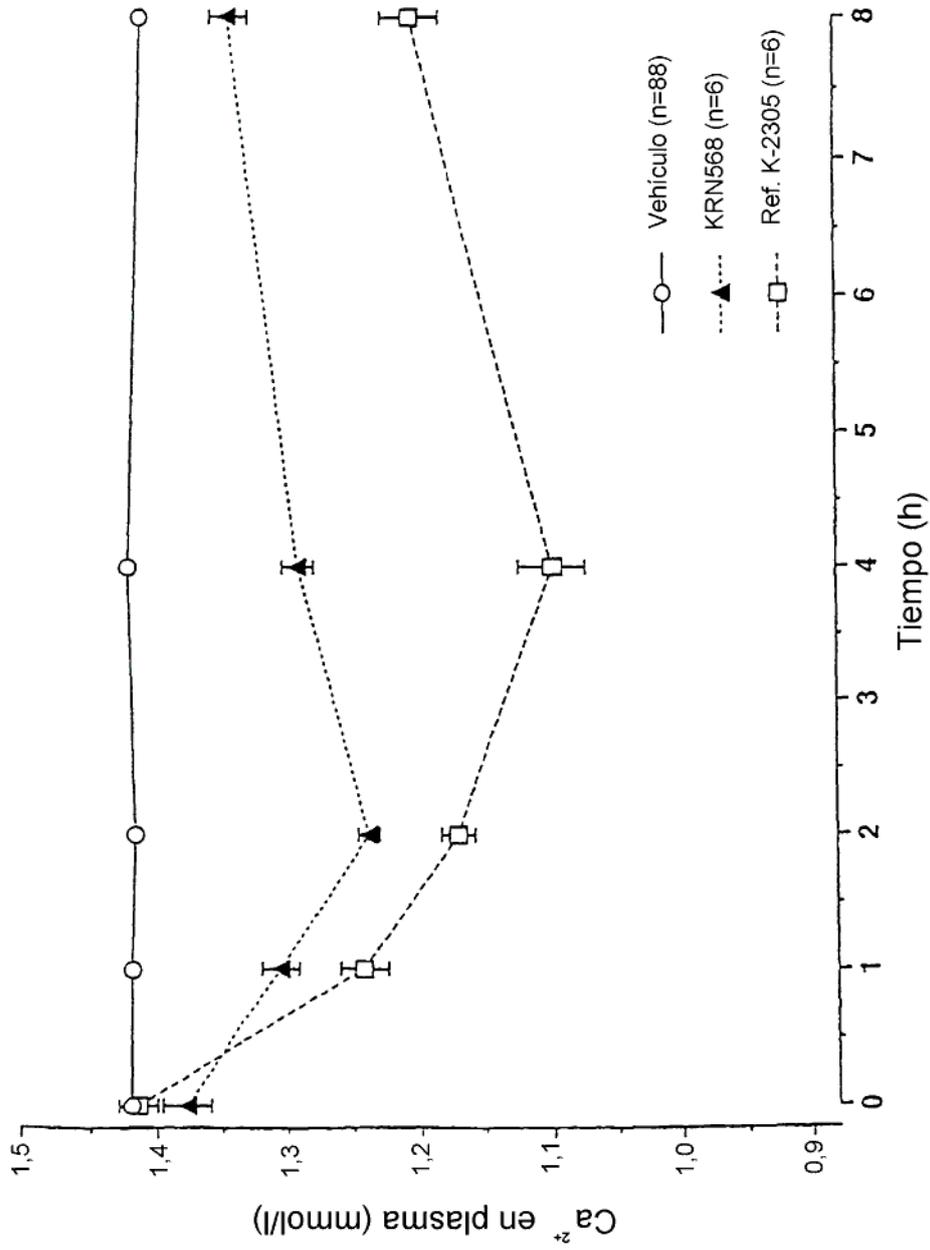


Fig. 92

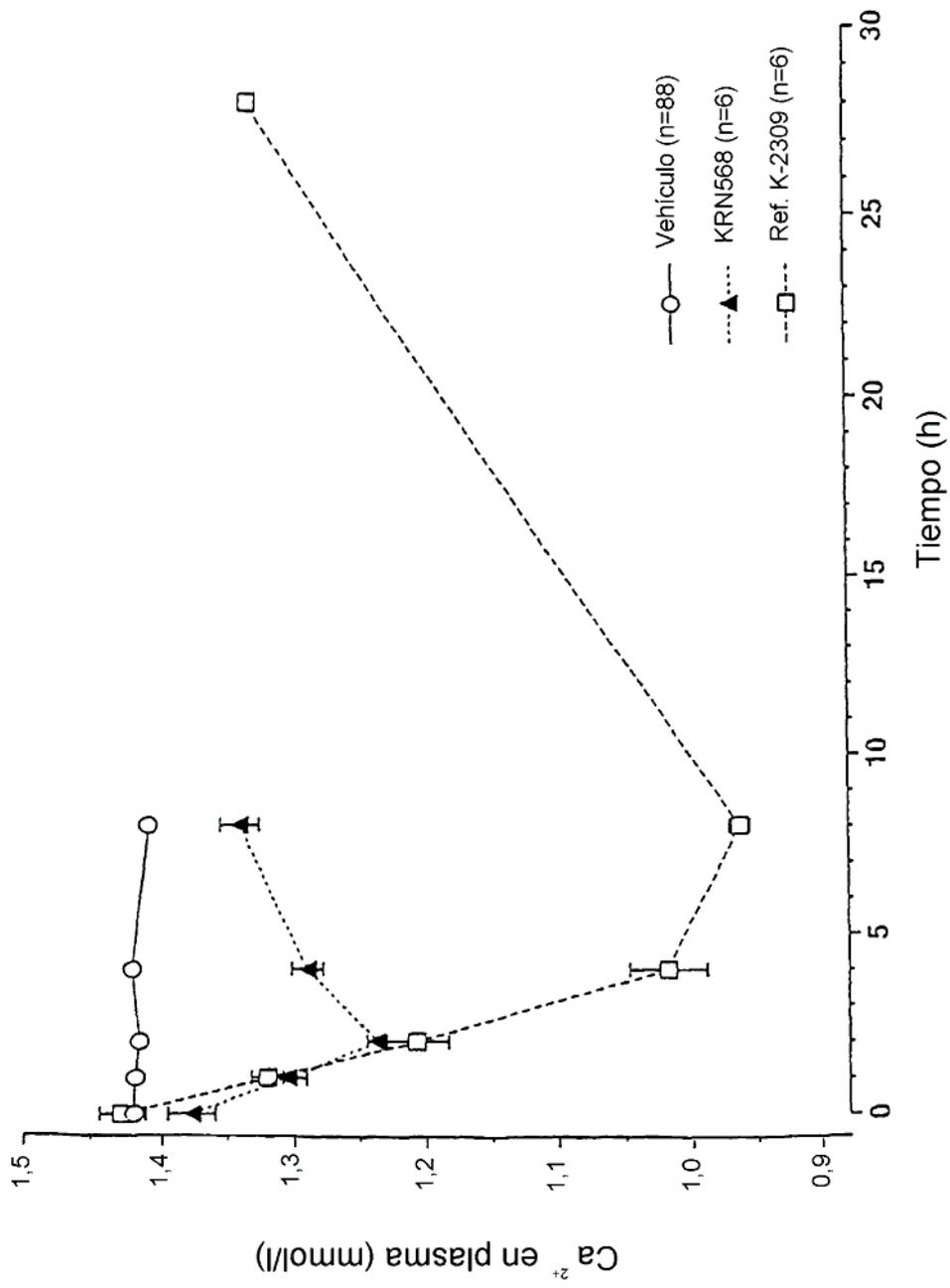


Fig. 93

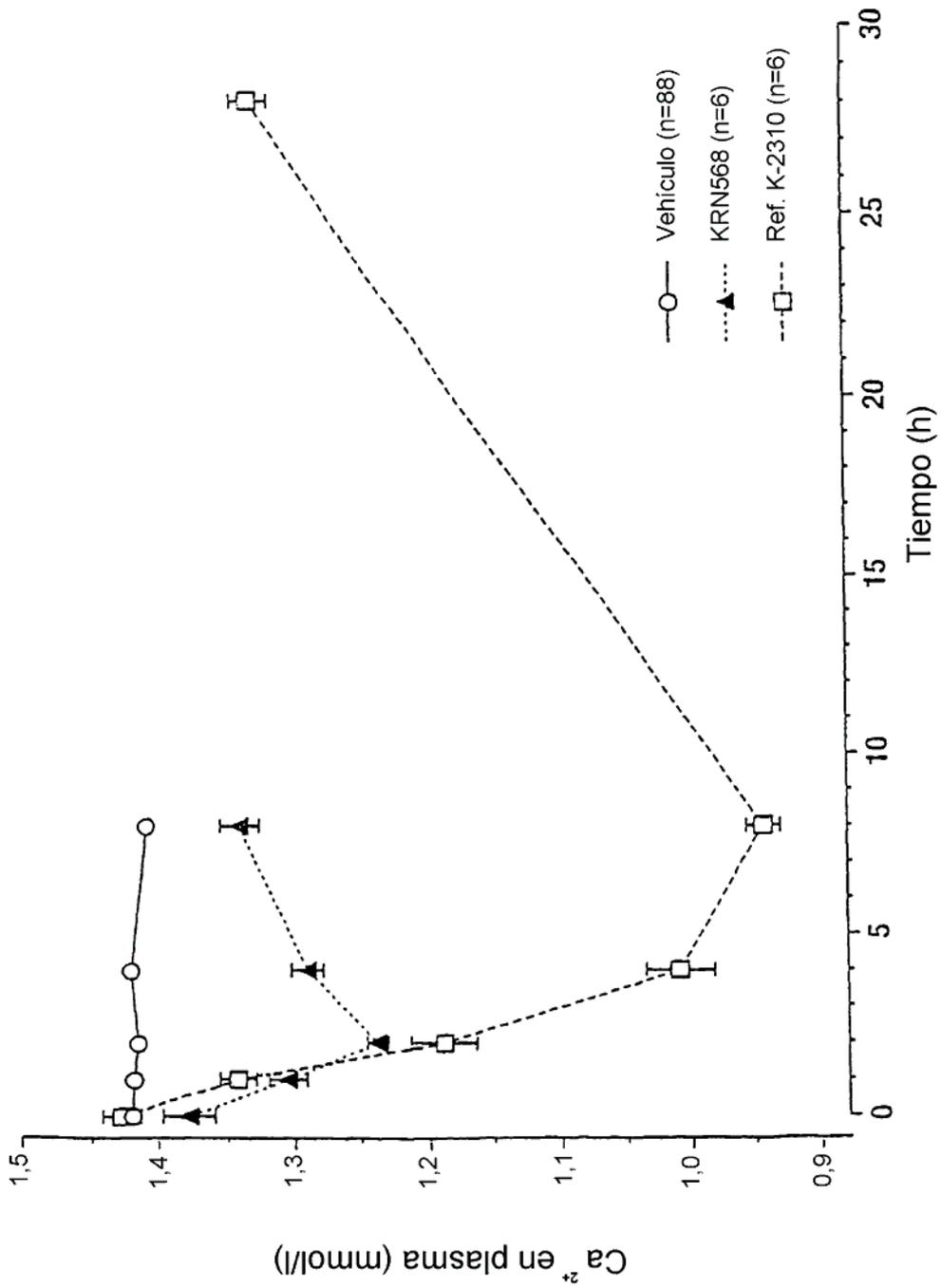


Fig. 94

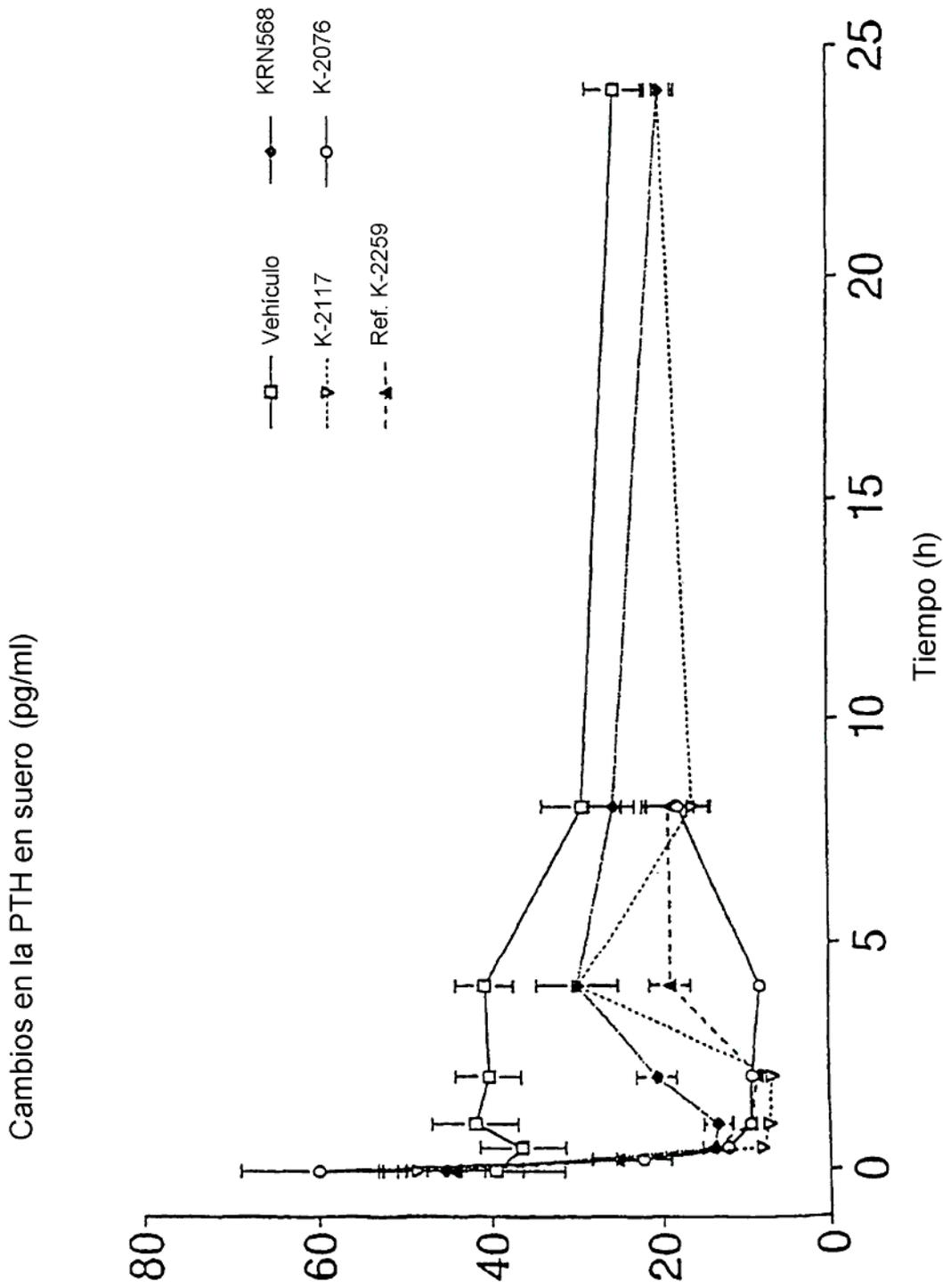


Fig. 95

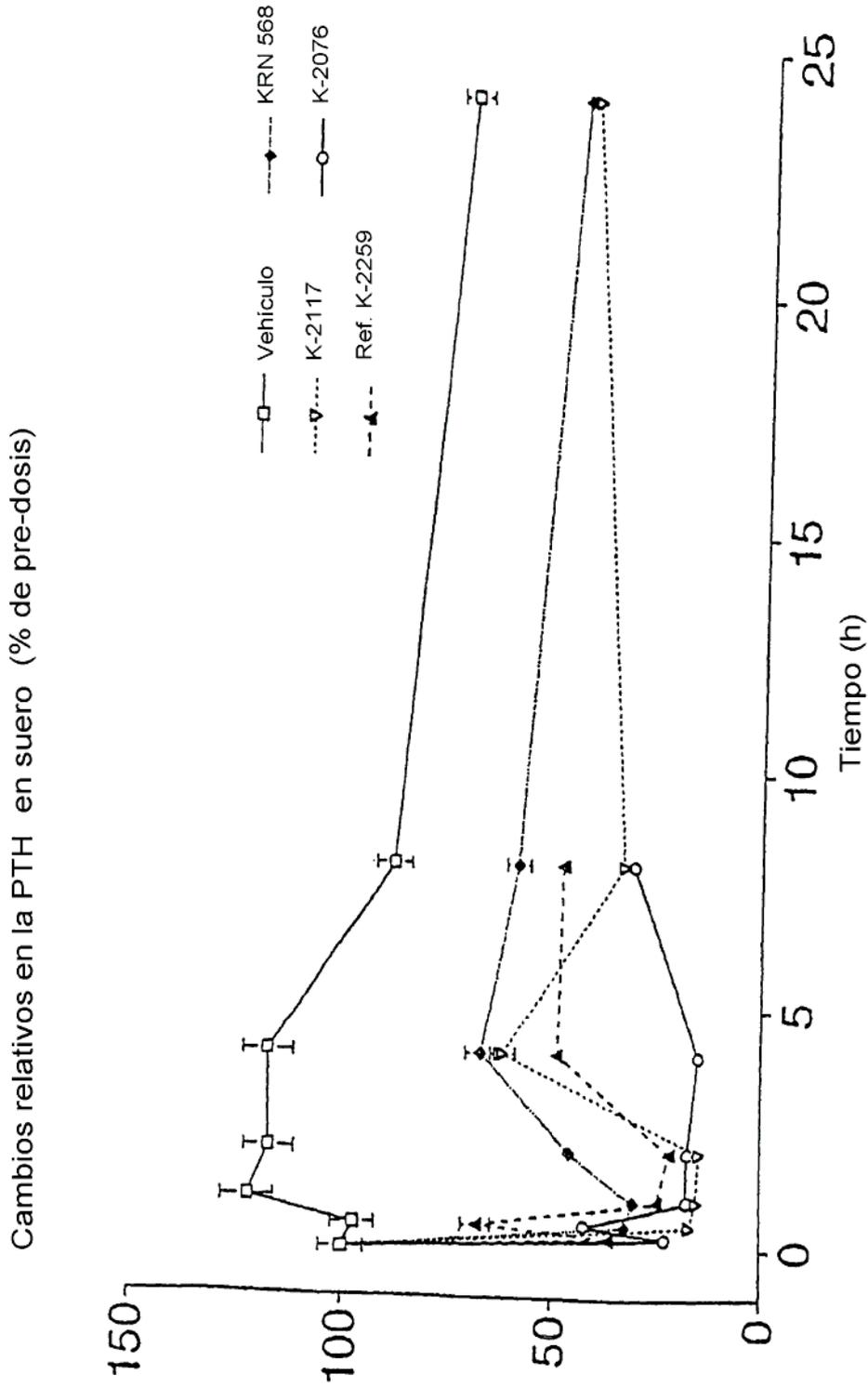


Fig. 96