

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 668**

51 Int. Cl.:  
**C07H 19/167** (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)  
**C07H 19/173** (2006.01)  
**A61K 31/165** (2006.01)  
**A61K 31/7076** (2006.01)  
**A61K 38/44** (2006.01)  
**A61K 45/00** (2006.01)  
**A61P 13/04** (2006.01)  
**A61P 13/12** (2006.01)  
**A61P 19/06** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05783540 .7**  
96 Fecha de presentación: **14.09.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1813623**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2007**

54 Título: **DERIVADO DE NUCLEÓSIDO DE PURINA MODIFICADO EN LA POSICIÓN 8 Y USO MEDICINAL DEL MISMO.**

30 Prioridad:  
**17.09.2004 JP 2004270740**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.02.2012**

73 Titular/es:  
**KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
19-48, YOSHINO  
MATSUMOTO-SHI, NAGANO 399-8710, JP**

72 Inventor/es:  
**TATANI, Kazuya;  
NONAKA, Yoshinori y  
KIKUCHI, Norihiko**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

**ES 2 373 668 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

Derivado de nucleósido de purina modificado en la posición 8 y uso medicinal del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados de nucleósidos de purina modificados en posición 8 que son útiles como medicamentos.

10 Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de nucleósidos de purina modificados en posición 8 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o profármacos de los mismos que son útiles como agentes para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma.

15 **Técnica antecedente**

El ácido úrico es el producto final de los cuerpos de purina en seres humanos. El límite superior de la concentración de ácido úrico normal resuelta en plasma es de 7,0 mg/dl independientemente del sexo y de la edad, y la afección con mayor concentración se define clínicamente como hiperuricemia. La hiperuricemia afecta principalmente a hombres adultos y se considera el resultado de la combinación de factores genéticos implicados en el metabolismo de cuerpos de purina y factores secundarios tales como el consumo de alimentos de alto contenido energético, alimentos ricos en ácidos nucleicos o similares. Las afecciones hiperuricémicas persistentes aumentan el riesgo de desarrollar artritis después de la deposición de cristales de urato intraarticular o periarticular. La afección con dicha artritis desarrollada se denomina gota, y la artritis se denomina ataque de gota. La hiperuricemia se clasifica ampliamente en tipos que consisten en un tipo de superproducción de ácido úrico en el que aumenta la producción de ácido úrico, un tipo de infraexcreción de ácido úrico en el que disminuye la excreción de ácido úrico en orina, y un tipo mixto de los mismos (por ejemplo, véanse las referencias no de patente 1 y 2).

En la prevención o tratamiento de la hiperuricemia o gota, la base es controlar el nivel de ácido úrico en plasma bajo cierto nivel para prevenir la incidencia de artritis gotosa, y la incidencia de artritis gotosa se considera la inferior en el caso de controlar el nivel de ácido úrico en plasma dentro del intervalo de 4,6 a 6,6 mg/dl. Hasta ahora, para el tratamiento de la hiperuricemia o gota, se ha usado alopurinol de un inhibidor de la síntesis de ácido úrico o probenecid, bucolome, benzbromarona de fármacos uricosúricos o similares para la mejora del nivel de ácido úrico en plasma. Además, en el tratamiento de ataques de gota, se usa un agente para el ataque doloroso tal como colchicina, un agente antiinflamatorio no esteroideo tal como indometacina, naproxeno, fenbufén, pranoprofeno, oxaprozina, y un esteroide adrenocortical (por ejemplo, véase la referencia no de patente 1).

El alopurinol de un inhibidor de la síntesis de ácido úrico tiene efectos secundarios tales como síndrome de envenenamiento (vasculitis hipersensible), síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliante, anemia aplásica, insuficiencia hepática o similares. Además, un fármaco uricosúrico tiene la restricción de que no debe usarse para un paciente con insuficiencia renal, y el probenecid, bucolome y benzbromarona tienen efectos secundarios tales como trastorno gastrointestinal, litiasis urinario, y especialmente, la benzbromarona a veces causa insuficiencia hepática fulminante en un paciente con idiosincrasia (por ejemplo, véase la referencia no de patente 1).

Se ha deseado desarrollar un nuevo fármaco preventivo o terapéutico que tenga pocos efectos secundarios que pueda resolver dichos problemas de estos fármacos existentes, especialmente uno con un mecanismo diferente en comparación con fármacos existentes desde el punto de vista de ampliar las opciones de métodos de tratamiento.

Puesto que la hiperuricemia está causada por el estilo de vida, tal como la sobrealimentación, la preferencia por alimentos de alto contenido en purina, grasa o proteínas, ingestión habitual de alcohol, ejercicio insuficiente o similares, y está altamente correlacionada con la obesidad, hipertensión, anomalías en el metabolismo del azúcar o lípidos o similares, las orientaciones sobre el estilo de vida desempeñan un papel importante tal como una terapia no farmacológica para corregir el estilo vida. En particular, la terapia dietética para evitar una ingestión excesiva de purina es una norma fundamental. Sin embargo, es difícil continuar con dicha terapia dietética y mejora del estilo de vida, y a menudo fracasan.

En la ruta de digestión y absorción de ácidos nucleicos en seres humanos, los ácidos nucleicos que se liberan en el intestino a partir de los ácidos nucleicos o nucleoproteínas ingeridos se degradan en mononucleótidos por ribonucleasas, desoxirribonucleasas y polinucleotidasas, además, se considera que la ruta en la que el mononucleótido se degrada en nucleósido por nucleotidasas y fosfatasa, y después los nucleósidos se absorben es la ruta principal. En la ruta, se considera que el nucleósido de purina absorbido se cambia a ácido úrico (por ejemplo, véase la referencia no de patente 3). Como otras rutas, puede sospecharse que el nucleósido se degrada para formar una base de purina y después absorberse, o una base de purina contenida en el alimento se absorbe directamente. Sin embargo, estas vías no se han explicado todavía en detalle.

65 Las proteínas de membrana denominadas transportadoras de nucleósidos están relacionadas con la captación de nucleósidos en el intestino. Como dichos transportadores, hay transportadores equilibrantes que tienen un proceso

de transporte de nucleósidos en la célula por el gradiente de concentración de nucleósidos (en lo sucesivo denominados ENT) y transportadores de nucleósidos dependientes de sodio que están dirigidos por el gradiente de concentración de iones entre el interior y el exterior de la célula (en lo sucesivo denominados CNT) en células de mamífero (por ejemplo, véase la referencia no de patente 4). Como transportadores de nucleósidos humanos, se han identificado y se han clonado hasta ahora dos tipos de ENT, Tipo 1 (en lo sucesivo denominados ENT1) y Tipo 2 (en lo sucesivo denominados ENT2) (por ejemplo, véanse las referencias no de patente 5 y 6). Además, se han identificado y clonado tres tipos de CNT, Tipo 1 (en lo sucesivo denominados CNT1), Tipo 2 (en lo sucesivo denominados CNT2) y Tipo 3 (en lo sucesivo denominados CNT3) (por ejemplo, véanse las referencias no de patente 7 a 9).

La distribución y características de estos transportadores se han confirmado en cierta medida. Respecto a los ENT, tanto los ENT1 como los ENT2 se expresan ampliamente en tejidos normales humanos y transportan nucleósidos tanto de purina como de pirimidina. En términos de función, sus sensibilidades a la nitrobenziltioinosina (en lo sucesivo denominada NBMPR) son diferentes, es decir, el ENT1 se inhibe notablemente por una baja concentración de NBMPR ( $CI_{50} < 5 \text{ nM}$ ), aunque el ENT2 apenas se inhibe por NBMPR, sino que se inhibe únicamente por una alta concentración de NBMPR ( $CI_{50} > 1 \text{ } \mu\text{M}$ ) (por ejemplo, véase la referencia no de patente 10).

Por otro lado, respecto a los CNT, el CNT1 transporta nucleósido de pirimidina y adenosina, y se ha confirmado que el ARN mensajero (en lo sucesivo denominado ARNm) se expresa en el yeyuno y el riñón en ratas. El CNT2 transporta nucleósido de purina y uridina, y se ha confirmado que diversas clases de ARNm se expresan en órganos que incluyen el corazón, el hígado, músculos esqueléticos, riñón, intestinos o similares en seres humanos. El CNT3 se ha clonado recientemente y transporta nucleósidos tanto de purina como de pirimidina, y se ha confirmado que el ARNm se expresa en la médula ósea, páncreas, intestinos y glándula mamaria en seres humanos. Además, en términos de función, se ha confirmado que todos estos CNT no están influenciados por NBMPR (por ejemplo, véanse las referencias no de patente 9 y 11).

Además, en los estudios previos sobre el mecanismo de transporte en los intestinos, se muestra que los cuerpos de purina se absorben a través de CNT desde el lado de la mucosa en células epiteliales del intestino delgado y se transportan al lado de la sangre a través de los ENT existentes en el lado de la serosa (por ejemplo, véase la referencia no de patente 12). Sin embargo, la contribución de transportadores de nucleósidos a la absorción de purina en los intestinos humanos, especialmente en el intestino delgado humano, no se ha aclarado en detalle.

Por otro lado, en las referencias de patente 1 y 2, se ha descrito que el nivel de ácido úrico en plasma se disminuye por inhibición de la absorción de purina. Además, se confirmó que el nivel de ácido úrico en plasma se disminuye por restricción de la ingestión de fuentes dietéticas de purina en seres humanos. Por lo tanto, el ácido úrico sintetizado a partir de nucleósidos de purina absorbido en el intestino refleja la concentración de ácido úrico en plasma (por ejemplo, véase la referencia no de patente 13), el nivel de ácido úrico en plasma puede controlarse por inhibición eficaz de la absorción de nucleósido de purina a través de los intestinos.

Por cierto, se describió que respecto a un derivado de nucleósido de purina modificado en posición 8, que es útil para el tratamiento del virus de la hepatitis C (véase la referencia de patente 3), y la 8-bromoadenosina presentan una débil actividad inhibitoria contra CNT (por ejemplo, véase la referencia no de patente 14). Sin embargo, no se ha descrito ningún derivado de nucleósido de purina modificado en posición 8. Además, nunca se ha descrito o sugerido que un derivado de nucleósido de purina modificado en posición 8 de la presente invención tenga una actividad inhibitoria contra CNT y sea útil para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma, tal como gota, hiperuricemia o similar.

Referencia de patente 1: publicación de patente japonesa 2001-163788;

Referencia de patente 2: patente japonesa N° 2632577;

Referencia de patente 3: publicación internacional W02002/18404;

Referencia no de patente 1: editada por The committee drafting Guideline for the management of hyperuricemia and gout, Guideline for the management of hyperuricemia and gout, Digest version, publicada por Jananse Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism, 1 de septiembre de 2002, págs. 1-9;

Referencia no de patente 2: Astuo Taniguchi y 1 persona, Shindan to Chiryō (Diagnosis and Treatment), 2002, Vol. 90, N° 2, págs.186-191;

Referencia no de patente 3: Harper's Biochemistry, la edición original 25, traducida por Yoshito Kaj iro, publicada por MARUZEN CO., LTD. 30 de enero de 2001, pág. 417;

Referencia no de patente 4: Carol E. Cass y 11 personas, Membrane Transporters as Drug Targets, 1999, págs. 318-321;

Referencia no de patente 5: Mark Griffiths y 10 personas, NATURE MEDICINE, enero de 1997, Vol.3, Nº 1, págs. 89-93;

5 Referencia no de patente 6: Charles R. Crawford y 3 personas, The Journal of Biological Chemistry, 1998, Vol. 273, Nº 9, págs. 5288-5293;

Referencia no de patente 7: Mabel W. L. Ritzel y 5 personas, American Journal of Physiology, 1997, vol. 272, Cell Physiology, Vol. 41, págs. C707-C714;

10 Referencia no de patente 8: Juan Wang y 5 personas, American Journal of Physiology, 1997, Vol. 273, Renal Physiology, Vol. 42, págs. F1058-F1065;

Referencia no de patente 9: Mabel W. L. Ritzel y 14 personas, The Journal of Biological Chemistry, 2001, Vol. 276, Nº 4, págs. 2914-2927;

15 Referencia no de patente 10: Carol E. Cass y 11 personas, Membrane Transporters as Drug Targets, 1999, págs. 316-318;

20 Referencia no de patente 11: Carol E. Cass y 11 personas, Membrane Transporters as Drug Targets, 1999, págs. 327-332;

Referencia no de patente 12: James D. Young y 4 personas, Gastrointestinal transport, molecular physiology, 2001, págs. 334-337;

25 Referencia no de patente 13: N. Zollner, Proceedings of the Nutrition Society, 1982, Vol. 41, págs. 329-342;

Referencia no de patente 14: Patil S. D. y 2 personas, Cancer Chemotherapy Pharmacology, 2000, Vol. 46, Nº 5, págs. 394-402.

30 **Descripción de la invención**

**Problema a resolver por la invención**

35 El objeto de la presente invención es proporcionar derivados de nucleósidos de purina modificados en posición 8 útiles como agentes para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma.

**Medios de resolver los problemas**

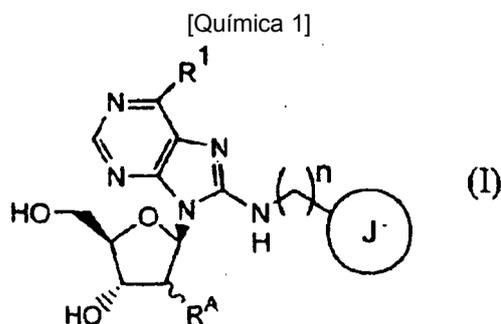
40 Para resolver el objeto mencionado anteriormente, los presentes inventores han estudiado con empeño la absorción de nucleósidos en los intestinos humanos. En primer lugar, los presentes inventores realizaron clonación de ADNc de CNT humanos y analizaron patrones de distribución de CNT en tejidos humanos, y confirmaron que el CNT1 apenas se expresa, y que el CNT2 se expresa abundantemente en el intestino delgado humano. Además, como resultado del análisis de patrones de distribución en las porciones de tracto digestivo, se confirmó que el CNT1 se expresa principalmente en yeyuno e íleon del intestino delgado inferior, y que el CNT2 se expresaba principalmente en el duodeno del intestino delgado superior y después se expresa en el yeyuno, y el CNT3 se expresaba comparable al CNT2 en íleon, aunque la expresión es de apariencia débil en conjunto.

50 Los presentes inventores estudiaron además para encontrar un compuesto que inhiba el aumento del nivel de ácido úrico en plasma, y por último, confirmaron que un derivado de nucleósido de purina modificado en posición 8 representado por la fórmula general (Ic) descrita a continuación tiene una actividad fuertemente inhibitoria sobre la captación de adenosina en un experimento usando células COS-7 transfectadas con un gen de CNT2 humano. Además, en un ensayo de carga de purina en ratas, estos compuestos inhibían el aumento del nivel de ácido úrico en plasma significativamente. Por lo tanto, se descubrió que puesto que un derivado de nucleósido de purina modificado en posición 8 representado por la fórmula general (I) o (Ic) descrita a continuación o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo, inhibe notablemente el aumento del nivel de ácido úrico en plasma, el mismo es útil como un fármaco para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma, formando de este modo las bases de la presente invención.

60 Es decir, la presente invención se refiere a:

[1] un derivado de purinanucleósido 8-modificado representado por la siguiente fórmula general:

65

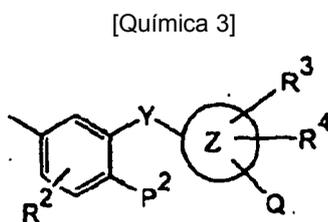


en la fórmula,

- 5 n representa 1 ó 2;  
 $R^A$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;  
 $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino o un átomo de cloro;  
 el anillo J representa un grupo 2-naftilo opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula general:



o



- 15 Y representa un enlace sencillo o un grupo conector;  
 el anillo Z representa un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo o un grupo heterocicloalquilo;  
 $R^2$  a  $R^4$ ,  $P^1$ ,  $P^2$  y Q representan independientemente un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo -AH o un grupo -A-D-E-G,

- 20 en el que  
 A representa un enlace sencillo, -O-, -S-, -NR<sup>5</sup>-, -COO-, -CONR<sup>6</sup>-, -NR<sup>7</sup>CO- o -NR<sup>8</sup>COO- en los que  $R^5$  a  $R^8$  representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

- D representa un grupo alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquenileno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido;

- 25 E representa un enlace sencillo, -O-, -S-, NR<sup>9</sup>-, -COO-, -CONR<sup>10</sup>-, -NR<sup>11</sup>CO-, -NR<sup>12</sup>COO-, un grupo cicloalquileno C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquileno opcionalmente sustituido, y un grupo arileno opcionalmente sustituido o un grupo heteroarileno opcionalmente sustituido en el que  $R^9$  a  $R^{12}$  representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

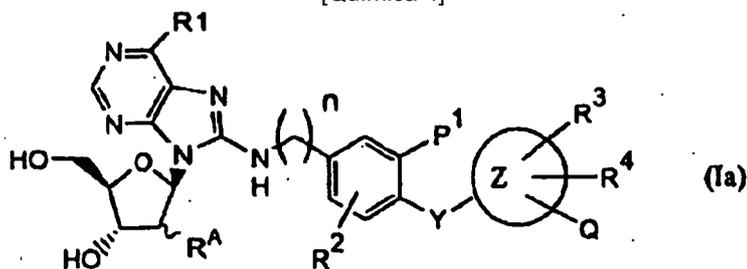
- 30 G representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo aril (alquilo C<sub>1-6</sub>);

- o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo; en el que dicho profármaco se prepara introduciendo un grupo que forma un profármaco en uno o más grupos seleccionados entre un grupo hidroxilo y un grupo amino, en el que dicho grupo que forma un profármaco se selecciona entre alquil C<sub>1-6</sub>-CO-, alquil C<sub>1-6</sub>-O-alquil C<sub>1-6</sub>-CO-, alquil C<sub>1-6</sub>-OCO-alquil C<sub>1-6</sub>-CO-, alquil C<sub>1-6</sub>-OCO-, y alquil C<sub>1-6</sub>-O-alquil C<sub>1-6</sub>-OCO-;

- [2] un derivado de purinanucleósido 8-modificado como se ha definido en el punto [1] anterior representado por la siguiente fórmula general:

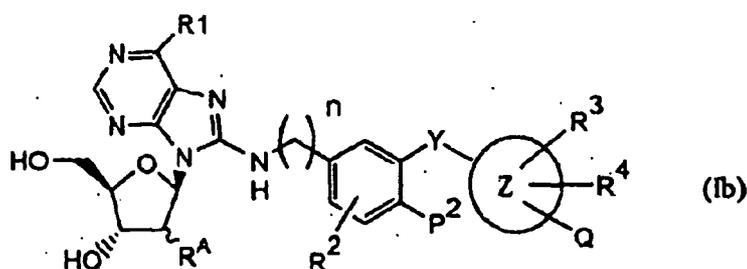
40

[Química 4]



o

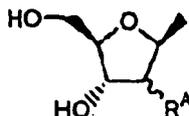
[Química 5]



5 en las que el anillo Z representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo; R<sup>2</sup> a R<sup>4</sup> representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, que puede tener un grupo arilo, un grupo amino o un grupo mono- o di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

10 [3] un derivado de purinanucleósido 8-modificado como se ha definido en los puntos [1] ó [2] anteriores, en el que el sustituyente:

15 [Química 6]



representa un grupo D-ribosilo, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

20 [4] un derivado de purinanucleósido 8-modificado como se ha definido en uno cualquiera de los puntos [1] a [3] anteriores, en el que R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

[5] un derivado de purinanucleósido 8-modificado como se ha definido en uno cualquiera de los puntos [1] a [4] anteriores, en el que n representa 1, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

25 [6] un derivado de purinanucleósido 8-modificado como se ha definido en uno cualquiera de los puntos [1] a [5] anteriores, en el que Y representa un enlace sencillo, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

[7] una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un derivado de purinanucleósido 8-modificado como se ha definido en uno cualquiera de los puntos [1] a [6] anteriores, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

30 [8] una composición farmacéutica como se ha definido en el punto [7] anterior, que es un agente para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma;

[9] una composición farmacéutica como se ha definido en el punto [8] anterior, en la que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es una enfermedad seleccionada entre un grupo que consiste en gota, hiperuricemia, litiasis urinaria, nefropatía hiperuricémica y nefropatía del ácido úrico aguda;

35 [10] una composición farmacéutica como se ha definido en el punto [9] anterior, en la que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es gota;

[11] una composición farmacéutica como se ha definido en el punto [9] anterior, en la que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es hiperuricemia;

40 [12] una composición farmacéutica como se ha definido en el punto [7] anterior que es un agente para reducir el

nivel de ácido úrico en plasma;

[13] una composición farmacéutica como se ha definido en uno cualquiera de los puntos [7] a [12] anteriores, que comprende en combinación como un ingrediente activo al menos un agente seleccionado entre un grupo que consiste en colchicina, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un esteroide, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un fármaco uricosúrico, un alcalinizador urinario y una oxidasa del ácido úrico.

[14] un uso de un derivado de purinanucleósido 8-modificado como se define en uno cualquiera de los puntos [1] a [6] anteriores, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato o solvato del mismo, para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma;

[15] un uso como se ha definido en el punto [14] anterior, en el que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es una enfermedad seleccionada entre un grupo que consiste en gota, hiperuricemia, litiasis urinaria, nefropatía hiperuricémica y nefropatía del ácido úrico aguda;

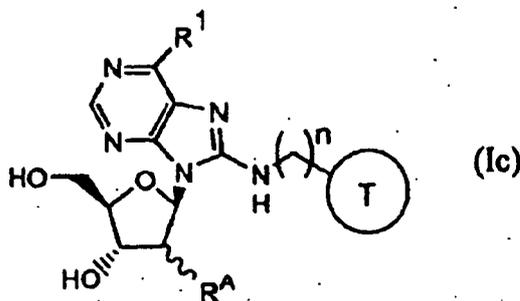
[16] un uso como se ha definido en el punto [15] anterior, en el que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es gota;

[17] un uso como se ha definido en el punto [15] anterior, en el que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es hiperuricemia;

[18] un uso de un derivado de purinanucleósido 8-modificado como se ha definido en uno cualquiera de los puntos [1] a [6] anteriores, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo, y al menos un agente seleccionado entre un grupo que consiste en colchicina, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un esteroide, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un fármaco uricosúrico, un alcalinizador urinario y una oxidasa del ácido úrico para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma;

[19] un derivado de purinanucleósido 8-modificado representado por la siguiente fórmula general:

[Química 7]



en la que n representa 1 ó 2,  $R^A$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino o un átomo de cloro, el anillo T representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido; o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo; para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma; en el que dicho profármaco se prepara introduciendo un grupo que forma un profármaco en uno o más grupos seleccionados entre un grupo hidroxilo y un grupo amino, en el que dicho grupo que forma un profármaco se selecciona entre alquil  $C_{1-6}$ -CO-, alquil  $C_{1-6}$ -O-alquil  $C_{1-6}$ -CO-, alquil  $C_{1-6}$ -OCO-alquil  $C_{1-6}$ -CO-, alquil  $C_{1-6}$ -OCO-, y alquil  $C_{1-6}$ -O-alquil  $C_{1-6}$ -OCO-.

En los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, como sustituyentes que un grupo 2-naftilo puede tener son, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo ftalamida, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo mono- o di-(alquil inferior)amino, un grupo alcocarbonilo inferior, o pueden ilustrarse un grupo mono- o diN-(alquil inferior)carbamoilo.

En el caso de que Y sea un grupo conector, como un grupo conector, por ejemplo, puede ilustrarse  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-S-$  y  $-SCH_2-$ , como un grupo preferible, puede ilustrarse  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-OCH_2-$  y  $-S-$ .

La expresión "grupo arilo" significa un grupo hidrocarburo aromacíclico que tiene 6 ó 10 átomos de carbono, tales como por ejemplo un grupo fenilo o un grupo naftilo, y el término "arileno" significa un grupo divalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno en distintos átomos adyacentes que tienen la valencia libre del grupo arilo anterior.

La expresión "grupo heteroarilo" significa un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene cualquiera de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, que se obtiene a partir de, por ejemplo, tiazol, oxazol, isotiazol, isooxazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol o furazan, o un grupo heterocíclico condensado aromático de 5 ó 6 miembros condensado con un anillo de 6 miembros, que contiene cualquiera de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, que se obtiene a partir de, por ejemplo, indol,

isoidol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, bencisoxazol, bencisotiazol, indazol, bencimidazol, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina, sinolina, indolizina, naftiridina o pteridina, y la expresión "grupo heteroarileno" significa un grupo divalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno en distintos átomos adyacentes que tienen una valencia libre del grupo heteroarilo anterior.

5 La expresión "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

10 El término "inferior" significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene 6 o menos átomos de carbono, por ejemplo, como "grupo alquilo inferior", puede ilustrarse un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo o un grupo hexilo, como "grupo alquenilo inferior", puede ilustrarse un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo o un grupo 2-metilalilo, como "grupo alquilino inferior", puede ilustrarse un grupo etinilo o un grupo 2-propinilo, como "grupo alcoxi inferior", puede ilustrarse un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo terc-pentiloxi o un grupo hexiloxi, y como "grupo alcoxicarbonilo inferior", puede ilustrarse un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo sec-butoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo pentiloxicarbonilo, un grupo isopentiloxicarbonilo, un grupo neopentiloxicarbonilo, un grupo terc-pentiloxicarbonilo o un grupo hexiloxicarbonilo.

15 La expresión "opcionalmente sustituido" significa que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes, como los sustituyentes opcionales, puede ilustrarse un átomo de halógeno, un grupo ciano,  $-OW^1$ ,  $-NW^2W^3$ ,  $-OCOW^4$ ,  $-OCOOW^5$ ,  $-NW^6COW^7$ ,  $-NW^8COOW^9$ ,  $-NHC(=NH)-NH^2$ ,  $-CONW^{10}W^{11}$ ,  $-NW^{12}CONW^{13}W^{14}$ ,  $-SO_2NW^{15}W^{16}$  o  $-N+W^{17}W^{18}W^{19}$ , en los que  $W^1$  a  $W^3$  representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo (alquilo inferior) o un grupo aril (alquilo inferior);  $W^4$  y  $W^5$  representan independientemente un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo (alquilo inferior) o un grupo aril (alquilo inferior);  $W^6$  a  $W^{16}$  representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo (alquilo inferior) o un grupo aril (alquilo inferior); o  $W^6$  y  $W^7$ ,  $W^8$  y  $W^9$ ,  $W^{10}$  y  $W^{11}$ ,  $W^{12}$  y  $W^{13}$ ,  $W^{13}$  y  $W^{14}$ , y  $W^{15}$  y  $W^{16}$  pueden formar un grupo amino cíclico alifático que contiene el átomo de nitrógeno en la posición de unión;  $W^{17}$  a  $W^{19}$  representan independientemente un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo (alquilo inferior) o un grupo aril (alquilo inferior); o  $W^{17}$ ,  $W^{18}$  y  $W^{19}$  pueden formar una estructura de anillos que contiene el átomo de nitrógeno en la posición de unión.

20 La expresión "grupo cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo monocíclico alifático que tiene de 3 a 8 átomos de carbono tales como, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopropentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo o un grupo ciclooctilo, y la expresión "grupo cicloalquileno" significa un grupo divalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno en diferentes átomos adyacentes que tienen una valencia libre del grupo cicloalquilo anterior. La expresión "grupo heterocicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo monocíclico alifático de 3 a 8 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, que pueden tener 1 ó 2 grupos oxo tales como, por ejemplo, un grupo aziridino, un grupo azetidino, un grupo morfolino, un grupo 2-morfolinilo, un grupo tiomorfolino, un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo piperidino, un grupo 4-piperidinilo, un grupo 1-piperazinilo o un grupo 1-pirrolilo, o un grupo hidrocarburo monocíclico alifático de 5 a 6 miembros como se ha definido anteriormente, condensado a un anillo benceno, por ejemplo, un grupo 1,3-dioxoisindolin-2-ilo, y la expresión "grupo heterocicloalquileno" significa un grupo divalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno en distintos átomos adyacentes que tienen la valencia libre del grupo heterocicloalquilo anterior.

25 La expresión "grupo hidroxil (alquilo inferior)" significa el grupo alquilo inferior anterior sustituido con un grupo hidroxilo en cualquier posición, y, por ejemplo, puede incluirse un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo o un grupo 1,1-dimetil-2-hidroxipropilo.

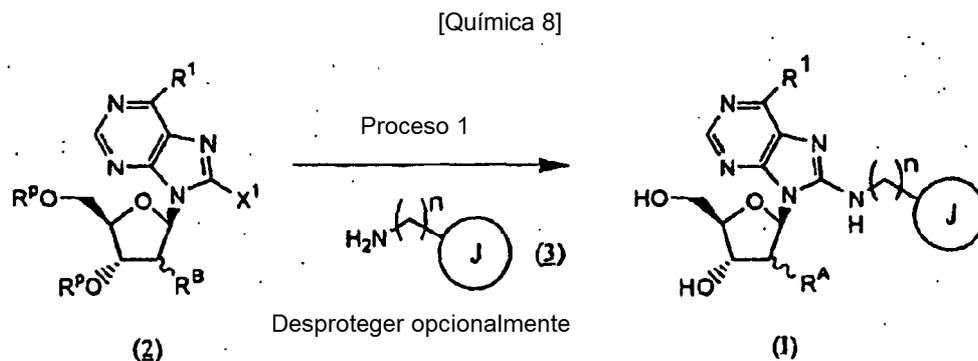
30 La expresión "grupo aril (alquilo inferior)" significa el grupo alquilo inferior anterior sustituido con el grupo arilo anterior en cualquier posición, y, por ejemplo, puede incluirse un grupo bencilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 2-feniletilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, un grupo fenilhexilo, un grupo naftilmetilo, un grupo naftiletilo, un grupo naftilpropilo, un grupo naftilbutilo, un grupo naftilpentilo o un grupo naftilhexilo.

35 La expresión "grupo mono- o di-(alquil inferior) amino" significa un grupo amino mono- o di-sustituido con el grupo alquilo inferior anterior, la expresión "mono- o di-N-(alquil inferior) carbamoilo" significa un grupo carbamoilo mono- o disustituido con el grupo alquilo inferior anterior, y en el caso de estar di-sustituido, cada alquilo inferior puede ser diferente.

40 La expresión "grupo amino cíclico alifático" significa un grupo amino cíclico de 3 a 8 miembros que puede contener cualquier heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno en la posición de unión seleccionado entre un grupo que

consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, tal como, por ejemplo, un grupo aziridino, un grupo azetidino, un grupo morfolino, un grupo tiomorfolino, un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo piperidino, un grupo 1-piperazinilo o un grupo 1-pirrolilo, y que puede tener 1 ó 2 grupos oxo (por ejemplo, un grupo 2-oxo-1-pirrolidinilo).

Los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, por los siguientes métodos o métodos similares, o métodos conocidos o similares descritos en la bibliografía. Además, en el caso de que sea necesario un grupo protector, los procedimientos de introducción y eliminación pueden combinarse opcionalmente en el modo habitual (por ejemplo, véase Referencia de Patente 3 o Synthesis, 1977, págs. 725-726).



En la fórmula,  $X^1$  representa un átomo de halógeno,  $R^P$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector hidroxilo, en la que cada  $R^P$  puede ser diferente,  $R^B$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo protegido, y  $n$ ,  $R^A$ ,  $R^1$  y el anillo J tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

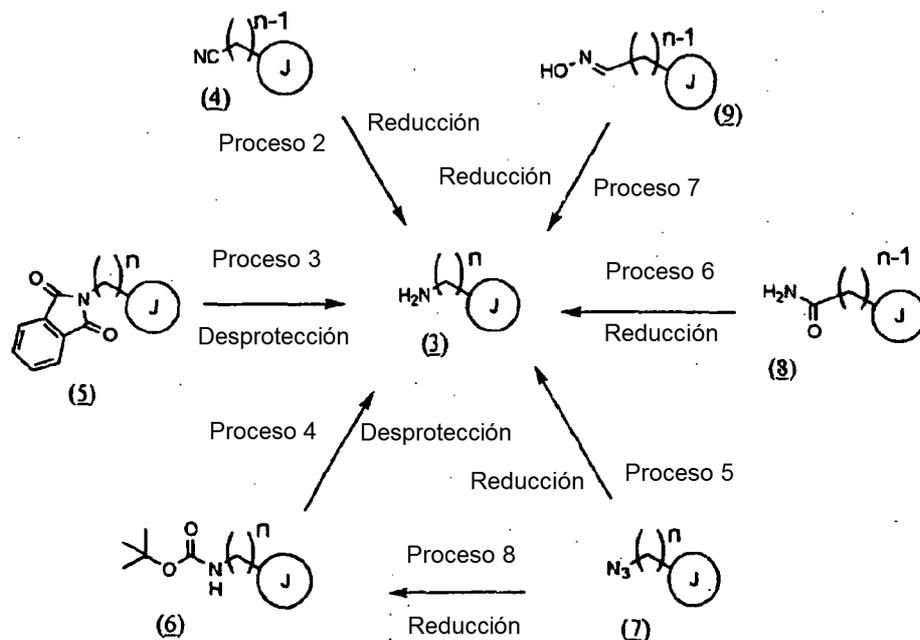
#### Proceso

Un derivado de purinanucleósido 8-modificado representado por la fórmula general anterior (I) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (2) a condensación con un compuesto representado por la fórmula general anterior (3) en presencia o ausencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, carbonato potásico o piridina sin o en un disolvente inerte, y eliminando opcionalmente un grupo protector. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, 1-propanol, isobutanol, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, tolueno, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción normalmente es de 1 hora a 3 días, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

Los compuestos representados por la fórmula general anterior (2) usados como un material de partida en el presente proceso de producción están disponibles en el mercado o pueden prepararse en un método conocido o similar (por ejemplos, los métodos descritos en *J. Org. Chem.*, 1981, 46(13), 2819-2823, *Chem. Pharm. Bull.*, 1977, 25(4), 575-578, *Tetrahedron*, 1970, 26,4251-4259, *Org. Lett.*, 2001, 3(26), 4221-4223 (Información de Apoyo), *Nucleic Acids Res.*, 1990, 18, 3339-3345, y *J. Med. Chem.*, 1985, 28(10), 1481-1485).

Los compuestos representados por la fórmula general anterior (3) están disponibles en el mercado o también pueden prepararse mediante un método conocido o similar o mediante el siguiente método. Además, en caso de que sea necesario un grupo protector, los procedimientos de introducción y eliminación pueden combinarse opcionalmente de la manera habitual.

[Química 9]



En la fórmula, n y el anillo J tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

#### 5 Proceso 2

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (3) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (4) de acuerdo con un método de reducción general de un nitrilo, por ejemplo, 1) a reducción usando un agente reductor, tal como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente inerte, o 2) a reducción catalítica usando un catalizador de metal, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono, un óxido de platino en presencia o ausencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción de reducción 1), por ejemplo, puede ilustrarse tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción. Como el disolvente inerte usado en la reacción de reducción 2), por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

#### Proceso 3

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (3) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (5) de acuerdo con un método de desprotección general de un grupo ftaloilo, por ejemplo, a desprotección usando, por ejemplo, hidrazina o metilamina en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse diclorometano, cloroformo, metanol, etanol, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 3 días, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

#### Proceso 4

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (3) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (6) de acuerdo con un método de desprotección general de un grupo terc-butoxicarbonilo, por ejemplo, a desprotección usando un ácido, tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, metanol, etanol, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

## Proceso 5

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (3) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (7) de acuerdo con un método de reducción general de una azida, por ejemplo, 1) a reducción catalítica usando un catalizador de metal, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono o catalizador de Lindlar en presencia o ausencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente inerte, o 2) a reducción usando un agente reductor, tal como, por ejemplo hidruro de litio y aluminio. Como el disolvente inerte usado en la reacción de reducción 1), por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, un disolvente y la temperatura de la reacción. Como el disolvente inerte usado en la reacción de reducción 2), por ejemplo, puede ilustrarse tetrahidrofurano, éter dietílico, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

## Proceso 6

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (3) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (8) de acuerdo con un método de reducción general de una amida, por ejemplo, a reducción usando un agente reductor, tal como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o diborano en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse tetrahidrofurano, éter dietílico, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

## Proceso 7

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (3) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (9), de acuerdo con un método de reducción general de una oxima, por ejemplo, 1) a reducción catalítica usando un catalizador de metal, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono u óxido de platino en presencia o ausencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente inerte, o 2) a reducción usando un agente reductor, tal como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte. Como un disolvente usado en la reacción de reducción 1), por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción. Como el disolvente inerte usado en la reacción de reducción 2), por ejemplo, puede ilustrarse tetrahidrofurano, éter dietílico, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

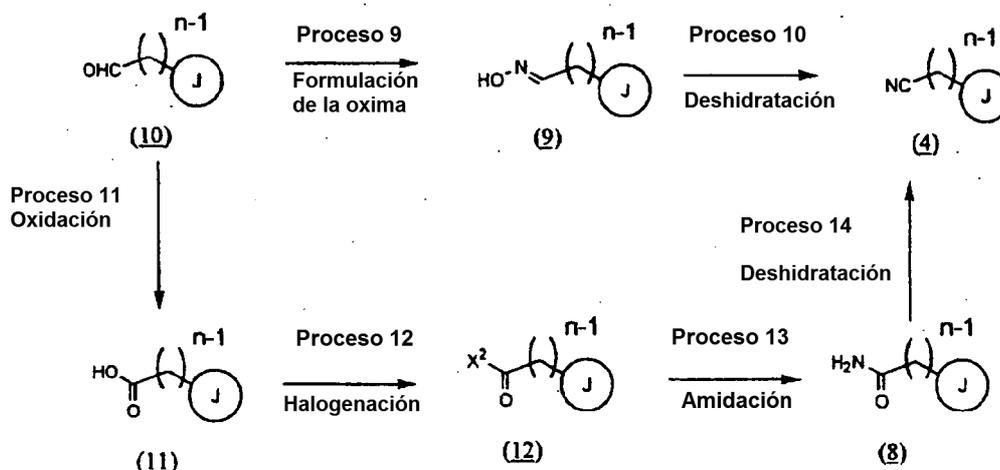
## Proceso 8

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (6) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (7), a reducción catalítica usando un catalizador de metal, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono o catalizador de Lindlar en presencia de dicarbonato de di-terc-butilo en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 3 días, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

Los compuestos representados por las fórmulas generales anteriores (4) a (9) usados como un material de partida en los procesos 2 a 8 anteriores están disponibles en el mercado o también pueden prepararse mediante un método conocido o similar, o similares, por ejemplo, y puede ilustrarse el siguiente método. Además, en caso de que sea necesario un grupo protector, los procedimientos de introducción y eliminación pueden combinarse opcionalmente de la manera habitual.

Los compuestos representados por las fórmulas generales anteriores (4), (8) y (9) usados como un material de partida en cada uno de los procesos anteriores 2, 6 y 7 también pueden prepararse mediante el siguiente método.

## [Química 10]



En la fórmula,  $X^2$  representa un átomo de halógeno, y  $n$  y el anillo  $J$  tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5

## Proceso 9

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (9) también puede prepararse dejando que un compuesto representado por la fórmula general anterior (10) reaccione con hidroxilamina en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, piridina, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

## 15 Proceso 10

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (4) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (9) a deshidratación con cloruro de tionilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, anhídrido acético, anhídrido ftálico en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, piridina, trietilendiamina o acetato sódico, sin o en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, benceno, acetato de etilo, ácido acético, piridina, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción normalmente es de 1 hora a 3 días, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

20

## 25 Proceso 11

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (11) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (10) de acuerdo con un método de oxidación general de un aldehído, por ejemplo, 1) a oxidación usando clorito sódico en presencia de 2-metil-2-buteno y dihidrogenofosfato sódico en un disolvente inerte, o 2) a oxidación usando un agente de oxidación (por ejemplo, OXONE (marca registrada) en un disolvente inerte (por ejemplo, en un método descrito en Org. Lett., 2003,5(7), 1031 a 1034). Como el disolvente inerte usado en la reacción de oxidación 1), puede ilustrarse *tert*-butilalcohol, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a temperatura ambiente, y el tiempo de reacción normalmente es de 1 hora a 3 días, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción. Como el disolvente inerte usado en la reacción de oxidación 2), por ejemplo, puede ilustrarse *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidona, triamida hexametilfosfórica, *tert*-butilalcohol, acetonitrilo, acetona, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 3 días, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

35

## 40 Proceso 12

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (12) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (11) a halogenación usando un agente de halogenación, tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo o bromuro de tionilo opcionalmente en coexistencia con una cantidad catalítica de, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, triamida

45

hexametilfosfórica o piridina en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse éter dietílico, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, *N,N*-dimetilacetamida, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

Proceso 13

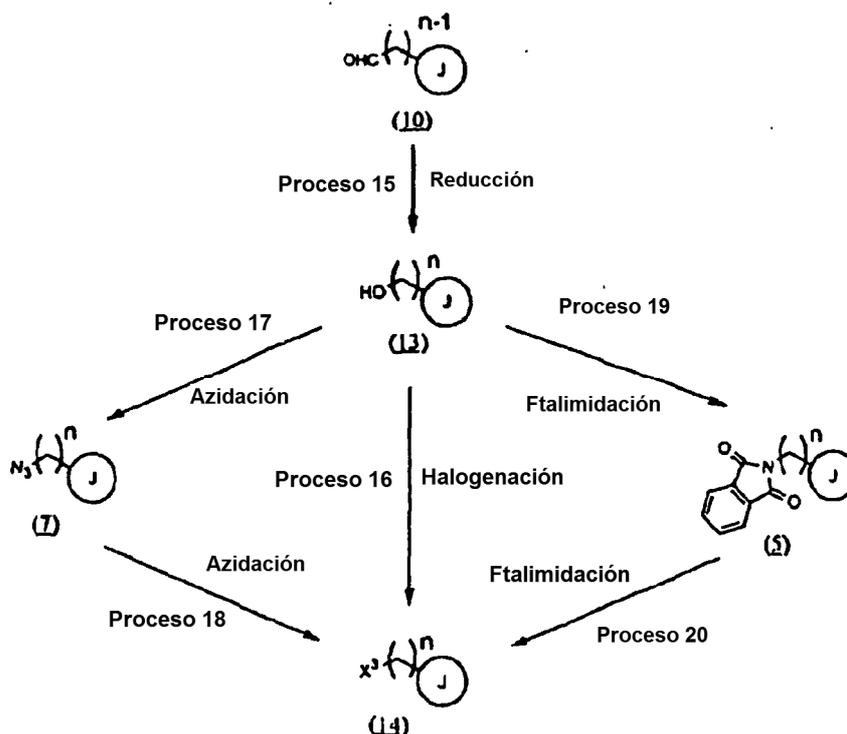
Un compuesto representado por la fórmula general anterior (8) también puede prepararse dejando a un compuesto representado por la fórmula general anterior (12) reaccionar con, por ejemplo, amoniaco o hexametildisilazano sin o en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción; por ejemplo, puede ilustrarse tolueno, diclorometano, cloroformo, hexano, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción

Proceso 14

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (4) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (8) a deshidratación con anhídrido trifluoroacético, cloruro de tionilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, *N,N*-diciclohexancarboximida en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, piridina, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

Además, los compuestos representados por las fórmulas generales anteriores (5) y (7) usados como un material de partida en cada uno de los procesos anteriores 3 y 5 también pueden prepararse por el siguiente método.

[Química 11]



En la fórmula,  $\text{X}^3$  representa un átomo de halógeno, y *n* y el anillo *J* tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 15

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (13) también puede prepararse sometiendo un

5 compuesto representado por la fórmula general anterior (10) de acuerdo con un método de reducción general de un aldehído, por ejemplo, a reducción usando un agente reductor, tal como tetrahidrobórato sódico, hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, éter dietílico, tetrahidrofurano, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

#### Proceso 16

10 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (14) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (13) a halogenación usando un reactivo de halogenación, tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo o bromuro de tionilo opcionalmente en coexistencia con una cantidad catalítica de, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, triamida  
15 hexametilfosfórica o piridina en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse éter dietílico, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, *N,N*-dimetilacetamida, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

#### 20 Proceso 17

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (7) también puede prepararse dejando que un compuesto representado por la fórmula general anterior (13) reaccione con un reactivo de azidación, tal como, por ejemplo, azida sódica o azida de litio en presencia de un azodicarboxilato, tal como, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo, y un reactivo de organofósforo, tal como, por ejemplo, trifenilfosfina en un  
25 disolvente inerte (reacción de Mitsunobu). Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede usarse tetrahidrofurano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la  
30 reacción.

#### Proceso 18

35 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (7) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (14) a azidación usando un reactivo de azidación, tal como, por ejemplo, azida sódica o azida de litio en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede usarse *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, *N*-metil-2-pirrolidina, acetonitrilo, tetrahidrofurano, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

#### Proceso 19

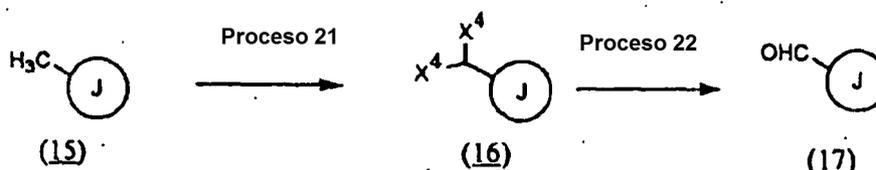
45 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (5) también puede prepararse dejando que un compuesto representado por la fórmula general anterior (13) reaccione con una ftalimida en presencia de un azodicarboxilato, tal como, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y un reactivo de organofósforo, tal como, por ejemplo, trifenilfosfina en un disolvente inerte (reacción de Mitsunobu). Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede usarse tetrahidrofurano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a  
50 temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

#### Proceso 20

55 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (5) también puede prepararse dejando que un compuesto representado por la fórmula general anterior (14) reaccione con ftalimida potásica en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede usarse *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, *N*-metil-2-pirrolidona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el  
60 tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

Entre los compuestos representados por la fórmula general anterior (10) usados como materiales de partida en los procesos 9, 11 y 15 anteriores, un compuesto (17), en el que n es 1 también puede prepararse mediante un método  
65 mostrado en los procesos 21 a 22.

## [Química 12]



En la fórmula,  $\text{X}^4$  representa un átomo de halógeno, y  $n$  y el anillo J tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5

## Proceso 21

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (16) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (15) a halogenación usando un reactivo de halogenación, tal como, por ejemplo, cloruro de sulfuro o N-bromosuccinimida, y opcionalmente añadiendo un agente iniciador de radical, tal como, por ejemplo, peróxido de dibenzoilo o azobisisobutironitrilo sin o en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse diclorometano, tetracloruro de carbono, ciclohexano, benceno, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción normalmente es de 1 hora a 3 días, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

15

## Proceso 22

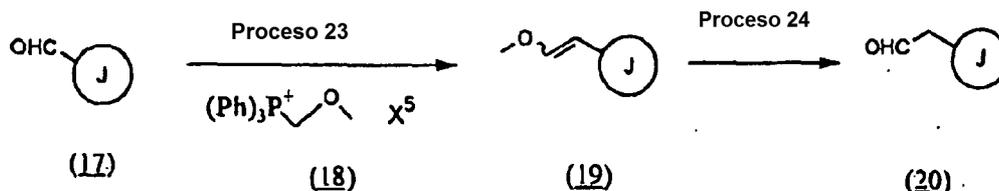
Un compuesto representado por la fórmula general anterior (17) también puede prepararse dejando que un compuesto representado por la fórmula general anterior (16) reaccione con una sal de plata, tal como, por ejemplo, nitrato de plata en un disolvente y después por hidrólisis en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Como el disolvente usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, isopropanol, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

20

Entre los compuestos representados por la fórmula general anterior (10) usados como materiales de partida en los procesos 9, 11 y 15 que se han mencionado anteriormente, un compuesto (20) en el que  $n$  es 2 también puede prepararse mediante un método mostrado en los procesos 23 a 24.

30

## [Química 13]



En la fórmula, Ph representa un grupo fenilo,  $\text{X}^5$  representa un ión de haluro, y el anillo J tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

35

## Proceso 23

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (19) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (17) a condensación con un compuesto representado por la fórmula general anterior (18) en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico, terc-butóxido potásico, n-butil litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida sódica o hidróxido sódico en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, acetonitrilo, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de  $-78^\circ\text{C}$  a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

45

## Proceso 24

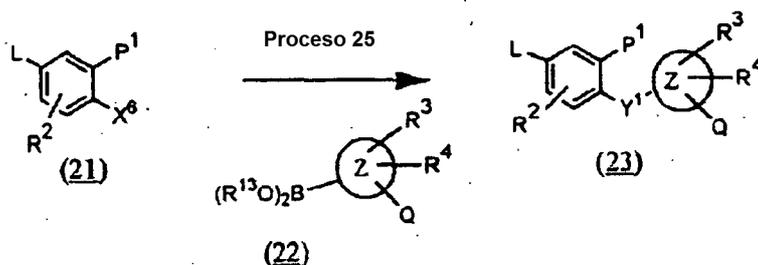
Un compuesto representado por la fórmula general anterior (20) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (19) a hidrólisis en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o p-toluenosulfonato de

50

piridinio. Como el disolvente usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

5

[Química 14]



En la fórmula, X<sup>6</sup> representa un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo; L representa un grupo formilo, un grupo ciano o un grupo carbamoilo; R<sup>13</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o dos R<sup>13</sup> representan un grupo etileno o trimetileno que forma un anillo de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de boro y dos átomos de oxígeno unidos al mismo, y el grupo cíclico puede tener grupos alquilo inferiores; Y<sup>1</sup> representa un enlace sencillo; y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, anillo Z, P<sup>1</sup> y Q tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

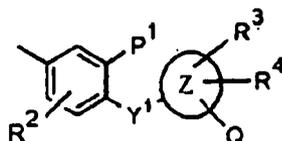
10

15 Proceso 25

Entre los compuestos representados por la fórmula general anterior (4), (8) y (10), un compuesto en el que n es 1 y el anillo J es la siguiente fórmula general:

20

[Química 15]



en la fórmula, Y<sup>1</sup> representa un enlace sencillo; y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, anillo Z, P<sup>1</sup> y Q tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (21) a condensación con un compuesto de organoboro representado por la fórmula general anterior (22) en presencia de un catalizador de paladio, tal como, por ejemplo, *tetraquis* (trifenilfosfina)paladio (0) y una base tal como, por ejemplo, carbonato sódico o carbonato potásico en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse tetrahidrofurano, etanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida tolueno, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción normalmente es de 1 hora a 3 días, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción. Un compuesto representado por la fórmula general anterior (22) usado como un material de partida en el presente proceso está disponible en el mercado o puede prepararse mediante un método conocido o similar (por ejemplo, en un método descrito en J. Org. Chem., 2000, 65(1), 164-168, J. Org. Chem., 1993, 58(8), 2201-2208, J. Med. Chem., 1997, 40(22), 3542-3550, y Synthesis, 2004, 4, 469-483).

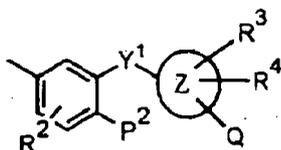
25

30

Además, entre los compuestos representados por las fórmulas generales anteriores (4), (8) y (10), un compuesto en el que n es 1 y el anillo J es la siguiente fórmula general:

35

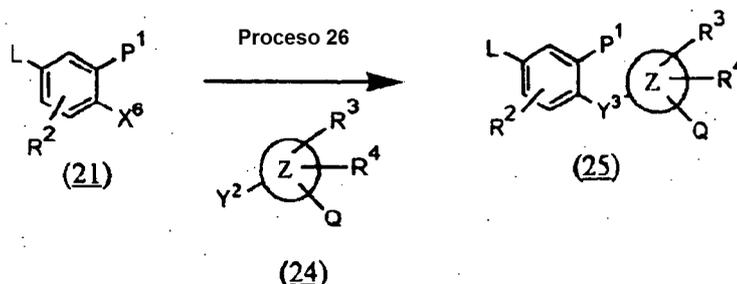
[Química 16]



en la fórmula, Y<sup>1</sup> representa un enlace sencillo; y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, anillo Z, P<sup>2</sup> y Q tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, también puede prepararse usando los materiales de partida correspondientes por el mismo método que el proceso 25 anterior.

40

[Química 17]

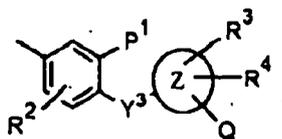


5 En la fórmula, Y<sup>2</sup> representa un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo, un grupo tiol o un grupo tiometil (-CH<sub>2</sub>SH); Y<sup>3</sup> representa -O-, -OCH<sub>2</sub>-, -S- o -SCH<sub>2</sub>-; y X<sup>6</sup>, L, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, anillo Z, P<sup>1</sup> y Q tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 26

10 Entre los compuestos representados por la fórmula general anterior (4), (8) y (10), un compuesto en el que n es 1 y el anillo J es un grupo representado por la siguiente fórmula general:

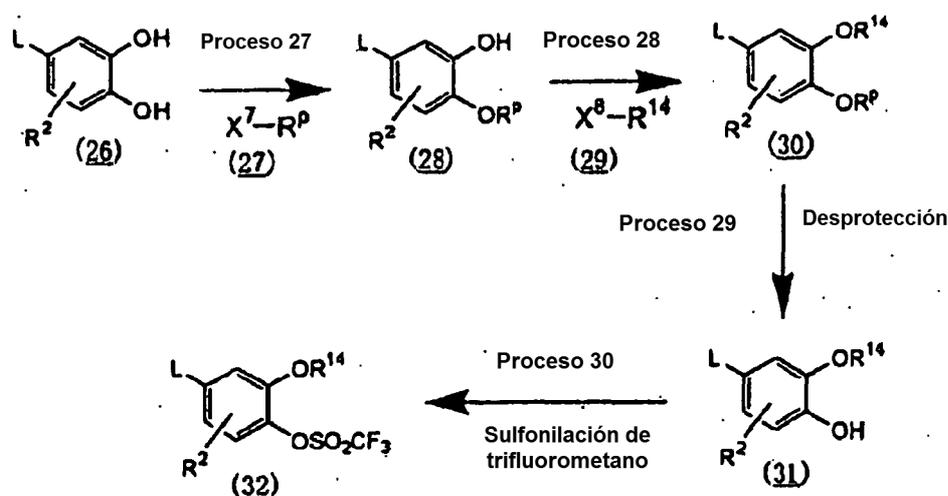
[Química 18]



15 en la fórmula, Y<sup>3</sup> representa -O-, -OCH<sub>2</sub>-, -S- o -SCH<sub>2</sub>-; y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, anillo Z, P<sup>1</sup> y Q tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (21) a condensación con un compuesto representado por la fórmula general anterior (24) en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, terc-butóxido potásico o hidróxido sódico en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

25 Entre los compuestos representados por la fórmula general anterior (21) usados como materiales de partida en el proceso 25 ó 26 anterior, un compuesto (32) en el que P<sup>1</sup> es un grupo alcoxi y X<sup>6</sup> es un grupo trifluorometanosulfonilo también puede prepararse por el siguiente método o un método similar.

[Química 19]



En la fórmula, X<sup>7</sup> y X<sup>8</sup> independientemente representan un átomo de halógeno; RP representa un grupo protector hidroxí; R<sup>14</sup> representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido; y L y R<sup>2</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

#### Proceso 27

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (28) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (26) a O-alquilación usando un agente de alquilación o un agente para introducir un grupo protector hidroxí representado por la fórmula general anterior (27) en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, carbonato potásico, trietilamina o diisopropiltilamina, opcionalmente en coexistencia con una cantidad catalítica de yoduro sódico en un disolvente inerte. Como un agente para introducir un grupo protector hidroxí, por ejemplo, puede ilustrarse bromuro de bencilo o clorometilmetil éter. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, tetrahidrofurano, N,N-diinetilformamida, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

#### Proceso 28

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (30) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (28) a O-alquilación usando un agente de alquilación representado por la fórmula general anterior (29) en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, potassiumcarbonato, trietilamina o diisopropiltilamina, opcionalmente en coexistencia con una cantidad catalítica de yoduro sódico en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

#### Proceso 29

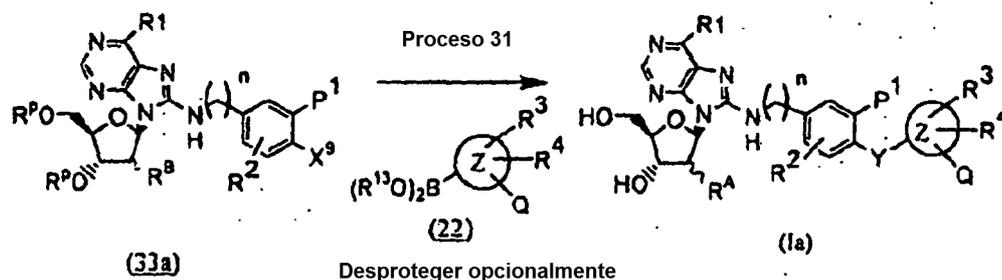
Un compuesto representado por la fórmula general anterior (31) también puede prepararse eliminando un grupo protector hidroxí de un compuesto representado por la fórmula general anterior (30) en la que RP representa un grupo protector hidroxí de la manera habitual. Por ejemplo, en caso de que el grupo protector sea un grupo bencilo, un compuesto representado por la fórmula general anterior (31) también puede prepararse por reducción catalítica usando un catalizador de metal, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono en presencia o ausencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente inerte. Como el disolvente inserte usado en la reacción de reducción catalítica, por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de reacción.

## Proceso 30

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (32) también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (31) a trifluorometanosulfonilación usando un reactivo de trifluorometanosulfonilación, tal como, por ejemplo, anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base, tal como, por ejemplo, piridina, trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse tolueno, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

Por otro lado, los compuestos representados por las fórmulas generales anteriores (1a) e (1b) de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, mediante el siguiente método o similar o en combinación con el mismo. En caso de que un grupo protector sea necesario, los procedimientos de introducción y eliminación pueden combinarse opcionalmente de la manera habitual.

[Química 20]



En la fórmula representa un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfoxi; Y representa un enlace sencillo; y n, R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>p</sup>, anillo Z, P<sup>1</sup> y Q tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

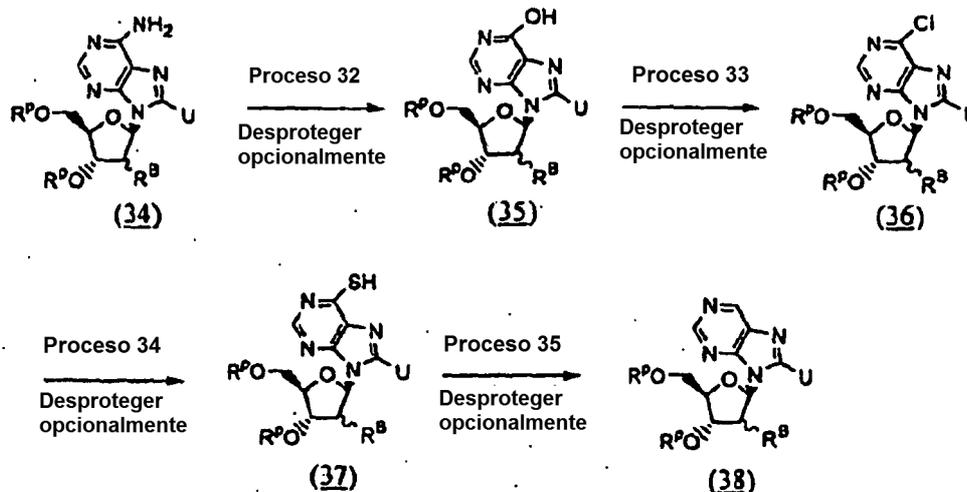
## Proceso 31

Entre los compuestos representados por la fórmula general anterior (1a), un compuesto en el que Y es un enlace sencillo también puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (33a) a condensación con un compuesto de organoboro representado por la fórmula general anterior (22) en presencia de un catalizador de paladio, tal como, por ejemplo, *tetraquis* (trifenilfosfina)paladio (0) y una base, tal como, por ejemplo, carbonato sódico o carbonato potásico en un disolvente inerte y eliminando opcionalmente un grupo protector. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse tetrahidrofurano, etanol, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de 1 hora a 3 días, que varía en base a un material de partida usado, un disolvente y la temperatura de reacción.

Entre los compuestos representados por la fórmula general anterior (1b), un compuesto en el que Y es un enlace sencillo también puede prepararse usando los materiales de partida correspondientes mediante el mismo método que el proceso 31.

En los compuestos de la presente invención, un compuesto en el que R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, un grupo tiol o un átomo de hidrógeno también puede prepararse, por ejemplo, mediante el siguiente método o similar o un método conocido (por ejemplo, el método descrito en J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1990, 2937-2942, Chem. Pharm. Bull., 1989, 37(2), 336-339, y J. Org. Chem., 1962, 3279-3283) o un método similar o similares. Además, en caso de que sea necesario un grupo protector, los procedimientos de introducción y eliminación pueden combinarse opcionalmente de la manera habitual. Además, el siguiente proceso para intercambiar R<sup>1</sup> puede realizarse opcionalmente mediante cualquier proceso de fabricación adecuado del proceso que se ha descrito anteriormente.

[Química 21]



En la fórmula, U representa, por ejemplos un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo amino sustituido; R<sup>p</sup> y R<sup>B</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5

Proceso 32

Un compuesto (35) en el que R<sup>1</sup> es un grupo hidroxilo también puede prepararse sometiendo un compuesto (34) en el que el grupo correspondiente es un grupo amino a desaminación usando un reactivo de diazotización, tal como, por ejemplo, nitrito sódico en un disolvente inerte, y eliminando opcionalmente un grupo protector. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse ácido acético, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción normalmente es de 1 hora a 3 días, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

10

Proceso 33

Un compuesto (36) en el que R<sup>1</sup> es un átomo de cloro también puede prepararse sometiendo un compuesto (35) en el que el grupo correspondiente es un grupo hidroxilo, 1) a halogenación usando un reactivo de halogenación, tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo u oxiclorigeno de fósforo en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilaniлина o piridina opcionalmente en coexistencia con una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida en un disolvente inerte, y eliminando opcionalmente un grupo protector, o 2) a halogenación en presencia de un tetracloruro de carbono y un reactivo de organofósforo, tal como, por ejemplo, trifenilfosfina o trimetilfosfito en un disolvente inerte, y eliminando opcionalmente un grupo protector. Como el disolvente inerte usado en la reacción de halogenación, por ejemplo, puede ilustrarse diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción normalmente es de 1 hora a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

15

30 Proceso 34

Un compuesto (37) en el que R<sup>1</sup> es un grupo tiol también puede prepararse sometiendo un compuesto (36) en el que el grupo correspondiente es un átomo de cloro a tiolación usando una tiourea en un disolvente inerte, y eliminando opcionalmente un grupo protector. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse etanol, 1-propanol, acetonitrilo, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción normalmente es de 1 hora a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

35

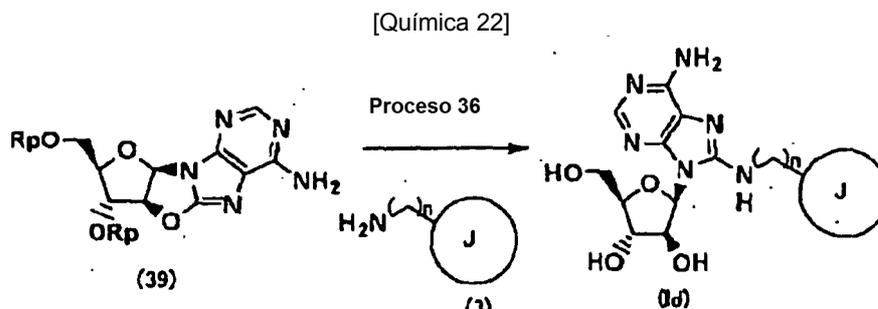
Proceso 35

Un compuesto (38) en el que R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno también puede prepararse sometiendo un compuesto (37) en el que el grupo correspondiente es un grupo tiol a desulfurización usando un catalizador de metal, tal como, por ejemplo, níquel Raney en un disolvente inerte, y eliminando opcionalmente un grupo protector. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse etanol, 2-metoxietanol, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción normalmente es de 1 hora a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el

40

45

disolvente y la temperatura de la reacción.



5 En la fórmula, n, R<sup>p</sup> y el anillo J tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

#### Proceso 36

10 Un derivado de purinanucleósido 8-modificado representado por la fórmula general anterior (39) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (39) a condensación con un compuesto representado por la fórmula general anterior (3) en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, carbonato potásico o piridina sin o en un disolvente inerte, y eliminando opcionalmente un grupo protector. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, 1-propanol, isobutanol, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, tolueno, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción normalmente es de 1 hora a 3 días, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

20 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (39) usado como un material de partida en el presente proceso está disponible en el mercado o puede prepararse mediante un método conocido (por ejemplo, el método descrito en Chem. Pharm. Bull., 1977, 25, 2482-2489), o un método similar o similares.

25 Además, entre los compuestos representados por la fórmula general anterior (1a) o (1b), un compuesto en el que al menos uno de R<sup>2</sup> a R<sup>4</sup>, P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup> y Q es un grupo alqueno inferior o un grupo alquino inferior también puede prepararse, 1) sometiendo un compuesto en el que el grupo correspondiente es un átomo de bromo o un átomo de yodo a condensación usando el derivado de alqueno o alquino correspondiente en presencia de un catalizador de paladio, tal como, por ejemplo, acetato de paladio; un ligando de fósforo orgánico, tal como, por ejemplo, trifenilfosfina y una base tal como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido sódico en un disolvente inerte o 2) sometiendo un compuesto en el que el grupo correspondiente es un átomo de bromo o un átomo de yodo a condensación con el compuesto organoboro correspondiente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato de cesio o terc-butóxido sódico, en coexistencia con un catalizador de paladio, tal como, por ejemplo, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) y opcionalmente con un ligando, tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo en un disolvente inerte. Como el disolvente inserte usado en las reacciones 1) y 2), por ejemplos, puede ilustrarse tolueno, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, etanol, acetonitrilo, agua o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

40 Entre los compuestos representados por la fórmula general anterior (1a) o (1b), un compuesto en el que al menos uno de R<sup>2</sup> a R<sup>4</sup>, P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup> y Q tiene un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo amino mono- o di-sustituido o un grupo éster también puede prepararse sometiendo un compuesto en el que el grupo correspondiente es un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino o un grupo carboxi, a alquilación usando un reactivo de alquilación, tal como, por ejemplo, el compuesto alquilo halogenado correspondiente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o hidróxido sódico en un disolvente inserte opcionalmente en coexistencia con una cantidad catalítica de yoduro sódico. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, diclorometano, tolueno, etanol, acetona, agua, o un disolvente mixto de los mismos o similares. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

50 Entre los compuestos representados por la fórmula general anterior (1a) o (1b), un compuesto en el que al menos uno de R<sup>2</sup> a R<sup>4</sup>, P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup> y Q tiene un grupo alcoxi o un grupo éster también puede prepararse sometiendo un compuesto en el que el grupo correspondiente es un grupo hidroxilo o un grupo carboxi a condensación (reacción de Mitsunobu) usando con el compuesto de alcohol correspondiente en presencia de un azodicarboxilato, tal como, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y un reactivo de organofósforo, tal como, por ejemplo,

55

trifenilfosfina en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, puede ilustrarse diclorometano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base a los materiales de partida usados, el disolvente y la temperatura de la reacción.

Entre los compuestos representados por la fórmula general anterior (la) o (lb), un compuesto en el que al menos uno de  $R^2$  a  $R^4$ ,  $P^1$ ,  $P^2$  y  $Q$  tiene un grupo carbamoilo o un grupo carbamoilo mono- o di-sustituido también puede prepararse sometiendo un compuesto en el que el grupo correspondiente es un grupo carboxi, y el compuesto de amina correspondiente a amidación usando un agente de condensación, tal como, por ejemplo, difenilfosfolizida o dicitclohexilcarbodiimida en un disolvente inerte, opcionalmente en coexistencia con un reactivo de esterificación activado, tal como, por ejemplo, puede ilustrarse 1-hidroxibenzotriazol. Como el disolvente inerte usado en la reacción, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción normalmente es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción normalmente es de 1 hora a 3 días, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción.

Entre los compuestos representados por la fórmula general anterior (la) o (lb), un compuesto en el que al menos uno de  $R^2$  a  $R^4$ ,  $P^1$ ,  $P^2$  y  $Q$  tiene un grupo acilamino también puede prepararse 1) sometiendo un compuesto en el que el grupo correspondiente es un grupo amino o un grupo amino mono-sustituido a acilación usando un reactivo de acilación, tal como, por ejemplo, el derivado acilhaluro correspondiente en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina o hidróxido sódico en un disolvente inerte, o 2) sometiendo un compuesto en el que el grupo correspondiente es un grupo amino a acilación usando un agente de acilación, tal como, por ejemplo, el derivado de acilhaluro correspondiente en presencia o ausencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina o hidróxido sódico en un disolvente inerte, y después opcionalmente a alquilación usando un reactivo de alquilación, tal como, por ejemplo, el compuesto alquilo halogenado correspondiente en presencia de una base, tal como hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, terc-butóxido potásico o hidróxido sódico en un disolvente inserte opcionalmente en coexistencia con una cantidad catalítica de yoduro sódico. Como el disolvente inserte usado en la acilación, por ejemplo, puede ilustrarse diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, piridina, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, el disolvente y la temperatura de la reacción. Como el disolvente inserte usado en la reacción de alquilación 2), por ejemplo, puede ilustrarse tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, tolueno, etanol, acetona, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base a un material de partida usado, un disolvente y la temperatura de la reacción.

Como un grupo protector en la presente invención, pueden usarse diversos grupos protectores generalmente usados en la síntesis orgánica. Por ejemplo, como un grupo protector hidroxilo, puede ilustrarse un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo bencilo, un grupo metoximetilo, un grupo acetilo, un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo, y un grupo alilo, además, en caso de que haya dos grupos hidroxilo adyacentes, puede ilustrarse un grupo isopropilideno, un grupo ciclopentilideno, y un grupo ciclohexilideno. Como un grupo protector tiol, por ejemplo, puede ilustrarse un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo bencilo, un grupo acetilo, un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, y un grupo benciloxicarbonilo. Como un grupo protector amino, por ejemplo, puede ilustrarse un grupo benciloxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo bencilo, un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo acetilo, y un grupo ftaloilo. Como un grupo protector carboxilo, por ejemplo, puede ilustrarse un grupo bencilo, un grupo terc-butildimetilsililo, y un grupo alilo.

Los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención pueden aislarse y purificarse por medio de separación convencional, tal como, por ejemplo, recristalización fracciona, purificación usando cromatografía, extracción de disolvente o extracción en fase sólida. Además, los derivados de purinanucleósido 8-modificado representados por la fórmula general anterior (Ic) que muestran una actividad inhibidora contra CNT2 pueden prepararse, aislarse y purificarse mediante los mismos métodos que los procesos anteriores de los derivados de purinanucleósido 8-modificado representados por la fórmula general anterior (I).

Los derivados de purinanucleósido 8-modificado representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables de la manera habitual. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de adición de ácidos con ácidos minerales, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico, sales de adición de ácidos con ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido benzoico, ácido glutámico, y ácido aspártico, sales con bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, sal sólida, y sal potásica, sales de adición con bases orgánicas, tales como, por ejemplo, *N*-metil-D-glucamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, 2-aminoetanol, tris (hidroximetil) aminometano, arginina y lisina.

- 5 Entre los derivados de purinanucleósido 8-modificado representado por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, hay dos isómeros geométricos, el isómero cis (Z) y el isómero trans (E), en cada componente que tiene un enlace insaturado. En la presente invención, puede emplearse cualquiera del isómero cis (Z), trans (E) y una mezcla de los mismos.
- 10 Entre los derivados de purinanucleósido 8-modificado representado por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, hay dos isómeros ópticos, el isómero R y el isómero S, en cada compuesto que tiene un átomo de carbono asimétrico excluyendo el resto de residuo de azúcar. En la presente invención, también puede emplearse cualquiera del isómero R y el isómero S, y también puede emplearse una mezcla de ambos isómeros.
- 15 Entre los derivados de purinanucleósido 8-modificado representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, puede haber tautómeros. Los compuestos de la presente invención incluyen estos tautómeros.
- 20 En la presente invención, el término "profármaco" significa un compuesto obtenido modificando un precursor con un grupo farmacéuticamente aceptable usado generalmente en un profármaco, y puede esperarse que dicho compuesto, por ejemplo, tenga características adicionales, tales como, por ejemplo, estabilidad mejorada, o una larga duración, y ejerza eficacia después de convertirse en el precursor en el tracto digestivo. Los profármacos del compuesto representado por la fórmula general anterior (I) de la presente invención pueden prepararse introduciendo adecuadamente un grupo que forma un profármaco en uno o más grupos seleccionados opcionalmente entre un grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo amino de un compuesto representado por la fórmula general anterior (I) usando un agente para formar un profármaco, tal como, por ejemplo, el haluro correspondiente de la manera habitual, y después aislándolo y purificándolo de la manera habitual como una demanda de ocasión (véase "Gekkan-yakuji The clinical pharmacokinetics for proper uses of pharmaceutical drugs", Edición extra, Marzo de 2000, Vol. 42, N° 4, págs. 669-707; y "New drug delivery system", expedido por CMC Co. Ltd., 31 de enero de 2000, págs.67-173). El grupo que forma un profármaco usado en un grupo hidroxilo o un grupo amino se selecciona entre alquilo inferior-CO-, alquilo inferior-O-alquilo inferior-CO-, alquilo inferior-OCO-alquilo inferior-CO-, alquilo inferior-OCO-, y alquilo inferior-O-alquilo inferior -OCO-.
- 25 En la presente invención, como un solvato con un disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, puede ilustrarse el solvato con el etanol.
- 30 En la presente invención, como las enfermedades asociadas con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma incluyen, por ejemplo, gota, hiperuricemia, litiasis urinaria, nefropatía hiperuricémica, y puede ilustrarse la nefropatía aguda por ácido úrico, y especialmente pueden ilustrarse la gota y la hiperuricemia.
- 35 Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en la prevención o el tratamiento prácticos, la dosificación de un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo como ingrediente activo se decide de forma apropiada dependiendo de la edad, sexo, peso corporal y grado de síntomas y tratamiento de cada paciente, por ejemplo, que está aproximadamente dentro del intervalo de 1 a 2.000 mg al día por humano adulto en el caso de administración oral, y la dosis diaria puede dividirse en una o varias dosis y administrarse convenientemente.
- 40 Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en la prevención o el tratamiento prácticos, se usan diversas formas de dosificación dependiendo de sus usos para administración oral o parenteral. Como ejemplos de las formas de dosificación, son preferibles formas de administración por vía oral tales como polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, cápsulas o jarabes secos.
- 45 Estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse por mezcla con un aditivo farmacéutico apropiado tal como, por ejemplo, excipientes, disgregantes, aglutinantes o lubricantes de acuerdo con métodos farmacéuticamente convencionales y formulación de la mezcla dependiendo de sus formas de dosificación de la forma habitual.
- 50 Por ejemplo, si se desea, pueden formularse polvos mezclando bien un ingrediente activo con, por ejemplo, excipientes y lubricantes apropiados. Pueden formularse comprimidos, si se desea, mezclando un ingrediente activo con, por ejemplo, excipientes, disgregantes, aglutinantes y lubricantes apropiados, y comprimiendo la mezcla de acuerdo con métodos convencionales. Los comprimidos, si se desea además, pueden recubrirse convenientemente para proporcionar, por ejemplo, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcares y comprimidos con recubrimiento entérico. Las cápsulas pueden formularse, si se desea, mezclando bien un ingrediente activo con, por ejemplo, excipientes o lubricantes apropiados, o formulando gránulos o polvos finos de acuerdo con métodos convencionales, y cargando después las composiciones en cápsulas apropiadas. Dichas formas de administración por vía oral pueden formularse como preparaciones de liberación inmediata o liberación sostenida dependiendo de los métodos de prevención o tratamiento.
- 55 Un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior de la presente invención o profármacos del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o hidratos o solvatos del mismo, puede usarse en combinación con
- 60
- 65

un fármaco para el tratamiento de hiperuricemia o gota que no inhiba sustancialmente la absorción de nucleósidos. Como fármacos que pueden usarse para el tratamiento de la hiperuricemia en la presente invención pueden ilustrarse, por ejemplo, un fármaco uricosúrico tal como probenecid, bucolome o benzbromarona; un inhibidor de la síntesis de ácido úrico tal como alopurinol, oxipurinol, febuxostat o Y-700; un alcalinizante urinario tal como hidrogenocarbonato de sodio, citrato potásico o citrato sódico; y una oxidasa del ácido úrico tal como rasburicasa, uricase PEG-20 o una oxidasa de ácido úrico recombinante (uricase). Además pueden ilustrarse, por ejemplo, como fármacos para el tratamiento de gota, colchicina; un agente antiinflamatorio no esteroideo tal como, por ejemplo, indometacina, naproxeno, fenbufén, pranoprofeno, oxaprozina, ketoprofeno, etoricoxib o tenoxicam; un esteroide adrenocortical. En la presente invención, el ingrediente activo de la presente invención puede usarse en combinación con al menos uno de estos fármacos, y la composición farmacéutica que comprende en combinación al menos uno de estos fármacos no se limita a una sola preparación formulada simultáneamente con el ingrediente activo de la presente invención, e incluye modos de administración tales como una combinación de una preparación separada formulada por separado a partir de una composición farmacéutica que contiene el ingrediente activo de la presente invención que se va a administrar a intervalos de dosificación iguales o diferentes. Además, en caso de usarse en combinación con un fármaco distinto del ingrediente activo de la presente invención, la dosis del compuesto de la presente invención puede disminuirse de acuerdo con la dosificación del otro fármaco usado en combinación, pudiendo obtenerse ocasionalmente un efecto aditivo en la prevención o tratamiento de la enfermedad anterior; y pueden evitarse o disminuirse los efectos adversos de los fármacos coadministrados.

## 20 Efecto de la invención

Los derivados de nucleósidos de purina modificados en posición 8 representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, o profármacos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos o solvatos de los mismos, pueden suprimir notablemente el aumento del nivel de ácido úrico en plasma por inhibición de la absorción de nucleósidos de purina a través de los intestinos en el cuerpo.

## Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica que muestra el patrón de distribución de CNT1 y CNT2 en tejidos humanos. El eje vertical es el número de moléculas por 1 ng de ADNc (número de moléculas/ng ADNc). El eje horizontal es el nombre de los tejidos. La gráfica de barras a la izquierda muestra el CNT1 y la gráfica de barras a la derecha muestra el CNT2.

La Figura 2 es una gráfica que muestra el patrón de distribución de CNT1 a CNT3 en estómago e intestinos humanos. El eje vertical es el número de moléculas por 1 ng de ARN total (número de moléculas/ng de ARN total). El eje horizontal es el nombre de parte. La gráfica de barras a la izquierda muestra el CNT1, la gráfica de barras central muestra el CNT2 y la gráfica de barras a la derecha muestra el CNT3.

## Mejor modo de realizar la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente en más detalle por medio de los siguientes Ejemplos de referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

### Ejemplo de referencia 1

8-(4-Bromobencilamino)adenosina

Una mezcla de 8-bromoadenosina (0,100 g), clorhidrato de 4-bromobencilamina (0,193 g) y trietilamina (0,201 ml) en etanol (2,9 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 96 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (0,118 g).

### Ejemplo de referencia 2

N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

A una mezcla de N-(4-bromobencil)carbamato de terc-butilo (5,00 g), ácido 3-benciloxifenilborónico (4,38 g), carbonato sódico (3,70 g), agua (14 ml) y N,N-dimetilformamida (70 ml) se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (1,01 g), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (110 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título (5,32 g).

### Ejemplo de referencia 3

N-(2'-Benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 2 usando ácido 2-benciloxifenilborónico en lugar de ácido 3-benciloxifenilborónico.

5 Ejemplo de referencia 4

N-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 2 usando ácido 4-hidroxifenilborónico en lugar de ácido 3-benciloxifenilborónico.

Ejemplo de referencia 5

15 N-(3'-metoxicarbonilbifenil-4-ilmetil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 2 usando ácido 3-metoxi-carbonilfenilborónico en lugar de ácido 3-benciloxifenilborónico.

20 Ejemplo de referencia 6

N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)bencil]carbamato de terc-butilo

25 A una mezcla de N-(4-bromobencil)carbamato de terc-butilo (0,500 g), bis(pinacolato)diboro (0,488 g), acetato potásico (0,514 g) y dimetilsulfóxido (10,5 ml) se le añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,043 g) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se lavó con agua agua/salmuera (1/1, 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título (0, 579 g).

30 Ejemplo de referencia 7

1-Bromo-3-pentiloxibenceno

35 A una solución de 3-bromofenol (0,500 g) en N,N-dimetilformamida (5,8 ml) se le añadió carbonato potásico (1,20 g). Después, se añadió 1-bromopentano (0,896 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico (35 ml) y agua (10 ml) La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,728 g).

40 Ejemplo de referencia 8

1-Bromo-3-isopropoxibenceno

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 7 usando 2-yodopropano en lugar de 1-bromopentano.

Ejemplo de referencia 9

50 3-Bromobenzoato de bencilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 7 usando ácido 3-bromobenzoico en lugar de 3-bromofenol y bromuro de bencilo en lugar de 1-bromopentano.

55 Ejemplo de referencia 10

N-(3-bromofenil)carbamato de bencilo

60 A una mezcla de 3-bromoanilina (0,500 g), 2 mol/l de hidróxido sódico acuoso (2,18 ml) y tetrahidrofurano (3,63 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (0,498 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (35 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 8/1) para dar el compuesto del título (0,897 g).

65 Ejemplo de referencia 11

N-(3'-pentiloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

5 A una mezcla de 1-bromo-3-pentiloxibenceno (0,365 g), N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)bencil]carbamato de terc-butilo (0,575 g), carbonato sódico (0,318 g), agua (1,3 ml) y N,N-dimetilformamida (6,5 ml) se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,087 g), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 11 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo (35 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua/salmuera (2/1, 15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título (0,437 g).

Ejemplo de referencia 12

15 N-(3'-isopropoxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 11 usando 1-bromo-3-isopropoxibenceno en lugar de 1-bromo-3-pentiloxibenceno.

20 Ejemplo de referencia 13

N-(3'-benciloxicarbonilbifenil-4-ilmetil)-carbamato de terc-butilo

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 11 usando bromobenzoato de bencilo en lugar de 1-bromo-3-pentiloxibenceno.

Ejemplo de referencia 14

30 N-(3'-dimetilaminobifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 11 usando 3-bromo-N,N-dimetilanilina en lugar de 1-bromo-3-pentiloxibenceno.

35 Ejemplo de referencia 15

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 11 usando (3-bromofenil)carbamato de bencilo en lugar de 1-bromo-3-pentiloxibenceno.

40 Ejemplo de referencia 16

N-[3'-(2-hidroxietil)bifenil-4-ilmetil]-carbamato de terc-butilo

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 11 usando 2-(3-bromofenil)etanol en lugar de 1-bromo-3-pentiloxibenceno.

Ejemplo de referencia 17

N-(4-piridina-3-ilbencil)carbamato de terc-butilo

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 11 usando 3-bromopiridina en lugar de 1-bromo-3-pentiloxibenceno.

Ejemplo de referencia 18

55 N-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

60 A una solución de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (1,16 g) en etanol/tetrahidrofurano (4/1, 30 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (55,4% en peso de H<sub>2</sub>O, 0,520 g), y la mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/2) para dar el compuesto del título (0,731 g).

Ejemplo de referencia 19

65 N-(2'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 18 usando N-(2'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

5 Ejemplo de referencia 20

N-(3'-propoxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

10 A una solución de N-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (0,300 g) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se le añadió carbonato potásico (0,194 g). Después, se añadió 1-bromopropano (0,119 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 9,5 horas. Se añadieron carbonato potásico (0,180 g) y 1-bromopropano (0,110 ml), y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 14 horas más. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico (30 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,333 g).

Ejemplo de referencia 21

20 N-(3'-butoxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 20 usando 1-bromobutano en lugar de 1-bromopropano.

Ejemplo de referencia 22

25

N-[3'-(3-benciloxipropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 20 usando 3-benciloxi-1-bromopropano en lugar de 1-bromopropano.

30

Ejemplo de referencia 23

N-[3'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-ilmetil]-carbamato de terc-butilo

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 20 usando 1-bromo-2-metoxietano en lugar de 1-bromopropano.

Ejemplo de referencia 24

40 N-(2'-propoxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 20 usando N-(2'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

45

Ejemplo de referencia 25

N-(2'-butoxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 20 usando N-(2'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo y bromobutano en lugar de 1-bromopropano.

Ejemplo de referencia 26

55

N-(2'-pentiloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 20 usando N-(2'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo y bromopentano en lugar de 1-bromopropano.

60

Ejemplo de referencia 27

N-(2'-isopropoxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

65

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 20

usando N-(2'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo y 2-yodopropano en lugar de 1-bromopropano.

Ejemplo de referencia 28

5

N-[3'-(4-benciloxibutoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

10

A una solución de N-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (0,400 g), 4-benciloxi-1-butanol (0,313 g) y trifenilfosfina (0,456 g) en tetrahidrofurano (6,7 ml) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (solución al 40% en tolueno, 0,878 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título (0,551 g).

Ejemplo de referencia 29

15

N-[3'-(2-benciloxicarbonilaminoetoxi)-bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

20

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 28 usando N-(2-hidroxi-etil)carbamato de bencilo en lugar de 4-benciloxi-1-butanol.

Ejemplo de referencia 30

N-[3'-(3-benciloxicarbonilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

25

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 28 usando N-(3-hidroxi-propil)carbamato de bencilo en lugar de 4-benciloxi-1-butanol.

Ejemplo de referencia 31

30

N-[3'-(4-benciloxicarbonilamionbutoxi)-bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

35

A una solución de N-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (0,300 g) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml) se le añadió carbonato potásico (0,346 g). Después, se añadió N-(4-bromobutil)ftalimida (0,339 g), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre éter dietílico (35 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en cloroformo (6,0 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de hidrazina monohidrato (0,251 g) y etanol (1,2 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 67 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se repartió entre diclorometano (35 ml) y agua/salmuera (2/1, 15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en tetrahidrofurano (5,0 ml) se le añadió N-carbobenzoxisuccinimida (0,250 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 32 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (0,373 g).

45

Ejemplo de referencia 32

3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)benzoato de bencilo

50

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 6 usando bromobenzoato de bencilo en lugar de N-(4-bromobencil)-carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 33

55

3'-[(N,N-dimetilcarbamoil)bifenil-4-il-metil]carbamato de terc-butilo

60

A una mezcla de N-(4-bromobencil)carbamato de terc-butilo (0,425 g), 3-(9,9,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)benzoato de bencilo (0,553 g), carbonato sódico (0,315 g), agua (1,3 ml) y N,N-dimetilformamida (6,5 ml) se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,086 g), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 70 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo (35 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua/salmuera (2/1, 15 ml x 2) y salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. A una solución del residuo (1,00 g) en etanol (7,4 ml) se le añadió 1 mol/l de hidróxido sódico acuoso (2,23 ml), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 80 minutos. Se añadió un mol/l de hidróxido sódico acuoso (2,23 ml) y la agitación continuó durante 2 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió un mol/l de ácido clorhídrico (4,46 ml) y después el conjunto se repartió entre acetato de etilo (35 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó

65

sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/2-1/2) para dar ácido 4'-(terc-butoxicarbonilaminometil)bifenil-3-carboxílico (0,388 g) A una solución del ácido carboxílico (0,330 g) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) se le añadieron sucesivamente clorhidrato de dimetilamina (0,123 g), difenilfosforil azida (0,435 ml) y trietilamina (0,422 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 67,5 horas. Se añadió mol/l de ácido clorhídrico (10 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 8/1) para dar el compuesto del título (0,246 g).

Ejemplo de referencia 34

3'-Benciloxibifenil-4-ilmetilamina.

A una solución enfriada con hielo de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (0,500 g) en diclorometano (2,6 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,976 ml), y la mezcla resultante se agitó en refrigeración con hielo durante 1 hora. Se añadió gota a gota hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (15 ml) y el conjunto se extrajo con diclorometano (30 ml). La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado/salmuera (1/1, 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,367 g).

Ejemplo de referencia 35

2'-Benciloxibifenil-4-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(2'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 36

4'-Hidroxibifenil-4-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 37

3'-Metoxicarbonilbifenil-4-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(3'-metoxicarbonilbifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 38

3'-Pentiloxibifenil-4-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(3'-pentiloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 39

3'-Isopropoxibifenil-4-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(3'-isopropoxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 40

3'-Benciloxicarbonilbifenil-4-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(3'-benciloxicarbonilbifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

5 Ejemplo de referencia 41

3'-Dimetilaminobifenil-4-ilmetilamina

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(3'-dimetilaminobifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 42

15 3'-Benciloxicarbonilaminobifenil-4-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(3'-benciloxicarbonilaminobifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

20

Ejemplo de referencia 43

3'-(2-Hidroxietil)bifenil-4-ilmetilamina

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[3'-(2-hidroxietil)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

30 Ejemplo de referencia 44

4-Piridin-3-ilbencilamina

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(4-piridina-3-ilbencil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 45

3'-Propoxibifenil-4-ilmetilamina

40

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando terc-butil N-(3'-propoxibifenil-4-ilmetil)carbamato en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

45 Ejemplo de referencia 46

3'-Butoxibifenil-4-ilmetilamina

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(3'-butoxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 47

55 3'-(3-Benciloxipropoxi)bifenil-4-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[3'-(3-benciloxipropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

60

Ejemplo de referencia 48

2'-(2-Metoxietoxi)bifenil-4-ilmetilamina

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[3'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-9-ilmetil)-

carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 49

5 2'-Propoxibifenil-4-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(2'-propoxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

10

Ejemplo de referencia 50

2'-Butoxibifenil-4-ilmetilamina

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(2'-butoxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

20 Ejemplo de referencia 51

2'-Pentiloxibifenil-4-ilmetilamina

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(2'-pentiloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 52

2'-Isopropoxibifenil-4-ilmetilamina

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(2'-isopropoxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

35 Ejemplo de referencia 53

3'-(4-Benciloxibutoxi)bifenil-4-ilmetilamina

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[3'-(4-benciloxibutoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 54

45 3'-(2-Benciloxicarbonilaminoetoxi)bifenil-4-ilmetilamina

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[3'-(2-benciloxicarbonilaminoetoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 55

3'-(2-Benciloxicarbonilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetilamina

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[3'-(3-benciloxicarbonilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 56

60

3'-(4-Benciloxicarbonilaminobutoxi)bifenil-4-ilmetilamina

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[3'-(4-benciloxicarbonilaminobutoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 57

3'-(N,N-Dimetilcarbamoil)bifenil-4-ilmetilamina

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[3'-(N,N-dimetilcarbamoil)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)-carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 58

- 10 3-Metoxi-4-fenilbenzaldehído
- 15 A una solución enfriada con hielo de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (1,00 g) en diclorometano (22 ml) se le añadió trietilamina (1,37 ml). Después, se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,40 ml), y la mezcla resultante se agitó en refrigeración con hielo durante 45 minutos. Se añadió hielo y el conjunto se repartió entre AcOEt (60 ml) e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (30 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua/salmuera (3/1, 40 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (1,98 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (25 ml). Se añadieron ácido fenilborónico (0,882 g), carbonato sódico (1,39 g), agua (5 ml) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,380 g), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo (70 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua/salmuera (1/1,30 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (1,12 g).

25 Ejemplo de referencia 59

2-Metoxi-4-fenilbenzaldehído

- 30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 58 usando 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído en lugar de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído.

Ejemplo de referencia 60

2-Fluoro-4-fenilbenzaldehído

- 35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 2 usando 4-bromo-fluorobenzaldehído en lugar de N-(4-bromobencil)carbamato de terc-butilo y ácido fenilborónico en lugar de ácido 3-benciloxifenilborónico.

40 Ejemplo de referencia 61

2-(Metiltio)-4-fenilbenzaldehído

- 45 A una solución de 2-fluoro-4-fenilbenzaldehído (0,400 g) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añadió metanotiolato sódico (0,210 g), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre éter dietílico (30 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,387 g).

50 Ejemplo de referencia 62

2-(Feniltio)benzaldehído

- 55 A una solución de 4-fluorobenzaldehído (0,443 ml) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (6,4 ml) se le añadió carbonato potásico (0,659 g). Después, se añadió bencenotiol (0,326 ml), y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre éter dietílico (60 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (15 ml x 2) y salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,826 g).

60 Ejemplo de referencia 63

N-(2-Metoxibifenil-4-ilmetil)ftalimida

- 65 A una solución de 3-metoxi-4-fenilbenzaldehído (0,300 g) en etanol (2,8 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,027 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadió gota a gota cloruro de amonio acuoso saturado/agua (1/1, 10 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se

lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (0,291 g) se disolvió en tetrahidrofurano (2,7 ml). Después de la adición de ftalimida (0,260 g) y trifetil-fosfina (0,463 g), se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (solución al 40% de tolueno, 0,893 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (0,917 g).

Ejemplo de referencia 64

10 N-(3-Metoxibifenil-4-ilmetil)ftalimida

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 63 usando 2-metoxi-4-fenilbenzaldehído en lugar de 3-metoxi-4-fenilbenzaldehído.

15 Ejemplo de referencia 65

N-(3-Benciloxibifenil-4-ilmetil)ftalimida

20 A una solución enfriada con hielo de 2-metoxi-4-fenilbenzaldehído (0,418 g) en diclorometano (9,8 ml) se le añadió cloruro de aluminio (0,525 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadió gota a gota agua (15 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (45 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con 1 mol/l ácido clorhídrico (15 ml), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (0,456 g) se disolvió en N, N-dimetilformamida (4,9 ml). Se añadieron carbonato potásico (0,354 g) y bromuro de bencilo (0,281 ml), y la  
25 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico (40 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (0,556 g) se suspendió en etanol/tetrahidrofurano (3/1, 6,4 ml). Se añadió borohidruro sódico (0,037 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió gota a gota cloruro de amonio acuoso saturado/agua (1/1, 10 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (35 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (0,580 g) se disolvió en tetrahidrofurano (6,4 ml). Después de la adición de ftalamida (0,369 g) y trifetilfosfina (0,658 g), se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (solución al 40% de tolueno, 1,27 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 88 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por  
35 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título (0,469 g).

Ejemplo de referencia 66

40 N-(Naftalen-2-ilmetil)ftalimida

A una solución de 2-(bromometil)naftaleno (0,500 g) en N,N-dimetilformamida (11 ml) se le añadió ftalamida potásica (0,461 g), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (15 ml x 2) y salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,380 g).

Ejemplo de referencia 67

50 N-(3-Fluorobifenil-4-ilmetil)ftalimida

A una solución de 2-fluoro-4-fenilbenzaldehído (0,400 g) en etanol/tetrahidrofurano (2/1, 6,6 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,038 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado/agua (1/1, 10 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (0,351 g) se disolvió en cloroformo (4,3 ml). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,190 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo (0,411 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (4,3 ml). Se añadió ftalamida potásica (0,418 g), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 13,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre éter dietílico/acetato de etilo (5/1, 60 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió n-hexano, y después el precipitado se recogió por filtración, se lavó con n-hexano y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,413 g).

65 Ejemplo de referencia 68

## N-[3-(Metiltio)bifenil-4-ilmetil]ftalimida

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 67 usando 2-(metiletio)-4-fenilbenzaldehído en lugar de 2-fluoro-4-fenilbenzaldehído.

5

Ejemplo de referencia 69

## N-(4-Bencilbencil)ftalimida

10 A una solución de ácido 4-benzoilbenzoico (2,00 g) en ácido trifluoroacético (30 ml) se le añadió gota a gota trietilsilano (3,53 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después al residuo se le añadió n-hexano. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con n-hexano y se secó a presión reducida a 60 °C para dar ácido 4-bencilbenzoico (1,66 g). A una  
 15 suspensión enfriada con hielo de hidruro de litio y aluminio (0,315 g) en tetrahidrofurano (45 ml) se le añadió gota a gota una solución de ácido 4-bencilbenzoico (1,60 g) en tetrahidrofurano (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición secuencial de agua (0,320 ml), hidróxido sódico acuoso al 15% (0,320 ml) y agua (0,320 ml). El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-bencilbencilalcohol (1,56 g). Se disolvió 4-bencilbencilalcohol (1,56 g) en tetrahidrofurano (39 ml). Después de la adición de ftalamida (1,39 g) y trifenilfosfina (2,68 g), se añadió  
 20 gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (solución al 40% de tolueno, 5,17 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (1,87 g).

25 Ejemplo de referencia 70

## N-(4-Fenoxibencil)ftalimida

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 63 usando 4-fenoxibenzaldehído en lugar de 3-metoxi-4-fenilbenzaldehído.

Ejemplo de referencia 71

## N-(4-Benciloxibencil)ftalimida

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 63 usando 4-benciloxibenzaldehído en lugar de 3-metoxi-4-fenilbenzaldehído.

Ejemplo de referencia 72

40

## N-[4-(Feniltio)bencil]ftalimida

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 63 usando 4-(feniltio)-benzaldehído en lugar de 3-metoxi-4-fenilbenzaldehído.

45

Ejemplo de referencia 73

## N-(3-Benciloxibencil)ftalimida

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 63 usando 3-benciloxibenzaldehído en lugar de 3-metoxi-4-fenilbenzaldehído.

Ejemplo de referencia 74

## 55 Metoxibifenil-4-ilmetilamina

A una solución de N-(2-metoxibifenil-4-ilmetil)-ftalimida (0,414 g) en cloroformo (5,0 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de hidrazina monohidrato (0,241 g) y etanol (1,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 31 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se repartió entre diclorometano (40 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,259 g).

60

Ejemplo de referencia 75

## 65 Metoxibifenil-4-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 74 usando N-(3-metoxibifenil-4-ilmetil)ftalimida en lugar de N-(2-metoxibifenil-4-ilmetil)ftalimida.

Ejemplo de referencia 76

5

3-Benciloxibipenil-4-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 74 usando N-(3-benciloxibifenil-4-ilmetil)ftalimida en lugar de N-(2-metoxibifenil-4-ilmetil)ftalimida.

10

Ejemplo de referencia 77

Naftalen-2-ilmetilamina

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 74 usando N-(naftalen-2-ilmetil)ftalimida en lugar de N-(2-metoxibifenil-4-ilmetil)ftalimida.

Ejemplo de referencia 78

20

3-Fluorobifenil-4-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 74 usando N-(3-fluorobifenil-4-ilmetil)ftalimida en lugar de N-(2-metoxibifenil-4-ilmetil)ftalimida.

25

Ejemplo de referencia 79

(Metiltio)bifenil-4-ilmetilamina

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 74 usando N-[3-(metiltio)bifenil-4-ilmetil]ftalimida en lugar de N-(2-metoxibifenil-4-ilmetil)ftalimida.

35

Ejemplo de referencia 80

Bencilbencilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 74 usando N-(4-bencilbencil)ftalimida en lugar de N-(2-metoxibifenil-4-ilmetil)ftalimida.

40

Ejemplo de referencia 81

4-Fenoxibencilamina

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 74 usando N-(4-fenoxibencil)ftalimida en lugar de N-(2-metoxibifenil-4-ilmetil)ftalimida.

50

Ejemplo de referencia 82

4-Benciloxibencilamina

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 74 usando N-(4-benciloxibencil)ftalimida en lugar de N-(2-metoxibifenil-4-ilmetil)ftalimida.

55

Ejemplo de referencia 83

4-(Feniltio)bencilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 74 usando N-[4-(feniltio)-bencil]ftalimida en lugar de N-(2-metoxibifenil-4-ilmetil)ftalimida.

60

Ejemplo de referencia 84

3-Benciloxibencilamina

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 74 usando N-(3-benciloxibencil)ftalimida en lugar de N-(2-metoxibifenil-4-ilmetil)ftalimida.

Ejemplo de referencia 85

3-Metoxi-4-fenilbenzonitrilo

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 58 usando 4-hidroxi-3-metoxibenzonitrilo en lugar de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído.

Ejemplo de referencia 86

10 3-Hidroxi-4-fenilbenzonitrilo

- 15 A una solución enfriada con hielo de 3-metoxi-4-fenilbenzonitrilo (1,42 g) en diclorometano (27 ml) se le añadió gota a gota tribromuro de boro (1,27 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 30 °C durante 38 horas. Se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,634 ml) y la agitación continuó durante 23 horas más. La mezcla de reacción se vertió en hielo (40 g) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (75 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con 1 mol/l ácido clorhídrico (25 ml), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,21 g).

20 Ejemplo de referencia 87

3-Benciloxi-4-fenilbenzonitrilo

- 25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 20 usando 3-hidroxi-4-fenilbenzonitrilo en lugar de N-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo y bromuro de bencilo en lugar de 1-bromopropano.

Ejemplo de referencia 88

30 3-Metil-4-fenilbenzonitrilo

- 35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 2 usando 4-bromo-metilbenzonitrilo en lugar de N-(4-bromobencil)carbamato de terc-butilo y ácido fenilborónico en lugar de ácido 3-benciloxi-fenilborónico.

Ejemplo de referencia 89

2-Metil-4-fenilbenzonitrilo

- 40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 2 usando 4-bromo-2-metilbenzonitrilo en lugar de N-(4-bromobencil)carbamato de terc-butilo y ácido fenilborónico en lugar de ácido 3-benciloxi-fenilborónico.

Ejemplo de referencia 90

45 2-Benciloxibenzonitrilo

- 50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 20 usando 2-cianofenol en lugar de N-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetil)-carbamato de terc-butilo y bromuro de bencilo en lugar de 1-bromo-propano.

Ejemplo de referencia 91

(Piridin-2-il)benzonitrilo

- 55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 11 usando 2-bromopiridina en lugar de 1-bromo-3-pentiloxibenceno y ácido 4-cianofenilborónico en lugar de N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-bencil]carbamato de terc-butilo.

60 Ejemplo de referencia 92

4-(Piridin-4-il)benzonitrilo

- 65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 11 usando clorhidrato de 4-bromopiridina en lugar de 1-bromo-3-pentiloxibenceno y ácido 4-cianofenilborónico en lugar de N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-bencil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 93

2-Benciloxibifenil-4-ilmetilamina

5 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,399 g) en tetrahidrofurano (45 ml) se le añadió gota a gota una solución de 3-benciloxi-4-fenilbenzonitrilo (2,00 g) en tetrahidrofurano (25 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición secuencial de agua (0,399 ml), hidróxido sódico acuoso al 15% (0,399 ml) y agua (0,399 ml). Después de la adición de sulfato sódico anhidro (20 g), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,97 g).

Ejemplo de referencia 94

Metilbifenil-4-ilmetilamina

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 93 usando 3-metil-4-fenil-benzonitrilo en lugar de 3-benciloxi-4-fenilbenzonitrilo.

Ejemplo de referencia 95

Metilbifenil-4-ilmetilamina

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 93 usando 2-metil-4-fenil-benzonitrilo en lugar de 3-benciloxi-4-fenilbenzonitrilo.

Ejemplo de referencia 96

30 2-Benciloxibencilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 93 usando 2-benciloxibenzonitrilo en lugar de 3-benciloxi-4-fenilbenzonitrilo.

35 Ejemplo de referencia 97

(Piridin-2-il)bencilamina

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 93 usando 4-(Piridin-2-il)-benzonitrilo en lugar de 3-benciloxi-4-fenilbenzonitrilo.

Ejemplo de referencia 98

45 4-(Piridin-4-il)bencilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 93 usando 4-(piridin-4-il)-benzonitrilo en lugar de 3-benciloxi-4-fenilbenzonitrilo.

Ejemplo de referencia 99

50 2-(4-Benciloxibutoxi)bifenil-4-ilmetilamina

55 A una solución de 3-hidroxi-4-fenilbenzonitrilo (0,600 g) en N,N-dimetilformamida (4,1 ml) se le añadió carbonato potásico (0,850 g). Después, se añadió 4-benciloxi-1-bromobutano (0,703 ml), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 26,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre éter dietílico (35 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (1,25 g) se disolvió en tetrahidrofurano (13 ml) y se añadió a una suspensión enfriada con hielo de hidruro de litio y aluminio (0,175 g) en tetrahidrofurano (18 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición secuencial de agua (0,175 ml), hidróxido sódico acuoso al 15% (0,175 ml) y agua (0,175 ml). Después de la adición de sulfato sódico anhidro (10,4 g), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,21 g).

65 Ejemplo de referencia 100

## N-(2-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

5 A una solución de 2-benciloxibifenil-4-ilmetilamina (1,87 g) en tetrahidrofurano (25,8 ml) se le añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (1,93 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Después, se añadió paladio al 10% sobre carbono (56,2% en peso de H<sub>2</sub>O, 0,854 g) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 10 horas en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (1,77 g).

10 Ejemplo de referencia 101

## N-[2-(3-benciloxicarbonilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

15 Una solución de N-(2-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (0,30 g), N-(3-hidroxipropil)-carbamato de bencilo (0,273 g) y trifenilfosfina (0,342 g) en tetrahidrofurano (4,0 ml) se agitó a 50 °C durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (solución al 40% de tolueno, 0,701 ml), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (0,750 g).

20 Ejemplo de referencia 102

## N-[2-(3-dimetilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 101 usando 3-dimetilamino-1-propanol en lugar de bencilo N-(3-hidroxilpropil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 103

## 2-(3-Benciloxicarbonilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetilamina

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[2-(3-benciloxicarbonilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

35 Ejemplo de referencia 104

## 2-(3-Dimetilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetilamina

40 A una solución enfriada con hielo de N-[2-(3-dimetilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo (0,487 g) en diclorometano (1,7 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,29 ml), y la mezcla resultante se agitó en refrigeración con hielo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml), y después se añadió polvo de carbonato potásico (2,93 g). El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,340 g).

45 Ejemplo de referencia 105

## 4-Benciloxi-3-hidroxibenzaldehído

50 A una mezcla de 3,4-dihidroxibenzaldehído (21,6 g), carbonato potásico (21,56 g) y N,N-dimetilformamida (2,00 ml) se le añadió gota a gota bromuro de bencilo (18,5 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron dos mol/l de ácido clorhídrico (400 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (19,0 g).

55 Ejemplo de referencia 106

## 4-Benciloxi-3-hidroxibenzonitrilo

60 Una mezcla de 4-benciloxi-3-hidroxibenzaldehído (19,0 g), cloruro de hidroxilamonio (8,6 g), acetato sódico (13,7 g), agua (30 ml) y etanol (150 ml) se agitó a 80 °C durante 8 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (100 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), y después se añadió piridina (20 ml). Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (35,3 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron dos

65

mol/l de ácido clorhídrico y el conjunto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/10) para dar el compuesto del título (11,0 g).

5

Ejemplo de referencia 107

4-Benciloxi-3-(4-benciloxibutoxi)benzonitrilo

10 A una solución de 4-benciloxi-3-hidroxibenzonitrilo (3,4 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió carbonato potásico (6,3 g). Después, se añadió bencil 4-bromobutil éter (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota dos mol/l de ácido clorhídrico (40 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (5,9 g).

15

Ejemplo de referencia 108

4-Hidroxi-3-(4-hidroxibutoxi)benzotriilo

20

Se disolvió 4-benciloxi-3-(4-benciloxibutoxi)benzonitrilo (4,0 g) en un disolvente mixto de ácido trifluoroacético (9 ml), sulfuro de dimetilo (0,5 ml) y agua (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (1,0 g).

25

Ejemplo de referencia 109

4-(3-Benciloxifenil)-3-(4-hidroxibutoxi)benzonitrilo

30 Se disolvieron 4-hidroxi-3-(4-hidroxibutoxi)benzonitrilo (1,0 g) y piridina (1,9 ml) en diclorometano (15 ml), y después se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,7 ml) en refrigeración con hielo con agitación. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico (50 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo, ácido 3-benciloxifenilborónico (1,3 g), carbonato sódico (1,0 g), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,3 g), agua (2 ml) y N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a 80 °C durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota un mol/l de ácido clorhídrico (30 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (0,8 g).

35

40

Ejemplo de Referencia 10

3'-Benciloxi-2-(4-hidroxibutoxi)-bifenil-4-ilmetilamina

45

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 93 usando 4-(3-benciloxifenil)-3-(4-hidroxibutoxi)benzonitrilo en lugar de 3-benciloxi-4-fenilbenzonitrilo.

Ejemplo de referencia 111

50

2'-Hidroxibifenil-4-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(2'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

55

Ejemplo de referencia 112

8-(3'-Benciloxibifenil-4-ilmetilamino)-2',3'5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina

60

Una mezcla de 8-bromo-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina (0,660 g), 3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamina (0,832 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,667 ml) en 1-propanol (9,6 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 62 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo (35 ml) y ácido cítrico acuoso al 10% (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido cítrico acuoso al 10% (10 ml x 2), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

65

aminopropilado (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (0,716 g).

Ejemplo de referencia 113

5 2',3',5'-Tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina

Una mezcla de 8-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamino)-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina (0,713 g) y paladio al 10% sobre carbono (55,4% en peso de H<sub>2</sub>O, 0,480 g) en acetato de etilo (11 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,615 g).

Ejemplo de referencia 114

15 2',3',5'-Tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(3'-metoxicarbonilmetoxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina

A una solución de 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)-adenosina (0,612 g) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml) se le añadió carbonato potásico (0,165 g). Después, se añadió bromoacetato de metilo (0,098 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico (55 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/2) para dar el compuesto del título (0,423 g).

Ejemplo de referencia 115

25 2',3',5'-Tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 112 usando 4'-hidroxibifenil-4-ilmetilamina en lugar de 3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamina.

Ejemplo de referencia 116

35 2',3',5'-Tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(4'-metoxicarbonilmetoxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 114 usando 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina en lugar de 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina.

Ejemplo de referencia 117

40 8-[3'-Benciloxi-2-(4-hidroxibutoxi)bifenil-9-ilmetilamino]-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 112 usando 3'-benciloxi-2-(4-hidroxibutoxi)bifenil-4-ilmetilamina en lugar de 3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamina.

Ejemplo de referencia 118

50 8-[2-(4-Azidabutoxi)-3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamino]-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina

A una mezcla agitada de 8-[3'-benciloxi-2-(4-hidroxibutoxi)bifenil-4-ilmetilamino]-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina (0,425 g), azida sódica (0,056 g), trifenilfosfina (0,147 g) y N,N-dimetilformamida (4,3 ml) se le añadió tetrabromuro de carbono (0,186 g), y la mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (35 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua/salmuera (2/1, 15 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (0,257 g).

Ejemplo de referencia 119

60 8-[2-(4-terc-Butoxicarbonilaminobutoxi)-3'-hidroxibifenil-4-ilmetilamino]-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina

A una solución de 8-[2-(4-azidabutoxi)-3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamino]-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetil-silil)adenosina (0,057 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,017 ml) en tetrahidrofurano (1,4 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (56,2% en peso de H<sub>2</sub>O, 0,065 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo =

1/1 a 1/2) para dar el compuesto del título (0,049 g).

Ejemplo de referencia 120

5 2',3',5'-Tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(2'-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 112 usando 2'-hidroxibifenil-4-ilmetilamina en lugar de 3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamina.

10 Ejemplo de referencia 121

8-(3-Benciloxibifenil-4-ilmetilamino)-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 112 usando 3-benciloxibifenil-4-ilmetilamina en lugar de 3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamina.

Ejemplo de referencia 122

20 2',3',5'-Tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(3-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 113 usando 8-(3-benciloxibifenil-4-ilmetilamino)-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina en lugar de 8-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamino)-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina.

25 Ejemplo de referencia 123

8-(2-Benciloxibifenil-4-ilmetilamino)-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 112 usando 2-benciloxibifenil-4-ilmetilamina en lugar de 3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamina.

Ejemplo de referencia 124

35 2',3',5'-Tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(2-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 113 usando 8-(2-benciloxibifenil-4-ilmetilamino)-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina en lugar de 8-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamino)-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina.

40 Ejemplo de referencia 125

2',3',5'-Tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(3'-metoxicarbonilbifenil-4-ilmetilamino)adenosina

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 112 usando 3'-metoxicarbonilbifenil-4-ilmetilamina en lugar de 3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamina.

Ejemplo de referencia 126

50 8-(3'-Benciloxicarbonilbifenil-4-ilmetilamino)-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 112 usando 3'-benciloxicarbonilbifenil-4-ilmetilamina en lugar de 3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamina.

Ejemplo de referencia 127

55 2',3',5'-Tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-[2-(4-ftalimidabutoxi)bifenil-4-ilmetilamino]adenosina

60 A una solución de 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(2-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)-adenosina (0,200 g) en N, N-dimetilformamida (1,6 ml) se le añadió carbonato potásico (0,103 g). Después, se añadió N-(4-bromobutil)-ftalimida (0,105 g), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre éter dietílico (30 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (0,216 g).

65 Ejemplo de referencia 128

## 8-[2-(4-Aminobutoxi)bifenil-4-ilmetilamino]-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina

5 A una solución de 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-[2-(4-ftalimidabutoxi)bifenil-4-ilmetilamino]adenosina (0,120 g) en cloroformo (1,5 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de hidrazina monohidrato (0,030 g) y etanol (0,3 ml), y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 42 horas. Se añadió más hidrazina monohidrato (0,030 ml) y la agitación continuó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: diclorometano/metanol = 50/1) para dar el compuesto del título (0,086 g).

Ejemplo de referencia 129

## Ácido 3-acetoxi-5-benciloxibenzoico

15 Se suspendieron ácido 3-benciloxi-5-hidroxibenzoico (2,16 g) y anhídrido acético (15 ml) en ácido acético (15 ml), y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/1 a 1/0) para dar el compuesto del título (1,74 g).

20 Ejemplo de referencia 130

## 3-Benciloxi-5-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida

25 Se suspendió ácido 3-acetoxi-5-benciloxibenzoico (1,0 g) en diclorometano (12 ml), se añadieron secuencialmente cloruro de oxalilo (0,49 g), N,N-dimetilformamida (0,01 ml), tetrahidrofurano, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después al residuo se le añadió diclorometano. A la mezcla de reacción se le añadieron clorhidrato de dimetilamina (0,28 g) y piridina (0,1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). A la mezcla de reacción se le añadió una solución de metóxido sódico-metanol (5,2 mol/l, 1,02 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió un mol/l de ácido clorhídrico y el conjunto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/1) para dar el compuesto del título (0,67 g).

35 Ejemplo de referencia 131

## N-(3'-Benciloxi-5'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetil) carbamato de terc-butilo

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 58 usando 3-benciloxi-5-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en lugar de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano-2-il)bencilo]carbamato de terc-butilo en lugar de ácido fenilborónico.

45 Ejemplo de referencia 132

## 2-Hidroxi-3'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetilamina

50 A una solución enfriada con hielo de N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)carbamato de de terc-butilo (2,03 g) en diclorometano (20 ml) se le añadió piridina (1,92 ml). Después, se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,53 ml), y la mezcla resultante se agitó en refrigeración con hielo durante 1 hora. Se añadió hielo y el conjunto se repartió entre acetato de etilo (60 ml) e hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (30 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua/salmuera (3/1,40 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (2,03 g) se disolvió en 1,2-dimetoxietano (40 ml). Se añadieron N,N-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)benzamida (1,96 g), 2 mol/l de carbonato sódico acuoso (8 ml) y *tetraquis*-(trifenilfosfina)paladio (0) (0,43 g), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo (70 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua/salmuera (1/1, 30 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1 a 5/1) para dar N-(3'-dimetilcarbamoil-2-metoxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (2,03 g). El compuesto obtenido se disolvió en diclorometano (8 ml), se añadió gota a gota 1,0 mol/l de una solución de tribromuro de borodichlorometano (15,6 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: acetato de etilo/metanol = 10/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (0,75 g).

## Ejemplo de referencia 133

N-(2-benciloxi-3'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

5 Se suspendieron 2-hidroxi-3'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetilamina (0,74 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,63 g) en terc-butanol (10 ml), se añadieron 2 mol/l de hidróxido sódico acuoso (2,74 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió un mol/l de ácido clorhídrico y el conjunto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido y carbonato potásico (0,29 g) se suspendieron en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadió bromuro de bencilo (0,25 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió un mol/l de ácido clorhídrico y el conjunto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/1) para dar el compuesto del título (0,71 g).

10  
15

## Ejemplo de referencia 134

N-(2-metoxicarbonilbifenil-4-ilmetil)-carbamato de terc-butilo

20 Se suspendieron 4-formilbifenil-2-carboxilato de metilo (1,06 g) y acetato sódico (0,73 g) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió hidroxilamina acuosa al 50% (0,6 ml), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 8 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y el conjunto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (10 ml), se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (0,37 g) y platino al 5% sobre carbono (al 60% en peso de H<sub>2</sub>O, 0,21 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (0,42 g).

## Ejemplo de referencia 135

N-[2-(2-dimetilamionetilcarbamoil)-bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

35 Se disolvió N-(2-metoxicarbonilbifenil-4-ilmetil)-carbamato de terc-butilo (0,42 g) en metanol (20 ml), se añadieron 5 mol/l de hidróxido sódico acuoso (2,5 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo (35 ml) y ácido cítrico acuoso al 10% (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en N,N,-dimetilformamida (10 ml), se añadieron difenil-fosforil azida (1,24 ml), N,N-dimetiletiletilendiamina (0,72 ml), trietilamina (1,6 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (30 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/1) para dar el compuesto del título (0,3 g).

## Ejemplo de referencia 136

3-Mercapt-4-fenilbenzonitrilo

50 Se suspendieron 3-hidroxi-4-fenilbenzonitrilo (0,8 g) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,9 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió cloruro de dimetiltiocarbamoilo (0,7 g), y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 13 horas. A la mezcla de reacción se le añadió un mol/l de ácido clorhídrico y el material insoluble se recogió por filtración. El residuo obtenido se disolvió a 220 °C y se agitó durante 13 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el residuo se disolvió en etanol (20 ml) y agua (10 ml), se añadió hidróxido potásico (1,1 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió un mol/l de ácido clorhídrico y el conjunto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió borohidruro sódico (0,08 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió un mol/l de ácido clorhídrico y el conjunto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (0,44 g).

## Ejemplo de referencia 137

3-[3-(terc-Butildimetilsililoxi)propilsulfanil]-4-fenilbenzonitrilo

A una solución de 3-mercapto-4-fenilbenzocitrilo (0,44 g) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) se le añadió carbonato potásico (0,43 g). Después, se añadió (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano (0,72 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico (55 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro u se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/2) para dar el compuesto del título (0,8 g).

Ejemplo de referencia 138

(3-Cloropropoxi)-4-fenilbenzocitrilo

A una solución de 3-hidroxi-4-fenilbenzocitrilo (3,0 g) en N,N-dimetilformamida (30,7 ml) se le añadió carbonato potásico (6,37 g). Después, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (3,6 ml), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre dimetil éter (45 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 15/1) para dar el compuesto del título (4,08 g).

Ejemplo de referencia 139

Fenil-3-(3-pirrolidina-1-ilpropoxi)benzocitrilo-

A una solución de 3-(3-cloropropoxi)-4-fenil-benzocitrilo (0,3 g) en acetona (3 ml) se le añadió yoduro potásico (0,5 g), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, el material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (3,2 ml), se añadieron pirrolidina (0,16 ml) y carbonato potásico, y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico (40 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (0,26 g).

Ejemplo de referencia 140

(3-Dietilaminopropoxi)-4-fenilbenzocitrilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 139 usando dietilamina en lugar de pirrolidina.

Ejemplo de referencia 141

Fenil-3-(3-piperidina-1-ilpropoxi)benzocitrilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 139 usando piperidina en lugar de pirrolidina.

Ejemplo de referencia 142

3-(3-Bromofenilsulfanil)propano-1-ol

Se suspendieron 3-bromobenzenotiol (0,40 g) y carbonato potásico (0,44 g) en N,N-dimetilformamida- (4,2 ml), se añadió acetato de 3-cloropropilo (0,34 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico (40 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (8,5 ml), se añadió una solución al 28% de metóxido sódico-metanol (0,08 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (0,49 g).

Ejemplo de referencia 143

4-(3-Hidroxiropilsulfanil)fenilbenzocitrilo

Se suspendió 3-(3-bromofenilo sulfanil)propano-1-ol (0,49 g) en acetonitrilo (8,5 ml), se añadieron ácido 4-cianofenilborónico (0,34 g), carbonato sódico (0,42 g), agua (1,7 ml) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,12 g), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo (35 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua

(10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (0,38 g).

5 Ejemplo de referencia 144

N-[2-(3-trifluoroacetoaminopropoxi)-bifenilo -4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

10 Se suspendieron N-[2-hidroxibifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo (2,5 g), N-(3-bromopropil)ftalimida (2,9 g) y carbonato potásico (2,3 g) en N,N-dimetilformamida (21 ml), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre éter dietílico (80 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en cloroformo (45 ml), a la  
15 mezcla de reacción se le añadieron etanol (9 ml) y hidrazina monohidrato (2,1 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 88 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se repartió entre diclorometano (35 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (42 ml), a la mezcla de reacción se le añadió trifluoroacetato de etilo (1,49 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21  
20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (2,6 g).

Ejemplo de referencia 145

N-[2-(3-metilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

25 Se suspendieron N-[2-(3-trifluoroacetoaminopropoxi)-bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo (0,45 g) y carbonato potásico (0,55 g) en N,N-dimetilformamida (3,3 ml), se añadió yoduro de metilo (0,2 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico (35 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (1,8 ml), se añadieron 2 mol/l de  
30 hidróxido sódico acuoso (1,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (35 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,36 g).

35 Ejemplo de referencia 146

N-[2-(3-etilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 145 usando yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo.

Ejemplo de referencia 147

N-[2-(3-propilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 145 usando 1-bromopropano en lugar de yoduro de metilo.

Ejemplo de referencia 148

50 N-[2-[3-(4-Hidroxibutilamino)propoxi]bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 145 usando acetato de 4-bromobutilo en lugar de yoduro de metilo.

55 Ejemplo de referencia 149

N-[3'-(3-cloropropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 138 usando N-[3'-hidroxibifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de 3-hidroxi-4-fenilbenzonitrilo.

Ejemplo de referencia 150

65 N-[3'-(3-dimetilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 139 usando N-[3'-(3-cloropropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de 3-(3-cloropropoxi)-4-fenilbenzotrilo.

5 Ejemplo de referencia 151

N-[3'-(3-piperidina-1-ilpropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 139 usando N-[3'-(3-cloropropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de 3-(3-cloropropoxi)-4-fenilbenzotrilo y piperidina en lugar de pirrolidina.

Ejemplo de referencia 152

15 N-[3'-(3-pirrolidina-1-ilpropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 139 usando N-[3'-(3-cloropropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de 3-(3-cloropropoxi)-4-fenilbenzotrilo.

20 Ejemplo de referencia 153

N-[2-(3-cloropropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 138 usando N-[2-hidroxibifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de 3-hidroxi-4-fenilbenzotrilo.

Ejemplo de referencia 154

30 N-(2-{3-[N-etil-N-(2-hidroxietil)amino]-propoxi}bifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 139 usando N-[2-(3-cloropropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de 3-(3-cloropropoxi)-4-fenilbenzotrilo y 2-etilaminoetanol en lugar de pirrolidina.

35 Ejemplo de referencia 155

N-{2-[3-(4-hidroxipiperidina-1-il)propoxi]-bifenil-4-ilmetil}carbamato de terc-butilo

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 139 usando N-[2-(3-cloropropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de 3-(3-cloropropoxi)-4-fenilbenzotrilo y piperidina-4-ol en lugar de pirrolidina.

Ejemplo de referencia 156

45 N-{2-[3-(N-benciloxicarbonil-N-etilamino)-propoxi]-bifenil-4-ilmetil}carbamato de terc-butilo

A una solución de N-[2-(3-etilaminopropoxi)-bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo (0,41 g) en tetrahidrofurano (4,0 ml) se le añadió N-carbobenzoxioisuccinimida (0,260 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (0,46 g).

55 Ejemplo de referencia 157

N-{2-[3-(N-benciloxicarbonil-N-propilamino)-propoxi]bifenil-4-ilmetil}carbamato de terc-butilo

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 156 usando N-[2-(3-propilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-[2-(3-etilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 158

65 N-(2-{3-[N-benciloxicarbonil-N-(4-hidroxibutil)amino]propoxi}bifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 156

usando N-{2-[3-(4-hidroxibutilamino)propoxi]bifenil-4-ilmetil}-carbamato de terc-butilo en lugar de N-[2-(3-etilamino-propoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 159

N-(3'-hidroxibifenil-3-ilmetil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 2 usando N-(3-bromobencil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(4-bromobencil)carbamato de terc-butilo y ácido 3-hidroxifenilborónico en lugar de ácido 3-benciloxifenilborónico.

Ejemplo de referencia 160

N-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 2 usando N-(3-bromobencil)carbamato en lugar de N-(4-bromobencil)carbamato de terc-butilo y ácido 4-hidroxifenilborónico en lugar de ácido 3-benciloxifenilborónico.

Ejemplo de referencia 161

N-[3'-(3-benciloxicarbonilaminopropoxi)bifenil-3-ilmetil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 31 usando N-(3'-hidroxibifenil-3-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo y N-(3-bromopropil)ftalimida en lugar de N-(4-bromobutil)ftalimida.

Ejemplo de referencia 162

N-[4'-(3-benciloxicarbonilaminopropoxi)-bifenil-3-ilmetil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 31 usando N-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo y N-(3-bromopropil)ftalimida en lugar de N-(4-bromobutil)-ftalimida.

Ejemplo de referencia 163

N-[3'-(3-benciloxicarbonilaminoetilcarbamoil)-bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 33 usando aminoetilcarbamato de bencilo en lugar de clorhidrato de dimetilamina.

Ejemplo de referencia 164

4-(3-Bromofenil)butironitrilo

Se disolvieron 3-(3-bromofenil)propano-1-ol (0,59 g), trietilamina (0,57 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,03 g) en diclorometano (6,8 ml), se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (0,62 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (35 ml) y ácido cítrico acuoso al 10% (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (9,1 ml), se añadió cianuro sódico (0,17 g), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (55 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,59 g).

Ejemplo de referencia 165

[3'-(3-Cianopropil)bifenil-4-il]metanol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 2 usando 4-(3-bromofenil)-butironitrilo en lugar de N-(4-bromobencil)-carbamato de terc-butilo y ácido 4-hidroxifenilborónico en lugar de ácido 3-benciloxifenilborónico.

Ejemplo de referencia 166

[3'-(4-Benciloxicarbonilaminobutil)bifenil-4-il]metanol

Se disolvieron [3'-(3-cianopropil)bifenil-4-il]metanol (0,44 g) e imidazol (0,30 g) en N,N-dimetilformamida (4,3 ml), se añadió clorotrisopropilsilano (0,45 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y el conjunto se extrajo con éter dietílico (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (7,3 ml) y se añadió gota a gota a una solución de hidruro de litio y aluminio (0,1 g) en tetrahidrofurano (10 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición secuencial de agua (0,1 ml), hidróxido sódico acuoso al 15% (0,1 ml) y agua (0,1 ml). El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (6,9 ml), se añadió N-carbobenzoxisuccinimida (0,45 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título como una forma trisopropilada. El compuesto obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (4,1 ml), se añadió 1 mol/l una solución de fluoruro de tetrabutilamonio-tetrahidrofurano (1,1 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,40 g).

20 Ejemplo de referencia 167

N-[3'-(4-Benciloxicarbonilaminobutil)bifenil-4-ilmetil]-ftalimida

Se disolvió [3'-(4-benciloxicarbonilaminobutil)bifenil-4-il]-metanol (0,40 g) en tetrahidrofurano (4,1 ml). Después de la adición de ftalamida (0,14 g) y trifenilfosfina (0,26 g) se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (solución al 40% de tolueno, 0,5 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (0,4 g).

30 Ejemplo de referencia 168

(3'-Nitrobifenil-4-il)metanol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 2 usando 1-bromo-nitrobenceno en lugar de N-(4-bromobencil)carbamato de terc-butilo y ácido 4-hidroximetilfenilborónico en lugar de ácido benciloxifenilborónico.

Ejemplo de referencia 169

40 N-(3'-Nitrobifenil-4-ilmetil)ftalimida

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 167 usando (3'-Nitrobifenil-4-il)metanol en lugar de [3'-(4-benciloxicarbonilaminobutil)bifenil-4-il]metanol.

45 Ejemplo de referencia 170

N-[3'-(3-Benciloxicarbonilaminopropionilamino)bifenil-4-ilmetil]ftalimida

Una mezcla de N-(3'-nitrobifenil-4-ilmetil)-ftalimida (0,5 g) y platino al 5% sobre carbono (0,15 g) en tetrahidrofurano (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadieron trietilamina (0,21 ml), 4-dimetilaminopiridina (0,19 g), ácido 3-benciloxicarbonilaminopropiónico (0,34 g) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,32 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (35 ml) y ácido cítrico acuoso al 10% (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en éter dietílico y el material insoluble se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,53 g).

Ejemplo de referencia 171

60 (Furan-3-il)bencilamina

A una mezcla de N-(4-bromobencil)carbamato de terc-butilo (0,14 g), 2-(furan-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (0,12 g), carbonato potásico (0,1 g), agua (0,2 ml) y N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadió *tetraquis* (trifenilfosfina)paladio (0) (0,03 g), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después el insoluble material se retiró por filtración. El filtrado se

- repartió entre acetato de etilo (110 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar N-[4-(furan-il)encil]-carbamato de terc-butilo. El compuesto obtenido se disolvió en diclorometano (5 ml), se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,57 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió gota a gota hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (15 ml) y el conjunto se extrajo con diclorometano (30 ml). La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado/salmuera (1/1, 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,06 g).
- 5
- 10 Ejemplo de referencia 172
- (Tiofen-3-il)encilamina
- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 171 usando ácido 3-tiofenoborónico en lugar de 2-(furan-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano.
- 15
- Ejemplo de referencia 173
- 2-(3-Dietilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetilamina
- 20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 93 usando 3-(3-dietilaminopropoxi)-4-fenilbenzonitrilo en lugar de 3-benciloxi-4-fenilbenzonitrilo.
- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 93 usando 4-fenil-3-(3-pirrolidina-1-ilpropoxi)benzonitrilo en lugar de 3-benciloxi-4-fenilbenzonitrilo.
- 25
- Ejemplo de referencia 174
- 2-(3-Pirrolidin-1-ilpropoxi)bifenil-4-ilmetilamina
- 30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 93 usando 4-fenil-3-(3-pirrolidina-1-ilpropoxi)benzonitrilo en lugar de 3-benciloxi-4-fenilbenzonitrilo.
- Ejemplo de referencia 175
- 2-(3-Piperidina-1-ilpropoxi)bifenil-4-ilmetilamina
- 35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 93 usando 4-fenil-3-(3-piperidina-1-ilpropoxi)benzonitrilo en lugar de 3-benciloxi-4-fenilbenzonitrilo.
- Ejemplo de referencia 176
- 40 3'-(3-Hidroxipropilsulfanil)bifenil-4-ilmetilamina
- El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 93 usando 4-(3-hidroxipropilsulfanil)fenilbenzonitrilo en lugar de 3-benciloxi-4-fenilbenzonitrilo.
- 45
- Ejemplo de referencia 177
- 2-(3-terc-Butildimetilsililoxi)propilsulfanilbifenil-4-ilmetilamina
- 50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 93 usando 3-(3-terc-butildimetilsililoxi)propilsulfanil-4-fenilbenzonitrilo en lugar de 3-benciloxi-4-fenilbenzonitrilo.
- Ejemplo de referencia 178
- 2-(3-Metilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetilamina
- 55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[2-(3-metilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)-carbamato de terc-butilo.
- 60
- Ejemplo de referencia 179
- 3'-(3-Dimetilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetilamina
- 65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[3'-(3-dimetilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 180

2-[3-(N-Benciloxicarbonil-N-etilamino)propoxi]bifenil-4-ilmetilamina

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[2-[3-(N-benciloxicarbonil-N-etilamino)propoxi]bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

10 Ejemplo de referencia 181

2-[3-(N-Benciloxicarbonil-N-propilamino)propoxi]bifenil-4-ilmetilamina

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[2-[3-(N-benciloxicarbonil-N-propilamino)propoxi]-bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 182

20 2-{3-[N-Benciloxicarbonil-N-(4-hidroxibutil) amino]-propoxi}bifenil-4-ilmetilamina

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(2-{3-[N-benciloxicarbonil-N-(4-hidroxibutil)amino]-propoxi}bifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 183

3'-(3-Piperidina-1-ilpropoxi)bifenil-4-ilmetilamina

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[3'-(3-piperidina-1-ilpropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 184

35 3'-(3-Pirrolidina-1-ilpropoxi)bifenil-4-ilmetilamina

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[3'-(3-pirrolidina-1-ilpropoxi)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 185

45 4'-(3-Benciloxicarbonilaminopropoxi)bifenil-3-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[4'-(3-benciloxicarbonilaminopropoxi)bifenil-3-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

50 Ejemplo de referencia 186

3'-(3-Benciloxicarbonilaminopropoxi)bifenil-3-ilmetilamina

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[3'-(3-benciloxicarbonilaminopropoxi)bifenil-3-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 187

60 3'-(2-Benciloxicarbonilaminoetilcarbamoil)bifenil-4-ilmetilamina

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-[3'-(2-benciloxicarbonilaminoetilcarbamoil)bifenil-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 188

2-{3-(N-Etil-N-(2-hidroxietyl)amino]propoxi]bifenil-4-ilmetilamina

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-(2-{3-[N-etil-N-(2-hidroxietyl)amino]propoxi]bifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 189

10 2-[3-(4-Hidroxi piperidina-1-il) propoxi]bifenil-4-il-metilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 34 usando N-{2-[3-(4-hidroxi piperidina-1-il)propoxi]bifenil-4-ilmetil}carbamato de terc-butilo en lugar de N-(3'-benciloxi-bifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

15 Ejemplo de referencia 190

3'-(3-Benciloxicarbonilaminopropionilamino)bifenil-4-ilmetilamina

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 74 usando N-[3'-(3-benciloxicarbonilaminopropionilamino)bifenil-4-ilmetil]ftalimida en lugar de N-(2-metoxibifenil-4-ilmetil)-ftalimida.

Ejemplo de referencia 191

25 3'-(4-Benciloxicarbonilaminobutil)bifenil-4-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 74 usando N-[3'-(4-benciloxicarbonilaminobutil)bifenil-4-ilmetil]-ftalimida en lugar de N-(2-metoxibifenil-4-ilmetil)-ftalimida.

30 Ejemplo de referencia 192

Clorhidrato de 2-benciloxi-3'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetilamina

35 Se suspendió N-(2-benciloxi-3'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (0,7 g) en 4 mol/l de una solución de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano (7,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,55 g).

40 Ejemplo de referencia 193

2-(2-Dimetilaminoetilcarbamoil)bifenil-4-ilmetilamina

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 192 usando N-[2-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)bifenil-4-ilmetil]-carbamato de terc-butilo en lugar de N-(2-benciloxi-3'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 194

50 Clorhidrato de 3'-benciloxi-5'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 192 usando N-(3'-benciloxi-5'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetil)-carbamato de terc-butilo en lugar de N-(2-benciloxi-3'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

55 Ejemplo de referencia 195

N-[2-(3'-benciloxibifenil-4-il)etil]carbamato de terc-butilo

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 2 usando N-[2-(4-bromofenil)etil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(4-bromobencil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 196

65 Clorhidrato de 2-(3'-benciloxibifenil-4-il) etilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 192 usando N-[2-(3'-benciloxibifenil-4-il)etil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-(2-benciloxi-3'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo.

5 Ejemplo de referencia 197

8-(2-Benciloxi-3'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetilamino)-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 112 usando clorhidrato de 2-benciloxi-3'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetilamina en lugar de 3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamina.

Ejemplo de referencia 198

15 8-(3'-Benciloxi-5'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetilamino)-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 112 usando clorhidrato de 3'-benciloxi-5'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetilamina en lugar de 3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamina.

20 Ejemplo de referencia 199

8-[2-(3'-Benciloxibifenil-4-il)etilamino]-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 112 usando clorhidrato de 2-(3'-benciloxibifenil-4-il)etilamina en lugar de 3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamina.

Ejemplo de referencia 200

30 2',3',5'-Tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(3'-hidroxi-5'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetilamino)adenosina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 113 usando 8-(3'-benciloxi-5'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetilamino)-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina en lugar de 8-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamino)-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina.

35 Ejemplo de referencia 201

2',3',5'-Tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(2-hidroxi-3'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetilamino)adenosina

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 113 usando 8-(2-benciloxi-3'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetilamino)-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina en lugar de 8-(3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamino)-2',3',5',-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina.

Ejemplo de referencia 202

45 2',3',5'-Tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-[2-(3-cloropropoxi)bifenil-4-ilmetilamino]adenosina

A una solución de 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(2-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)-adenosina (0,85 g) en N,N-dimetilformamida (5,3 ml) se le añadió carbonato potásico (0,44 g). Después, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0,16 ml), y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 42 horas. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico (45 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,91 g).

55 Ejemplo de referencia 203

2',3',5'-Tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-[2-(3-cloropropoxi)-3'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetilamino]-adenosina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 202 usando 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(2-hidroxi-3'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetilamino)adenosina en lugar de 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(2-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina.

60 Ejemplo de referencia 204

2',3',5'-Tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-[3'-(3-cloropropoxi)-5'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetilamino]-adenosina

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 202

usando 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(3'-hidroxi-5'-dimetilcarbamoilbifenil-4-ilmetilamino)adenosina en lugar de 2', 3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina.

Ejemplo de referencia 205

2',3',5'-Tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-[3'-(3-cloropropoxi)bifenil-4-ilmetilamino]adenosina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 202 usando 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina en lugar de 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina.

Ejemplo de referencia 206

2',3',5'-Tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-{2-[3'-(3-cloropropoxi)bifenil-4-il]etilamino}adenosina

Una mezcla de 8-[2-(3'-benciloxibifenil-4-il)etilamino]-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina (0,27 g) y paladio al 10%-sobre carbono (56,2% en peso de H<sub>2</sub>O, 0,12 g) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió carbonato potásico (0,12 g). Después, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0,07 ml), y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 42 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (45 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,19 g)

Ejemplo de referencia 207

2-Nitrobifenil-4-carbaldehído

Se suspendió 4-bromo-3-nitrobenzaldehído (2,0 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml), se añadieron ácido fenilborónico (1,3 g), carbonato sódico (1,8 g), agua (6 ml) y *tetraquis*-(trifenilfosfina)paladio (0) (1,0 g), y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (1,6 g).

Ejemplo de referencia 208

N-(2-Nitrobifenil-4-ilmetil)ftalimida

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 63 usando 2-nitrobifenil-4-carbaldehído en lugar de 3-metoxi-4-fenilbenzaldehído.

Ejemplo de referencia 209

N-{2-[3-(terc-Butildimetilsililoxi) propilamino]bifenil-4-ilmetil}ftalimida

Una mezcla de N-(2-nitrobifenil-4-ilmetil)ftalimida (0,86 g) y platino al 3% sobre carbono (0,3 g) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (15 ml) y etanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en N,N-dimetilformamida (10 ml) y después se añadió hidruro sódico (pureza al 55%, 0,11 g) en refrigeración con hielo con agitación. Después, se añadió (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano (0,61 ml), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 horas: La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (55 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/2) para dar el compuesto del título (0,32 g).

Ejemplo de referencia 210

[3-(terc-Butildimetilsililoxi) propilamino] bifenil-4-ilmetilamina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 74 usando N-{2-[3-(terc-butildimetilsililoxi)propilamino]bifenil-4-ilmetil}ftalimida en lugar de N-(2-metoxibifenil-4-ilmetil)ftalimida.

Ejemplo 1

## 8-(4'-Metilbifenil-4-ilmetilamino)adenosina

5 A una mezcla de 8-(4-bromobencilamino)adenosina (0,050 g), ácido 4-metilfenilborónico (0,017 g), carbonato sódico (0,024 g), agua (0,4 ml) y etanol (2,2 ml) se le añadió *tetraquis*-(trifenilfosfina)paladio (0) (0,006 g), y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después de la adición de diclorometano/metanol (5/1, 35 ml), el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPCELL PAK C18MG80, 5 µm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, eluyente: agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (0,022 g).

## Ejemplos 2 a 6

15 Los compuestos de los ejemplos 2 a 6 mostrados en la Tabla 17 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando los materiales correspondientes.

## Ejemplo 7

## 8-(3'-Etoxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina

20 A una mezcla de N-(4-bromobencil)carbamato de terc-butilo (0,500 g), ácido 3-etoxifenilborónico (0,319 g), carbonato sódico (0,370 g), agua (1,5 ml) y etanol (7,5 ml) se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,101 g), y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 105 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después de la adición de acetato de etilo (30 ml), el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se lavó sucesivamente con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (0,916 g) se disolvió en diclorometano (3,5 ml) y se enfrió con hielo. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,33 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se añadieron gota a gota dos mol/l de hidróxido sódico acuoso (10 ml) y el conjunto se extrajo con diclorometano (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua/salmuera (1/1, 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Una mezcla de una parte del residuo (0,197 g), 8-bromoadenosina (0,100 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,202 ml) en 1-propanol (2,9 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (0,051 g).

## Ejemplos 8 a 9

40 Los compuestos de los Ejemplos 8 a 9 mostrados en la Tabla 18 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 7 usando los materiales correspondientes.

## Ejemplo 10

## 8-(3'-Benciloxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina

45 Una mezcla de 8-bromoadenosina (0,130 g), 3'-benciloxibifenil-4-ilmetilamina (0,326 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,262 ml) en 1-propanol (3,8 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: diclorometano/metanol = 12/1) para dar el compuesto del título (0,120 g).

## Ejemplos 11 a 54

55 Los compuestos de los ejemplos 11 a 54 mostrados en las Tablas 18 a 25 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 10 usando los materiales correspondientes.

## Ejemplo 55

## 8-(3'-Metoxicarbonilmetoxibifenil-4-ilmetilamino)-adenosina

60 A una solución de 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(3'-metoxicarbonilmetoxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina (0,269 g) en metanol (3,0 ml) se le añadió fluoruro de amonio (0,680 g), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 13 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (15 ml), y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (0,134 g).

65

## Ejemplos 56 a 57

Los compuestos de los Ejemplos 56 a 57 mostrados en la Tabla 26 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 55 usando los materiales correspondientes.

5

## Ejemplo 58

## 8-(2'-Metoxicarbonilmetoxibifenil-4-ilmetilamino)-adenosina

10 A una solución de 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(2'-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)-adenosina (0,313 g) en N,N-dimetilformamida (1,9 ml) se le añadió carbonato potásico (0,080 g). Después, se añadió bromoacetato de metilo (0,048 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico (35 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (0,337 g) se  
15 disolvió en metanol (1,7 ml). Se añadió fluoruro de amonio (0,379 g), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (10 ml), y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (0,053 g).

## 20 Ejemplos 59 a 72

Los compuestos de los Ejemplos 59 a 72 mostrados en las Tablas 26 a 29 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 58 usando los materiales correspondientes.

## 25 Ejemplo 73

## 8-[3-(2-Benciloxicarbonilaminoetoxi)bifenil-4-ilmetilamino]adenosina

30 Una mezcla de 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(3-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina (0,175 g), N-(2-hidroxi-etil)carbamato de bencilo (0,065 g), trifetilfosfina (0,074 g) en tetrahidrofurano (1,1 ml) se agitó a 50 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (solución al 40% de tolueno, 0,143 g), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/2 a 1/1) para dar  
35 8-[3-(2-benciloxicarbonilaminoetoxi)bifenil-4-ilmetilamino]-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina (0,146 g). A una solución de 8-[3-(2-benciloxicarbonilaminoetoxi)bifenil-4-ilmetilamino]-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina (0,143 g) en metanol (1,5 ml) se le añadió fluoruro de amonio (0,323 g), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 13,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (7,5 ml), y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: diclorometano/metanol = 15/1) para dar el compuesto del título (0,077 g).

40

## Ejemplos 74 a 75

Los compuestos de los Ejemplos 74 a 75 mostrados en la Tabla 29 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 73 usando los materiales correspondientes.

45

## Ejemplo 76

## 8-(3'-hidroxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina

50

Una mezcla de 8-(3'-benciloxicarbonilamino)adenosina (0,103 g) y paladio al 10% sobre carbono (55,4% en peso de H<sub>2</sub>O, 0,047 g) en metanol (7,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 8/1 a 6/1) para dar el  
55 compuesto del título (0,081 g).

55

## Ejemplos 77 a 92

Los compuestos de los Ejemplos 77 a 92 mostrados en las Tablas 29 a 32 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 76 usando los materiales correspondientes.

60

## Ejemplo 93

## 8-(3'-Hidroximetilbifenil-4-ilmetilamino)adenosina

65

A una solución enfriada con hielo de 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(3'-metoxicarbonilbifenil-4-

ilmetilamino)adenosina (0,224 g) en tetrahidrofurano (2,6 ml) se le añadió en varias porciones hidruro de litio y aluminio (0,013 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió hidruro de litio y aluminio (0,006 g) y la agitación continuó durante 2 horas más. Se añadieron secuencialmente acetato de etilo (1,0 ml), 0,5 mol/l de ácido sulfúrico (1 ml) y agua (9 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (35 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con 0,5 mol/l de ácido sulfúrico/agua (1/9,10 ml x 2), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (0,173 g) se disolvió en metanol (2,1 ml). Se añadió fluoruro de amonio (0,468 g), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (10 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1 a 6/1) para dar el compuesto del título (0,070 g).

Ejemplo 94

8-(3'-Carbamoilmetoxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina

Se disolvió 8-(3'-metoxicarbonilmetoxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina (0,080 g) en una solución 2,0 M de amoniaco metanol (3,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,080 g).

Ejemplos 95 a 98

Los compuestos de los Ejemplos 95 a 98 mostrados en las Tablas 32 a 33 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 94 usando los materiales correspondientes.

Ejemplo 99

8-[3'-(N-Metilcarbamoilmetoxi)bifenil-4-ilmetilamino]-adenosina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 94 usando una solución al 40% de metilamina metanol en lugar de una solución 2,0 M de amoniaco metanol.

Ejemplo 100

8-[3'-(N,N-Dimetilcarbamoilmetoxi)bifenil-4-ilmetilamino]adenosina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 94 usando dimetilamina acuosa al 50% en lugar de una solución 2,0 M de amoniaco metanol.

Ejemplo 101

8-[3'-(2-Hidroxietoxi)bifenil-4-ilmetilamino]adenosina

A una solución de 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-(3'-metoxicarbonilmetoxibifenil-4-ilmetilamino)adenosina (0,150 g) en etanol (1,7 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,032 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadió gota a gota cloruro de amonio acuoso saturado/agua (1/1, 20 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (35 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (0,169 g) se disolvió en metanol (1,7 ml). Se añadió fluoruro de amonio (0,379 g), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (10 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 8/1 a 6/1) para dar el compuesto del título (0,074 g).

Ejemplos 102 a 105

Los compuestos de los Ejemplos 102 a 105 mostrados en la Tabla 34 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 101 usando los materiales correspondientes.

Ejemplo 106

8-[3'-(N-Metilcarbamoil)bifenil-4-ilmetilamino]-adenosina

A una solución de 8-(3'-benciloxicarbonilbifenil-4-ilmetilamino)-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-adenosina (0,135 g) en etanol (1,5 ml) se le añadió 1 mol/l de hidróxido sódico acuoso (0,292 ml), y la mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió un mol/l de ácido clorhídrico (4,46 ml), y el conjunto se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua/salmuera (1/1, 10 ml). La capa orgánica se

lavó con agua/salmuera (1/1, 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (0,916 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,1 ml). Se añadieron secuencialmente clorhidrato de metilamina (0,011 g), difenilfosforilazida (0,047 ml) y trietilamina (0,046 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 42,5 horas. Se añadió un mol/l de ácido clorhídrico (10 ml) y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo (0,078 g) se disolvió en metanol (2,2 ml). Se añadió fluoruro de amonio (0,244 g), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (10 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: diclorometano/metanol = 8/1) para dar el compuesto del título (0,019 g).

## Ejemplo 107

## 15 8-[2-(4-Aminobutoxi)bifenil-4-ilmetilamino]adenosina

A una solución de 8-[2-(4-aminobutoxi)bifenil-4-ilmetilamino]-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-adenosina (0,083 g) en metanol (1,9 ml) se le añadió fluoruro de amonio (0,210 g), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (10 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: diclorometano/metanol = 8/1) para dar el compuesto del título (0,047 g)

## Ejemplo 108

## 25 8-[3-(4-Carboxibutoxi)bifenil-4-ilmetilamino]adenosina

A una solución de 8-[3-(4-etoxicarbonilbutoxi)-bifenil-4-ilmetilamino]adenosina (0,077 g) en metanol (1,3 ml) se le añadieron 2 mol/l de hidróxido sódico acuoso (0,098 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas y después a 50 °C durante 2 horas. Se añadieron dos mol/l de hidróxido sódico acuoso (0,098 ml) y la agitación continuó durante 64 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de 2 mol/l ácido clorhídrico (0,227 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 4/1) para dar el compuesto del título (0,083 g).

## Ejemplo 109

## 40 8-[3-(5-Trifluoroacetoaminopentiloxi)bifenil-4-ilmetilamino]adenosina

A una solución de 8-[3-(5-aminopentiloxi)bifenil-4-ilmetilamino]adenosina (0,040 g) en etanol (1,6 ml) se le añadió trifluoroacetato de etilo (0,013 ml), y la mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 27 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (0,042 g).

## Ejemplo 110

## 50 8-[3-(4-Carbamoilbutoxi)bifenil-4-ilmetilamino]adenosina

A una mezcla de 8-[3-(4-carboxibutoxi)bifenil-4-ilmetilamino]adenosina (0,046 g), dicarbonato de di-terc-butilo (0,030 ml), hidrogenocarbonato sódico (0,019 g) y N,N-dimetilformamida (0,820 ml) se le añadió piridina (0,030 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: diclorometano/metanol = 8/1) para dar el compuesto del título (0,035 g).

## Ejemplo 111

## 60 8-[2-(4-Benciloxibutoxi)bifenil-4-ilmetilamino]inosina

A una solución de 8-[2-(4-benciloxibutoxi)bifenil-4-ilmetilamino]adenosina (0,150 g) en ácido acético/agua (3/1, 2,4 ml) se le añadió nitrito sódico (0,215 g), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió metanol y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 8/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (0,096 g).

## 65 Ejemplos 112 a 113

Los compuestos de los Ejemplos 112 a 113 mostrados en la Tabla 35 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 111 usando los materiales correspondientes.

Ejemplo 114

8-[2-(4-Hidroxi)butoxi]bifenil-4-ilmetilamino]inosina

Una mezcla de 8-[2-(4-benciloxibutoxi)bifenil-4-ilmetilamino]adenosina (0,050 g) y paladio al 10% sobre carbono (56,2% en peso de H<sub>2</sub>O, 0,034 g) en metanol (1,6 ml) se agitó a 50 °C durante 9 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano /metanol = 7/1) para dar el compuesto del título (0,037 g).

Ejemplo 115

8-[2-(3-Dietilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetilamino]-adenosina

Una mezcla de 8-bromo-adenosina (0,11 g), 3-(3-dietilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetilamina (0,30 g) y N, N-diisopropiletilamina (0,22 ml) en 1-propanol (3,2 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 30 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: diclorometano/metanol = 12/1) para dar el compuesto del título (0,16 g).

Ejemplos 116 a 137

Los compuestos de los Ejemplos 116 a 137 mostrados en las Tablas 36 a 39 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 115 usando los materiales correspondientes.

Ejemplo 138

8-{2-[3-Hidroxi]propilsulfanil] bifenil-4-ilmetilamino}-adenosina

Una mezcla de 8-bromo-2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)adenosina (0,22 g), 2-(3-terc-butildimetilsililoxi)propilsulfanilbifenil-4-ilmetilamina (0,38 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,35 ml) en 1-propanol (10 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 62 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo (35 ml) y ácido cítrico acuoso al 10% (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido cítrico acuoso al 10% (10 ml x 2), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (3,0 ml), se añadió fluoruro de amonio (0,61 g), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 13 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 µm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (0,10 g).

Ejemplo 139

El compuesto del Ejemplo 139 mostrado en la Tabla 40 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 138 usando los materiales correspondientes.

Ejemplo 140

8-(Bifenil-4-ilmetilamino)-2'-desoxiadenosina

Una mezcla de 8-bromo-2'-desoxiadenosina (0,07 g), bifenil-4-ilmetilamina (0,12 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml) en 1-propanol (2,1 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: diclorometano/metanol = 12/1) para dar el compuesto del título (0,05 g).

Ejemplos 141 y 142

Los compuestos de los Ejemplos 141 y 142 mostrados en la Tabla 40 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 140 usando los materiales correspondientes.

Ejemplo 143

8-(Bifenil-4-ilmetilamino)-9-β-D-arabinofuranosiladenina

Una mezcla de 8,2'-anhidro-8-hidroxi-9-β-D-arabinofuranosiladenine (0,04 g), bifenil-4-ilmetilamina (0,08 g) y N,N-diisopropiletilamina (ml) en 1-propanol (0,10 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: diclorometano/metanol = 12/1) para dar el compuesto del título (0,01 g),

Ejemplos 144 y 145

Los compuestos de los Ejemplos 144 y 145 mostrados en la Tabla 41 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 143 usando los materiales correspondientes.

Ejemplo 146

8-[2-(3-Etilaminopropoxi)bifenil-4-ilmetilamino]-adenosina

Una mezcla de 8-[3-[3-(N-benciloxicarbonil-N-etilamino)propoxi]bifenil-4-ilmetilamino] adenosina (0,18 g) y paladio al 10% sobre carbono (43,8% en peso de H<sub>2</sub>O, 0,21 g) en metanol (5,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: diclorometano/metanol = 8/1 a 6/1) para dar el compuesto del título (0,12 g).

Ejemplos 147 a 156

Los compuestos de los Ejemplos 147 a 156 mostrados en las Tablas 41 a 43 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 146 usando los materiales correspondientes.

Ejemplo 157

8-[3'-(3-Guanidinopropoxi)bifenil-4-ilmetilamino]-adenosina

Se suspendió 8-[3'-(3-aminopropoxi)bifenil-4-ilmetilamino]-adenosina (0,2 g) en tetrahidrofurano (2 ml), se añadió N-benciloxicarbonil-1H-pirazol-1-carboxamidina (0,47 g), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: acetato de etilo/metanol = 8/1-6/1). Una mezcla del compuesto obtenido y paladio al 10% sobre carbono (43,8% en peso de H<sub>2</sub>O, 0,05 g) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,05 g).

Ejemplo 158

B-[2-[3-(4-Carbamoilpiperidina-1-il) propoxi] bifenil-4-ilmetilamino] adenosina

A una solución de 2',3',5'-tris-O-(terc-butildimetilsilil)-8-[2-(3-cloropropoxi)bifenil-4-ilmetilamino]adenosina (0,25 g) en N,N-dimetilformamida (2,8 ml) se le añadieron carbonato potásico (0,12 g) y yoduro potásico (0,14 g). Después, se añadió isonipecotamida (0,07 g), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió fluoruro de amonio (0,63 g) a una solución del residuo obtenido en metanol (2,8 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30 a 10/90) para dar el compuesto del título (0,06 g).

Ejemplos 159 a 171

Los compuestos de los Ejemplos 159 a 171 mostrados en las Tablas 43 a 45 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 158 usando los materiales correspondientes.

Los compuestos mostrados en la Tabla 46 pueden prepararse de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 158 usando los materiales correspondientes.

Los datos de <sup>1</sup>H RMN de los compuestos de los Ejemplos de referencia anteriores 1 a 210 se muestran en las Tablas 1 a 16. Los datos de <sup>1</sup>H RMN y la fórmula de la estructura química de los compuestos de los Ejemplos 1 a 171 se muestran en las Tablas 17 a 45, respectivamente.

En cuanto a los códigos de condensación en las Tablas, "Ref. N°" representa el número de Ejemplo de Referencia, "Ej. N°" representa el número de Ejemplo, "Estruc." representa una fórmula de estructura química, y "Disol." representa un disolvente de medición de <sup>1</sup>H RMN, respectivamente.

[Tabla 1]

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
1	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,55-3,69 (m, 2H), 3,95-4,01 (m, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 4,46-4,62 (m, 2H), 4,66-4,77 (m, 1H), 5,13 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 5,26 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 5,81-5,89 (m, 1H), 5,92 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,49 (s a, 2H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,47-7,60 (m, 3H), 7,89 (s, 1H)
2	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 4,20-4,50 (m, 2H), 4,72-5,00 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,92-7,00 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,29-7,57 (m, 10H)
3	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 4,14-4,58 (m, 2H), 4,65-5,03 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,98-7,08 (m, 2H), 7,22-7,39 (m, 9H), 7,51-7,60 (m, 2H)
4	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,48 (s, 9H), 4,24-4,46 (m, 2H), 4,70-5,12 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,83-6,91 (m, 2H), 7,22-7,52 (m, 6H)
5	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,48 (s, 9H), 3,95 (s, 3H), 4,22-4,52 (m, 2H), 4,74-5,02 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,47-7,63 (m, 3H), 7,72-7,81 (m, 1H), 7,97-8,05 (m, 1H), 8,23-8,30 (m, 1H)
6	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,34 (s, 12H), 1,46 (s a, 9H), 4,20-4,46 (m, 2H), 4,64-5,00 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 2H), 7,74-7,80, (m, 2H)
7	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,93 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,28-1,50 (m, 4H), 1,73-1,82 (m, 2H), 3,93 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 6,79-6,85 (m, 1H), 7,02-7,16 (m, 3H)
8	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,33 (d, 6H, J = 5,8 Hz), 4,46-4,57 (m, 1H), 6,78-6,84 (m, 1H), 7,01-7,16 (m, 3H)
9	(CDCl <sub>3</sub> ) 5,36 (s, 2H), 7,28-7,48 (m, 6H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,97-8,04 (m, 1H), 8,17-8,23 (m, 1H)
10	(CDCl <sub>3</sub> ) 5,20 (s, 2H), 6,65 (s a, 1H), 7,12-7,44 (m, 8H), 7,66 (s a, 1H)
11	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,94 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,32-1,54 (m, 13H), 1,75-1,87 (m, 2H), 4,01 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 4,25-4,45 (m, 2H), 4,72-5,00 (m, 1H), 6,84-6,92 (m, 1H), 7,07-7,19 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,51-7,60 (m, 2H)
12	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,37 (d, 6H, J = 5,8 Hz), 1,47 (s, 9H), 4,22-4,50 (m, 2H), 4,56-4,68 (m, 1H), 4,72-5,00 (m, 1H), 6,84-6,92 (m, 1H), 7,06-7,20 (m, 2H), 7,28-7,41 (m, 3H), 7,50-7,59 (m, 2H)
13	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,48 (s, 9H), 4,26-4,48 (m, 2H), 4,76-5,00 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,31-7,62 (m, 10H), 7,72-7,82 (m, 1H), 8,02-8,09 (m, 1H), 8,26-8,32 (m, 1H)
14	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 3,00 (s, 6H), 4,24-4,48 (m, 2H), 4,70-5,02 (m, 1H), 6,70-6,78 (m, 1H), 6,86-6,97 (m, 2H), 7,27-7,39 (m, 3H), 7,52-7,60 (m, 2H)
15	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 4,20-4,50 (m, 2H), 4,66-5,06 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 6,65-7,70 (m, 14H)
16	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 2,89-2,97 (m, 2H), 3,86-3,96 (m, 2H), 4,25-4,45 (m, 2H), 4,72-5,00 (m, 1H), 7,16-7,71 (m, 8H)
17	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,48 (s, 9H), 4,26-4,50 (m, 2H), 4,74-5,06 (m, 1H), 7,32-7,46 (m, 3H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,82-7,92 (m, 1H), 8,55-8,63 (m, 1H), 8,80-8,88 (m, 1H)
18	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,48 (s, 9H), 4,18-4,54 (m, 2H), 4,72-5,08 (m, 1H), 5,34 (s a, 1H), 6,78-6,86 (m, 1H), 7,01-7,18 (m, 2H), 7,23-7,40 (m, 3H), 7,48-7,55 (m, 2H)

[Tabla 2]

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
19	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,48 (s, 9H), 4,26-4,50 (m, 2H), 4,78-5,02 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 6,94-7,03 (m, 2H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,37-7,49 (m, 4H)
20	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,06 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,47 (s, 9H), 1,78-1,89 (m, 2H), 3,98 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 4,24-4,46 (m, 2H), 4,73-4,97 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 7,07-7,18 (m, 2H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,52-7,58 (m, 2H)
21	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,99 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,44-1,59 (m, 11H), 1,74-1,84 (m, 2H), 4,02 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,24-4,48 (m, 2H), 4,70-5,00 (m, 1H), 6,85-6,91 (m, 1H), 7,08-7,17 (m, 2H), 7,28-7,40 (m, 3H), 7,52-7,58 (m, 2H)
22	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,48 (s, 9H), 2,08-2,17 (m, 2H), 3,69 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,25-4,45 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,75-4,97 (m, 1H), 6,84-6,93 (m, 1H), 7,07-7,20 (m, 2H), 7,22-7,40 (m, 8H), 7,51-7,58 (m, 2H)
23	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 3,47 (s, 3H), 3,75-3,81 (m, 2H), 4,15-4,21 (m, 2H), 4,24-4,48 (m, 2H), 4,74-5,00 (m, 1H), 6,87-6,95 (m, 1H), 7,11-7,21 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,50-7,58 (m, 2H)
24	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,96 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,48 (s, 9H), 1,69-1,79 (m, 2H), 3,92 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,20-4,52 (m, 2H), 4,60-5,10 (m, 1H), 6,92-7,06 (m, 2H), 7,22-7,37 (m, 4H), 7,48-7,58 (m, 2H)
25	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,92 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,36-1,50 (m, 11H), 1,65-1,75 (m, 2H), 3,96 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,18-4,54 (m, 2H), 4,70-5,00 (m, 1H), 6,93-7,04 (m, 2H), 7,20-7,36 (m, 4H), 7,47-7,55 (m, 2H)
26	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,89 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,25-1,43 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,66-1,78 (m, 2H), 3,95 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,24-4,48 (m, 2H), 4,70-5,00 (m, 1H), 6,93-7,04 (m, 2H), 7,22-7,38 (m, 4H), 7,48-7,56 (m, 2H)
27	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,25 (d, 6H, J = 6,1 Hz), 1,48 (s, 9H), 4,23-4,51 (m, 3H), 4,70-4,52 (m, 1H), 6,94-7,05 (m, 2H), 7,21-7,35 (m, 4H), 7,48-7,56 (m, 2H)
28	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 1,76-1,97 (m, 4H), 3,56 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,04 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,22-4,50 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,72-5,00 (m, 1H), 6,83-6,90 (m, 1H), 7,05-7,19 (m, 2H), 7,22-7,39 (m, 8H), 7,50-7,58 (m, 2H)
29	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 3,56-3,68 (m, 2H), 4,05-4,16 (m, 2H), 4,22-4,50 (m, 2H), 4,78-4,98 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,20-5,30 (m, 1H), 6,82-6,90 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,26-7,43 (m, 8H), 7,49-7,59 (m, 2H)

## ES 2 373 668 T3

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
30	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 1,96-2,10 (m, 2H), 3,38-3,49 (m, 2H), 4,02-4,16 (m, 2H), 4,24-4,46 (m, 2H), 4,70-5,20 (m, 4H), 6,81-6,91 (m, 1H), 04-7,22 (m, 2H), 7,27-7,41 (m, 8H), 7,50-7,58 (m, 2H)
31	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 1,63-1,94 (m, 4H), 3,19-3,39 (m, 2H), 3,92-4,14 (m, 2H), 4,22-4,48 (m, 2H), 4,65-5,21 (m, 4H), 6,79-6,92 (m, 1H), 7,04-7,20 (m, 2H), 7,26-7,41 (m, 6H), 7,50-7,58 (m, 2H)
32	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,35 (s, 12H), 5,38 (s, 2H), 7,31-7,49 (m, 6H), 7,95-8,02 (m, 1H), 8,13-8,19 (m, 1H), 8,47-8,52 (m, 1H)
33	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 2,90-3,26 (m, 6H), 4,24-4,48 (m, 2H), 4,68-5,08 (m, 1H), 7,32-7,50 (m, 4H), 7,52-7,66 (m, 4H)
34	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,45-2,25 (a, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,32-7,44 (m, 6H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 2H)

[Tabla 3]

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
35	(CDCl <sub>3</sub> ) 3,91 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,99-7,08 (m, 2H), 7,22-7,40 (m, 9H), 7,53-7,62 (m, 2H)
36	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,22-2,42 (a, 2H), 3,71, (s, 2H), 6,79-6,87 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,42-7,53 (m, 4H), 9,00-10,00 (a, 1H)
37	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,48-2,28 (a, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,58-7,68 (m, 3H), 7,90-7,99 (m, 2H), 8,15-8,21 (m, 1H)
38	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,90 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,30-2,80 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 4,03 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 6,87-6,93 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 2H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,56-7,63 (m, 2H)
39	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,29 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,64-2,02 (a, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,66-4,75 (m, 1H), 6,86-6,92 (m, 1H), 7,09-7,20 (m, 2H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,55-7,62 (m, 2H)
40	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,62-2,14 (a, 2H), 3,76 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,33-7,53 (m, 7H), 7,59-7,67 (m, 3H), 7,92-8,01 (m, 2H), 8,16-8,23 (m, 1H)
41	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,58-2,06 (a, 2H), 2,95 (s, 6H), 3,74 (s, 2H), 6,67-6,78 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H)
42	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,50-2,22 (a, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,22-7,56 (m, 12H), 7,76 (s a, 1H), 9,63 (s a, 1H)
43	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,74-2,83 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,64-4,70 (m, 1H), 7,15-7,70 (m, 8H)
44	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,77 (s, 2H), 7,43-7,51 (m, 3H), 7,63-7,70 (m, 2H), 8,02-8,09 (m, 1H), 8,52-8,59 (m, 1H), 8,85-8,91 (m, 1H)
45	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,00 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,64-1,96 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 4,00 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 2H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,56-7,62 (m, 2H)
46	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,95 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,41-1,51 (m, 2H), 1,60-2,00 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 4,04 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 2H), 7,30-7,44 (m, 3H), 7,55-7,63 (m, 2H)
47	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,65-2,17 (m, 4H), 3,61 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,75 (s, 2H), 4,13 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,49 (s, 2H), 6,87-6,95 (m, 1H), 7,12-7,44 (m, 10H), 7,55-7,63 (m, 2H)
48	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,60-2,16 (a, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,65-3,71 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,13-4,20 (m, 2H), 8,89-6,95 (m, 1H), 7,14-7,25 (m, 2H), 7,30-7,44 (m, 3H), 7,56-7,64 (m, 2H)
49	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,93 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,60-2,02 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 6,97-7,11 (m, 2H), 7,24-7,48 (m, 6H)
50	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,89 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,32-1,44 (m, 2H), 1,59-1,2,12 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,97 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 6,96-7,03 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,24-7,37 (m, 4H), 7,39-7,47 (m, 2H)
51	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,86 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,24-1,38 (m, 4H), 1,58-2,14 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,96 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 6,96-7,03 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,24-7,47 (m, 6H)

[Tabla 4]

Ref. N°	(Disolv.) $\delta$ (ppm)
52	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,20 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,60-2,06 (a, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,50-4,62 (m, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,23-7,38 (m, 4H), 7,40-7,47 (m, 2H)
53	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,58-2,04 (m, 6H), 3,51 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,74 (s, 2H), 4,05 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 4,47 (s, 2H), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,11-7,47 (m, 10H), 7,55-7,63 (m, 2H)
54	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,54-2,30 (a, 2H), 3,33-3,47 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,02-4,12 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,85-6,96 (m, 1H), 7,12-7,44 (m, 10H), 7,46-7,66 (m, 3H)
55	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,83-1,94 (m, 2H), 3,13-3,25 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,06 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 5,01 (s, 2H), 6,84-6,95 (m, 1H), 7,10-7,68 (m, 13H)
56	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,50-1,80 (m, 4H), 3,00-3,14 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,03 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 5,01 (s, 2H), 6,84-6,94 (m, 1H), 7,09-7,23 (m, 2H), 7,24-7,46 (m, 9H), 7,54-7,64 (m, 2H)
57	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,76-2,64 (a, 2H), 2,89-3,07 (m, 6H), 3,77 (s, 2H), 7,33-7,55 (m, 4H), 7,60-7,67 (m, 3H), 7,69-7,76 (m, 1H)
58	(CDCl <sub>3</sub> ) 3,89 (s, 3H), 7,35-7,59 (m, 8H), 10,02 (s, 1H)

## ES 2 373 668 T3

Ref. N°	(Disolv.) $\delta$ (ppm)
59	(CDCl <sub>3</sub> ) 4,01 (s, 3H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,38-7,53 (m, 3H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,87-7,94 (m, 1H), 10,49 (s, 1H)
60	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,36-7,55 (m, 5H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,90-7,98 (m, 1H), 10,39 (s, 1H)
61	(CDCl <sub>3</sub> ) 2,56 (s, 3H), 7,41-7,55 (m, 5H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,85-7,92 (m, 1H), 10,31 (s, 1H)
62	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,20-7,28 (m, 2H), 7,38-7,57 (m, 5H), 7,68-7,76 (m, 2H), 9,91 (s, 1H)
63	(CDCl <sub>3</sub> ) 3,81 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 7,06-7,13 (m, 2H), 7,22-7,42 (m, 4H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,69-7,76 (m, 2H), 7,84-7,91 (m, 2H)
64	(CDCl <sub>3</sub> ) 3,92 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 7,03-7,13 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,69-7,76 (m, 2H), 7,84-7,91 (m, 2H)
65	(CDCl <sub>3</sub> ) 5,01 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,07-7,17 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,29-7,54 (m, 10H), 7,69-7,76 (m, 2H), 7,82-7,89 (m, 2H)
66	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 4,95 (s, 2H), 7,43-7,55 (m, 3H), 7,80-7,96 (m, 8H)
67	(CDCl <sub>3</sub> ) 4,98 (s, 2H), 7,22-7,47 (m, 6H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,84-7,92 (m, 2H)
68	(CDCl <sub>3</sub> ) 2,58 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,39-7,56 (m, 5H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,85-7,93 (m, 2H)
69	(CDCl <sub>3</sub> ) 3,93 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 7,10-7,29 (m, 7H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,66-7,73 (m, 2H), 7,79-7,86 (m, 2H)
70	(CDCl <sub>3</sub> ) 4,82 (s, 2H), 6,90-7,02 (m, 4H), 7,05-7,13 (m, 1H), 7,28-7,46 (m, 4H), 7,66-7,76 (m, 2H), 7,82-7,90 (m, 2H)
71	(CDCl <sub>3</sub> ) 4,78 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,88-6,94 (m, 2H), 7,27-7,42 (m, 7H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,80-7,86 (m, 2H)

[Tabla 5]

Ref. N°	(Disolv.) $\delta$ (ppm)
72	(CDCl <sub>3</sub> ) 4,81 (s, 2H), 7,20-7,40 (m, 9H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,81-7,88 (m, 2H)
73	(CDCl <sub>3</sub> ) 4,82 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 8,84-6,93 (s, 1H), 6,99-7,08 (m, 2H), 7,19-7,46 (m, 6H), 7,67-7,75 (m, 2H), 7,81-7,90 (m, 2H)
74	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,40-2,32 (a, 2H), 3,71-3,80 (m, 5H), 6,93-7,01 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,25-7,49 (m, 5H)
75	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,30-2,25 (a, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,32-7,50 (m, 4H), 7,65-7,72 (m, 2H)
76	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,70 (s a, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,26-7,55 (m, 10H), 7,63-7,69 (m, 2H)
77	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,40-2,50 (a, 2H), 3,88 (s, 2H), 7,39-7,56 (m, 3H), 7,77-7,94 (m, 4H)
78	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,82 (s a, 2H), 3,78 (s, 2H), 7,34-7,61 (m, 6H), 7,65-7,74 (m, 2H)
79	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,82 (s a, 2H), 2,55 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 7,31-7,55 (m, 6H), 7,64-7,73 (m, 2H)
80	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,49 (s a, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 7,13-7,31 (m, 9H)
81	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,53 (s a, 2H), 3,85 (s, 2H), 6,94-7,14 (m, 5H), 7,24-7,38 (m, 4H)
82	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,52 (s a, 2H), 3,80 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,90-6,98 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,28-7,48 (m, 5H)
83	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,53 (s a, 2H), 3,86 (s, 2H), 7,18-7,41 (m, 9H)
84	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,52 (s a, 2H), 3,84 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,82-7,00 (m, 3H), 7,21-7,47 (m, 6H)
85	(CDCl <sub>3</sub> ) 3,85 (s, 3H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,30-7,54 (m, 7H)
86	(CDCl <sub>3</sub> ) 5,50 (s, 1H), 7,24-7,36 (m, 3H), 7,41-7,58 (m, 5H)
87	(CDCl <sub>3</sub> ) 5,11 (s, 2H), 7,22-7,47 (m, 11H), 7,52-7,59 (m, 2H)
88	(CDCl <sub>3</sub> ) 2,29 (s, 3H), 7,25-7,34 (m, 3H), 7,37-7,59 (m, 5H)
89	(CDCl <sub>3</sub> ) 2,61 (s, 3H), 7,37-7,71 (m, 8H)
90	(CDCl <sub>3</sub> ) 5,23 (s, 2H), 6,97-7,05 (m, 2H), 7,30-7,53 (m, 6H), 7,56-7,63 (m, 1H)
91	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,28-7,36 (m, 1H), 7,72-7,87 (m, 4H), 8,08-8,16 (m, 2H), 8,70-8,77 (m, 1H)
92	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,47-7,53 (m, 2H), 7,71-7,83 (m, 4H), 8,71-8,77 (m, 2H)
93	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,60-2,10 (a, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,97-7,04 (m, 1H), 7,19-7,43 (m, 10H), 7,47-7,56 (m, 2H)
94	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,80 (s a, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 7,08-7,48 (m, 8H)

[Tabla 6]

Ref. N°	(Disolv.) $\delta$ (ppm)
95	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,77 (s a, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 7,29-7,51 (m, 6H), 7,59-7,68 (m, 2H)
96	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,25-2,45 (a, 2H), 3,71 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,86-6,95 (m, 1H), 6,97-7,08 (m, 1H), 7,11-7,23 (m, 1H), 7,26-7,53 (m, 6H)
97	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,68-2,50 (a, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,29-7,37 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,82-8,08 (m, 4H), 8,62-8,68 (m, 1H)
98	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,83 (s, 2H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,66-7,82 (m, 4H), 8,59-8,66 (m, 2H)

ES 2 373 668 T3

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
99	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,55-2,16 (m, 6H), 3,42 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,72 (s, 2H), 3,99 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,41 (s, 2H), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,17-7,42 (m, 9H), 7,44-7,51 (m, 2H)
100	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,41 (s, 9H), 4,00-4,14 (m, 2H), 6,70-6,88 (m, 2H), 7,14-7,43 (m, 5H), 7,48-7,57 (m, 2H), 9,47 (s, 1H)
101	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 1,83-1,98 (m, 2H), 3,19-3,33 (m, 2H), 3,94-4,06 (m, 2H), 4,25-4,39 (m, 2H), 4,73-4,96 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,85-6,99 (m, 2H), 7,19-7,50 (m, 11H)
102	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,48 (s, 9H), 1,82-1,93 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,30-2,39 (m, 2H), 4,01 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,22-4,44 (m, 2H), 4,74-5,02 (m, 1H), 6,87-6,98 (m, 2H), 7,24-7,43 (m, 4H), 7,48-7,56 (m, 2H)
103	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,73-1,87 (m, 2H), 3,05-3,21 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,00 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 5,01 (s, 2H), 6,93-7,02 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,18-7,55 (m, 12H)
104	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,71-1,81 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 2,27 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,73 (s, 2H), 4,00 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,18-7,52 (m, 6H)
105	(CDCl <sub>3</sub> ) 5,20 (s, 2H), 7,04 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,20-7,60 (m, 7H), 9,84 (s, 1H)
106	(CDCl <sub>3</sub> ) 5,17 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,13-7,25 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 5H)
107	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,70-2,10 (m, 4H), 3,55 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,04 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 4,49 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,90 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 1,9 Hz, 8,2 Hz), 7,24-7,45 (m, 10H)
108	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,90-2,05 (m, 4H), 4,05-4,20 (m, 2H), 4,40-4,55 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 8,3 Hz)
109	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,60-1,72 (m, 2H), 1,78-1,90 (m, 2H), 3,62 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 4,02 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 5,10 (s, 2H), 6:90-7,50 (m, 12H)
110	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,44-2,25 (m, 6H), 3,32-3,50 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,99 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,38-4,49 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,90-6,98 (m, 2H), 7,02-7,50 (m, 10H)
111	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,48-2,32 (a, 2H), 3,73 (s, 2H), 6,82-6,96 (m, 2H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,43-7,50 (m, 2H), 9,04-9,86 (a, 1H)

[Tabla 7]

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
112	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,31 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 3,75 (dd, 1H, J = 2,5, 11,6 Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 2,6, 11,6 Hz), 4,08-4,12 (m, 1H), 4,28 (dd, 1H, J = 2,1, 4,9 Hz), 4,57 (dd, 1H, J = 3,7, 15,7 Hz), 4,84 (dd, 1H, J = 4,9, 6,9 Hz), 4,96 (dd, 1H, J = 8,0, 15,7 Hz), 5,04-5,26 (m, 4H), 6,01 (dd, 1H, J = 3,7, 8,0 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 6,92-7,00 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,29-7,58 (m, 10H), 8,16 (s, 1H)
113	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,33 (s, 3H), -0,06 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,74 (s, 9H), 0,80 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 3,78 (dd, 1H, J = 2,1, 11,8 Hz), 3,91 (dd, 1H, J = 2,1, 11,8 Hz), 4,11-4,16 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H, J = 1,5, 4,7 Hz), 4,48 (dd, 1H, J = 4,0, 16,7 Hz), 4,73 (dd, 1H, J = 4,7, 7,5 Hz), 5,03 (dd, 1H, J = 8,9, 16,7 Hz), 5,26 (s a, 2H), 6,21 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,42 (dd, 1H, J = 4,0, 8,9 Hz), 6,60-6,66 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 1H), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 5H), 8,18 (s, 1H)
114	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,31 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 3,75 (dd, 1H, J = 2,6, 11,6 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,87 (dd, 1H, J = 2,8, 11,6 Hz), 4,06-4,14 (m, 1H), 4,28 (dd, 1H, J = 2,5, 4,7 Hz), 4,57 (dd, 1H, J = 3,8, 15,8 Hz), 4,69 (s, 2H), 4,84 (dd, 1H, J = 4,7, 6,9 Hz), 4,97 (dd, 1H, J = 8,0, 15,8 Hz), 5,15 (s a, 2H), 6,02 (dd, 1H, J = 3,8, 8,0 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 6,84-6,90 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,32-7,44 (m, 3H), 7,49-7,55 (m, 2H), 8,16 (s, 1H)
115	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,30 (s, 3H), -0,03 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,16 (s, 3H), 0,76 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,96 (s, 9H), 3,83 (dd, 1H, J = 2,1, 11,8 Hz), 3,97 (dd, 1H, J = 2,1, 11,8 Hz), 4,13-4,19 (m, 1H), 4,27 (dd, 1H, J = 1,7, 5,0 Hz), 4,59 (dd, 1H, J = 4,4, 16,7 Hz), 4,81 (dd, 1H, J = 5,0, 7,5 Hz), 4,91 (dd, 1H, J = 8,6, 16,7 Hz), 5,39 (s a, 2H), 6,23 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,38-6,56 (m, 3H), 6,95-7,17 (m, 6H), 8,18 (s, 1H)
116	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,30 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,81 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 3,74 (dd, 1H, J = 2,5, 11,7 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,86 (dd, 1H, J = 2,8, 11,7 Hz), 4,06-4,12 (m, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 4,56 (dd, 1H, J = 4,2, 15,8 Hz), 4,68 (s, 2H), 4,85-4,90 (m, 1H), 4,94 (dd, 1H, J = 8,1, 15,8 Hz), 5,13 (s a, 2H), 5,91-5,97 (m, 1H), 6,05 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,94-7,00 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 4H), 8,16 (s, 1H)
117	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,31 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 1,47-1,68 (m, 3H), 1,71-1,82 (m, 2H), 3,51-3,60 (m, 2H), 3,75 (dd, 1H, J = 2,5, 11,5 Hz), 3,86 (dd, 1H, J = 2,8, 11,5 Hz), 3,95 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,06-4,12 (m, 1H), 4,30 (dd, 1H, J = 2,3, 4,9 Hz), 4,51 (dd, 1H, J = 3,8, 15,6 Hz), 4,88 (dd, 1H, J = 4,9, 7,0 Hz), 4,98 (dd, 1H, J = 8,4, 15,6 Hz), 5,01-5,17 (m, 4H), 5,94 (dd, 1H, J = 3,8, 8,4 Hz), 6,05 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,88-7,04 (m, 3H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,22-7,49 (m, 7H), 8,16 (s, 1H)

[Tabla 8]

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
118	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,31 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 1,54-1,82 (m, 4H), 3,19 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,75 (dd, 1H, J = 2,5, 11,7 Hz), 3,86 (dd, 1H, J = 2,5, 11,7 Hz), 3,92 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 4,06-4,12 (m, 1H), 4,30 (dd, 1H, J = 2,5, 4,9 Hz), 4,51 (dd, 1H, J = 3,7, 15,6 Hz), 4,88 (dd, 1H, J = 4,9, 6,8 Hz), 4,92-5,18 (m, 5H), 5,93 (dd, 1H, J = 3,7, 8,2 Hz), 6,05 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 6,89-7,03 (m, 3H), 7,06-7,17 (m, 2H), 7,22-7,50 (m, 7H), 8,17 (s, 1H)
119	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,32 (s, 3H), -0,06 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,51-1,80 (m, 4H), 3,06-3,22 (m, 2H), 3,70-3,96 (m, 4H), 4,06-4,12 (m, 1H), 4,28 (dd, 1H, J = 2,0, 4,7 Hz), 4,49 (dd, 1H, J = 3,8, 15,9 Hz), 4,74-4,90 (m, 2H), 4,98 (dd, 1H, J = 8,1, 15,9 Hz), 5,10 (s a, 2H), 5,95-6,10 (m, 2H), 6,80-6,96 (m, 4H), 7,12-7,32 (m, 3H), 8,16 (s, 1H)
120	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,31 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 3,78 (dd, 1H, J = 2,5, 11,6 Hz), 3,92 (dd, 1H, J = 2,5, 11,6 Hz), 4,09-4,14 (m, 1H), 4,27 (dd, 1H, J = 2,1, 4,8 Hz), 4,52 (dd, 1H, J = 3,8, 16,2 Hz), 4,85 (dd, 1H, J = 4,8, 7,1 Hz), 4,95 (dd, 1H, J = 8,2, 16,2 Hz), 5,17 (s a, 2H), 6,08-6,19 (m, 2H), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,18-7,43 (m, 6H), 8,14 (s, 1H)
121	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,29 (s, 3H), -0,08 (s, 3H), -0,06-0,02 (m, 6H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,72-0,79 (m, 18H), 0,94 (s, 9H), 3,71 (dd, 1H, J = 2,7, 11,5 Hz), 3,83 (dd, 1H, J = 3,0, 11,5 Hz), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,30-4,36 (m, 1H), 4,66 (dd, 1H, J = 4,2, 16,0 Hz), 4,93-5,25 (m, 6H), 5,85-5,95 (m, 1H), 5,99 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,29-7,56 (m, 11H), 8,14 (s, 1H)
122	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,35 (s, 3H), -0,07 (s, 3H), 0,07-0,20 (m, 12H), 0,72 (s, 9H), 0,90-0,98 (m, 18H), 3,81 (dd, 1H, J = 2,3, 11,8 Hz), 3,96 (dd, 1H, J = 2,3, 11,8 Hz), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 4,43 (dd, 1H, J = 5,3, 14,8 Hz), 4,65 (dd, 1H, J = 7,2, 14,8 Hz), 4,80-4,87 (m, 1H), 5,11 (s a, 2H), 5,97 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 6,25-6,33 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 8,17 (s, 1H)
123	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,31 (s, 3H), -0,06 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,81 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 3,72 (dd, 1H, J = 2,4, 11,7 Hz), 3,80 (dd, 1H, J = 2,5, 11,7 Hz), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,24-4,30 (m, 1H), 4,48 (dd, 1H, J = 3,7, 15,8 Hz), 4,81-4,88 (m, 1H), 4,95-5,17 (m, 5H), 5,89-6,01 (m, 1H), 6,08 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 6,96-7,07 (m, 2H), 7,16-7,43 (m, 9H), 7,51-7,59 (m, 2H), 8,18 (s, 1H)
124	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,44 (s, 3H), -0,14 (s, 3H), -0,04 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,69 (s, 9H), 0,77 (s, 9H), 0,96 (s, 9H), 3,63-3,72 (m, 2H), 3,95-4,00 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 4,33 (dd, 1H, J = 3,1, 16,5 Hz), 4,51 (dd, 1H, J = 5,0, 7,7 Hz), 5,04 (dd, 1H, J = 9,2, 16,5 Hz), 5,21 (s, 2H), 5,98 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,10 (dd, 1H, J = 3,1, 9,2 Hz), 6,65-6,74 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 1H), 7,37-7,49 (m, 4H), 8,15 (s, 1H)

[Tabla 9]

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
125	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,31 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 3,76 (dd, 1H, J = 2,4, 11,7 Hz), 3,88 (dd, 1H, J = 2,5, 11,7 Hz), 3,94 (s, 3H), 4,06-4,14 (m, 1H), 4,28 (dd, 1H, J = 2,1, 4,8 Hz), 4,58 (dd, 1H, J = 4,1, 15,6 Hz), 4,84 (dd, 1H, J = 4,8, 6,9 Hz), 4,98 (dd, 1H, J = 8,1, 15,6 Hz), 5,12 (s, 2H), 6,04 (dd, 1H, J = 4,1, 8,1 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,39-7,63 (m, 5H), 7,72-7,80 (m, 1H), 7,97-8,05 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H)
126	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,30 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 3,75 (dd, 1H, J = 2,5, 11,6 Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 2,5, 11,6 Hz), 4,06-4,13 (m, 1H), 4,28 (dd, 1H, J = 2,6, 4,9 Hz), 4,57 (dd, 1H, J = 3,9, 15,8 Hz), 4,86 (dd, 1H, J = 4,9, 6,8 Hz), 4,97 (dd, 1H, J = 8,0, 15,8 Hz), 5,13 (s a, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,00 (dd, 1H, J = 3,9, 8,0 Hz), 6,07 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,31-7,62 (m, 10H), 7,73-7,81 (m, 1H), 8,00-8,08 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,26-8,31 (m, 1H)
127	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,32 (s, 3H), -0,06 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,74 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 1,67-1,83 (m, 4H), 3,66 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,76 (dd, 1H, J = 2,5, 11,6 Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 2,6, 11,6 Hz), 3,90-3,99 (m, 2H), 4,06-4,15 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J = 2,3, 4,7 Hz), 4,51 (dd, 1H, J = 3,7, 15,5 Hz), 4,85 (dd, 1H, J = 4,7, 7,0 Hz), 4,99 (dd, 1H, J = 8,3, 15,5 Hz), 5,10 (s a, 2H), 5,98 (dd, 1H, J = 3,7, 8,3 Hz), 6,06 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,95-7,02 (m, 2H), 7,21-7,40 (m, 4H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,67-7,76 (m, 2H), 7,79-7,89 (m, 2H), 8,16 (s, 1H)
128	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,30 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 1,40-1,78 (m, 4H), 2,63 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,75 (dd, 1H, J = 2,5, 11,7 Hz), 3,86 (dd, 1H, J = 2,8, 11,7 Hz), 3,93 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,05-4,12 (m, 1H), 4,30 (dd, 1H, J = 2,5, 4,8 Hz), 4,52 (dd, 1H, J = 4,0, 15,6 Hz), 4,89 (dd, 1H, J = 4,8, 6,9 Hz), 4,98 (dd, 1H, J = 8,1, 15,6 Hz), 5,08 (s a, 2H), 5,92 (dd, 1H, J = 4,0, 8,1 Hz), 6,05 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,23-7,42 (m, 4H), 7,46-7,55 (m, 2H), 8,16 (s, 1H)

5

[Tabla 10]

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
129	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,27 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,20-7,50 (m, 7H), 13,21 (s a, 1H)
130	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,84 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 6,25-6,50 (m, 3H), 7,25-7,50 (m, 5H), 9,69 (s, 1H)

ES 2 373 668 T3

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
131	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,40 (s, 9H), 2,91 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 4,16 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 5,22 (s, 2H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,21 (s, 1H) 7,25-7,55 (m, 9H), 7,65 (d, 2H, J = 8,2 Hz)
132	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,96 (s, 3 H), 2,99 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 6,85 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,93 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 7,8 Hz) 7,25-7,35 (m, 1H), 7,44 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,50-7,60 (m, 2H)
133	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,41 (s, 9H), 2,77 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,17 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 5,10 (s, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,25-7,40 (m, 7H), 7,45 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,50-7,60 (m, 2H)
134	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,48 (s, 9H), 3,63 (s, 3H), 4,30-4,45 (m, 2H), 7,20-7,80 (m, 8H)
135	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 1,92 (s, 6H), 1,96-2,06 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 2H), 4,30-4,45 (m, 2H), 7,10-7,65 (m, 8H)
136	(CDCl <sub>3</sub> ) 3,54 (s, 1H), 7,25-7,70 (m, 8H)
137	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,03 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,70-1,85 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 2H), 7,20-7,60 (m, 8H)
138	(CDCl <sub>3</sub> ) 2,12-2,22 (m, 2H), 3,60 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,31-7,51 (m, 7H)
139	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,70-1,83 (m, 4H), 1,88-2,00 (m, 2H), 2,38-2,57 (m, 6H), 4,06 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 7,18-7,56 (m, 8H)
140	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,96 (t, 6H, J = 7,0 Hz), 1,80-1,92 (m, 2H), 2,40-2,57 (m, 6H), 4,03 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,28-7,56 (m, 7H)
141	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,33-1,65 (m, 6H), 1,83-1,98 (m, 2H), 2,11-2,44 (m, 6H), 4,03 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,28-7,56 (m, 7H)
142	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,65-1,75 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,40-3,55 (m, 2H), 7,20-7,55 (m, 4H)
143	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,65-1,80 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 7,35-7,70 (m, 4H), 7,85-8,00 (m, 4H)
144	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,48 (s, 9H), 1,91-2,04 (m, 2H), 3,33-3,47 (m, 2H), 3,96-4,07 (m, 2H), 4,20-4,46 (m, 2H), 4,70-5,10 (m, 1H), 6,18-6,54 (m, 1H), 6,85-7,05 (m, 2H), 7,22-7,53 (m, 6H)
145	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,70-1,85 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,45-2,60 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 2H), 4,14 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 6,80-7,05 (m, 2H), 7,15-7,55 (m, 6H)

[Tabla 11]

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
146	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,96 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,41 (s, 9H), 1,70-1,83 (m, 2H), 2,42-2,61 (m, 4H), 4,01 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,06-4,19 (m, 2H), 6,81-7,05 (m, 2H), 7,17-7,53 (m, 6H)
147	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,83 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,25-1,45 (m, 11H), 1,70-1,85 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 2H), 3,95-4,08 (m, 2H), 4,14 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,98 (s, 1H), 7,15-7,55 (m, 6H)
148	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,30-1,50 (m, 13H), 1,70-1,85 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 2H), 4,14 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 6,85-7,05 (m, 2H) 7,15-7,55 (m, 6H)
149	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 2,20-2,34 (m, 2H), 3,77 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 4,36 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 6,85-6,95 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,55 (d, 2H, J = 8,1 Hz)
150	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 1,92-2,04 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,42-2,52 (m, 2H), 4,07 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 4,21-4,51 (m, 2H), 6,84-6,93 (m, 1H), 7,06-7,20 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,51-7,59 (m, 2H)
151	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,35-1,70 (m, 15H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,25-2,60 (m, 6H), 4,06 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,35 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 6,83-6,95 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,25-7,40 (m, 3H), 7,54 (d, 2H, J = 8,1 Hz)
152	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 1,70-1,90 (m, 4H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,43-2,75 (m, 6H), 4,00-4,20 (m, 2H), 4,35 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 6,85-6,95 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,25-7,45 (m, 3H), 7,54 (d, 2H, J = 8,2 Hz)
153	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,48 (s, 9H), 2,05-2,20 (m, 2H), 3,61 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,11 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 4,34 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 6,85-7,00 (m, 2H), 7,20-7,60 (m, 6H)
154	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,48 (s, 9H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,45-2,60 (m, 6H), 3,47 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,99 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,33 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 6,80-7,00 (m, 2H), 7,20-7,60 (m, 6H)
155	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,48 (s, 9H), 1,80-1,95 (m, 4H), 2,00-2,15 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 2H), 3,60-3,75 (m, 1H), 4,00 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,33 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,85-7,00 (m, 2H), 7,20-7,60 (m, 6H)
156	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,90-1,10 (m, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,80-2,05 (m, 2H), 3,05-3,35 (m, 4H), 3,85-4,05 (m, 2H), 4,20-4,40 (m, 2H), 5,00-5,20 (m, 2H), 6,75-7,00 (m, 2H), 7,20-7,60 (m, 11H)
157	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,70-0,90 (m, 3H), 1,30-1,55 (m, 11H), 1,80-2,05 (m, 2H), 2,95-3,15 (m, 2H), 3,20-3,35 (m, 2H), 3,85-4,05 (m, 2H), 4,20-4,40 (m, 2H), 5,00-5,20 (m, 2H), 6,75-7,00 (m, 2H), 7,20-7,60 (m, 11H)

[Tabla 12]

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
158	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,20-1,50 (m, 13H), 1,80-1,95 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,20-3,45 (m, 4H), 3,85-4,00 (m, 2H), 4,10-4,20 (m, 2H), 4,95-5,10 (m, 2H), 6,80-7,00 (m, 2H), 7,20-7,60 (m, 11H)
159	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 4,25-4,45 (m, 2H), 6,76-6,89 (m, 1H), 7,00-7,54 (m, 7H)
160	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,48 (s, 9H), 4,25-4,45 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 6,83-6,95 (m, 2H), 7,12-7,56 (m, 6H)

ES 2 373 668 T3

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
161	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 1,95-2,10 (m, 2H), 3,35-3,50 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 2H), 4,30-4,45 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,80-6,95 (m, 1H), 7,05-7,55 (m, 12H)
162	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,47 (s, 9H), 1,95-2,10 (m, 2H), 3,35-3,50 (m, 2H), 4,00-4,15 (m, 2H), 4,30-4,45 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,85-7,00 (m, 2H), 7,15-7,55 (m, 11H)
163	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,40 (s, 9H), 3,10-3,45 (m, 4H), 4,17 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 5,02 (s, 2H), 7,20-7,90 (m, 14H), 8,11 (s, 1H), 8,55-8,70 (m, 1H)
164	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,90-2,05 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H), 2,70-2,85 (m, 2H), 7,05-7,45 (m, 4H)
165	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,95-2,10 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 4,76 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 7,10-7,65 (m, 8H)
166	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,45-1,85 (m, 4H), 2,60-2,80 (m, 2H), 3,10-3,30 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,10-7,70 (m, 13H)
167	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,45-1,70 (m, 4H), 2,55-2,75 (m, 2H), 3,10-3,30 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,05-7,95 (m, 17H)
168	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 4,57 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 5,29 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,40-7,90 (m, 5H), 8,10-8,30 (m, 2H), 8,43 (s, 1H)
169	(CDCl <sub>3</sub> ) 4,92 (s, 2H), 7,40-7,95 (m, 10H), 8,15-8,25 (m, 1H), 8,35-8,45 (m, 1H)
170	(CDCl <sub>3</sub> ) 2,50-2,80 (m, 2H), 3,50-3,65 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,20-7,95 (m, 17H)
171	(CDCl <sub>3</sub> ) 3,88 (s, 2H), 6,65-6,75 (m, 1H), 7,25-7,55 (m, 5H), 7,72 (s, 1H)
172	(CDCl <sub>3</sub> ) 3,89 (s, 2H), 7,30-7,65 (m, 7H)
173	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,80-0,95 (m, 6H), 1,65-1,80 (m, 2H), 2,30-2,50 (m, 6H), 3,72 (s, 2H), 3,90-4,10 (m, 2H), 6,80-7,60 (m, 8H)
174	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,50-1,90 (m, 6H), 2,25-2,60 (m, 6H), 3,73 (s, 2H), 3,90-4,20 (m, 2H), 6,80-7,60 (m, 8H)
175	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,25-1,55 (m, 6H), 1,70-1,85 (m, 2H), 2,15-2,35 (m, 6H), 3,73 (s, 2H), 3,90-4,10 (m, 2H), 6,80-7,60 (m, 8H)
176	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,65-1,85 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 2H), 3,45-3,60 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 7,20-7,50 (m, 8H)

[Tabla 13]

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
177	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,01 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 1,60-1,85 (m, 2H), 2,85 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,61 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,12 (s, 2H), 7,10-7,55 (m, 8H)
178	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,65-1,85 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,95-4,10 (m, 2H), 6,90-7,55 (m, 8H)
179	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,70-1,95 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,30-2,45 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,00-4,15 (m, 2H), 6,85-6,95 (m, 1H), 7,10-7,70 (m, 7H)
180	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,85-1,05 (m, 3H), 1,75-2,00 (m, 2H), 3,05-3,25 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,90-4,05 (m, 2H), 4,90-5,15 (m, 2H), 6,90-7,60 (m, 13H)
181	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,65-0,85 (m, 3H), 1,30-1,50 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,90-4,05 (m, 2H), 4,95-5,15 (m, 2H), 6,85-7,60 (m, 13H)
182	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,25-1,50 (m, 4H), 1,80-1,95 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,90-4,05 (m, 2H), 4,95-5,15 (m, 2H), 6,85-7,60 (m, 13H)
183	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,25-1,60 (m, 6H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,20-2,45 (m, 6H), 3,74 (s, 2H), 4,00-4,15 (m, 2H), 6,85-6,95 (m, 1H), 7,10-7,70 (m, 7H)
184	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,60-1,75 (m, 4H), 1,80-2,00 (m, 2H), 2,35-2,60 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 4,00-4,15 (m, 2H), 6,85-6,95 (m, 1H), 7,10-7,70 (m, 7H)
185	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,80-1,95 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,95-4,10 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 7,00 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,20-7,65 (m, 11H)
186	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,80-1,95 (m, 2H), 3,10-3,28 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,99-4,12 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,84-6,97 (m, 1H), 7,09-7,53 (m, 12H), 7,58-7,67 (m, 1H)
187	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,11-3,47 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 7,24-7,87 (m, 13H), 8,06-8,17 (m, 1H), 8,54-8,77 (m, 1H)
188	(CDCl <sub>3</sub> ) 0,97 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,70-1,95 (m, 2H), 2,45-2,65 (m, 6H), 3,48 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,90 (s, 2H), 4,02 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 6,90-7,05 (m, 2H), 7,20-7,60 (m, 6H)
189	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,45-1,75 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 4H), 2,00-2,15 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 2H), 3,60-3,75 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 4,02 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,20-7,60 (m, 6H)
190	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,42-2,63 (m, 2H), 3,22-3,44 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 7,24-7,61 (m, 13H), 7,85-7,98 (m, 1H), 10,04 (s, 1H)

[Tabla 14]

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
191	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,35-1,70 (m, 4H), 2,55-2,70 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,70-4,85 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,10-7,70 (m, 13H)

ES 2 373 668 T3

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
192	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,77 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,00-4,10 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,18 (dd, 1H, J = 1,4 Hz, 7,72 Hz), 7,25-7,60 (m, 11H)
193	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,60-2,80 (m, 6H), 2,90-3,15 (m, 2H), 3,25-3,45 (m, 2H), 4,00-4,15 (m, 2H), 7,15-7,50 (m, 8H)
194	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,91 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,20-7,65 (m, 9H), 7,78 (d, 2H, J = 8,2 Hz)
195	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,44 (s, 9H), 2,84 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,35-3,50 (m; 2H), 5,12 (s, 2H), 6,96 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 7,7 Hz), 7,15-7,60 (m, 12H)
196	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,85-3,10 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 7,01 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, 7,9 Hz), 7,20-7,55 (m, 10H), 7,64 (d, 2H, J = 8,2 Hz)
197	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,32 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,16 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,95 (s, 9H), 2,83 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,65-3,90 (m, 2H), 4,10 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,26 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 4,9 Hz) 4,49 (dd, 1H, J = 3,5 Hz, 15,8 Hz), 4,80 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, 7,1 Hz), 4,95-5,10 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,05-6,20 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,06 (s, 1H), 7,15-7,50 (m, 8H), 7,55-7,60 (m, 2H), 8,19 (s, 1H)
198	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,31 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 2,97 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,72-3,91 (m, 2H), 4,10 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 4,27 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, 4,8 Hz), 4,56 (dd, 1H, J = 3,6 Hz, 15,8 Hz), 4,82 (dd, 1H, J = 4,8 Hz, 7,1 Hz), 4,97 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 15,8 Hz), 5,13 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,00-6,15 (m, 2H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,15-7,60 (m, 11H), 8,16 (s, 1H)
199	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,37 (s, 3H), -0,09 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,08 (s,3H), 0,13 (s, 3H), 0,72 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 2,90-3,20 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,65-3,80 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 4,9 Hz), 4,74 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, 7,0 Hz), 5,10-5,20 (m, 4H), 5,65-5,85 (m, 1H), 6,03 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,96 (dd, 1H, J = 1,9 Hz, 8,2 Hz), 7,15-7,55 (m, 12H) 8,17 (s, 1H)
200	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,35 (s, 3H), -0,06 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,73 (s, 9H), 0,80 (s, 9H), 0,95 (s, 9H), 3,00 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,75-4,00 (m, 2H), 4,10-4,25 (m, 2H), 4,46 (dd, 1H, J = 3,5 Hz, 16,8 Hz), 4,68 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, 7,9 Hz), 5,02 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 16,8 Hz), 5,26 (s, 2H), 6,26 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,48 (s, 1H), 6,45-6,65 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,95-7,15 (m, 4H), 8,19 (s, 1H)

[Tabla 15]

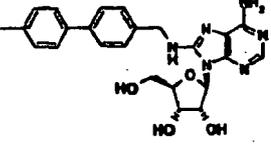
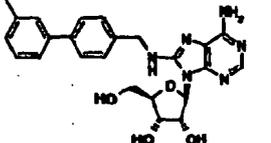
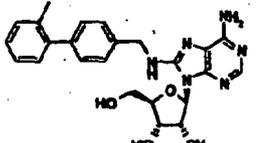
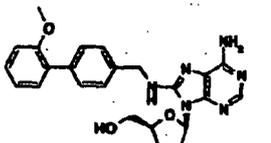
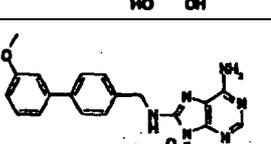
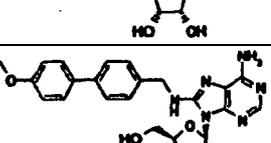
Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
201	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,47 (s, 3H), -0,15 (s, 3H), -0,03 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,68 (s, 9H), 0,76 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 3,03 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,55-3,75 (m, 2H), 3,90-4,10 (m, 2H), 4,29 (dd, 1H, J = 3,0 Hz, 16,8 Hz), 4,43 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, 7,9 Hz), 5,01 (dd, 1H, J = 9,5 Hz, 16,8 Hz), 5,21 (s, 2H), 5,99 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,10-6,30 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,20-7,60 (m, 4H), 8,16 (s, 1H)
202	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,32 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 2,05-2,20 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,70-3,95 (m, 2H), 4,00-4,20 (m, 3H), 4,25-4,35 (m, 1H), 4,45-4,60 (m, 1H), 4,80-4,90 (m, 1H), 4,95-5,15 (m, 3H), 5,95-6,05 (m, 1H), 6,08 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 6,95-7,10 (m, 2H), 7,20-7,55 (m, 6H), 8,17 (s, 1H)
203	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,32 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 2,05-2,15 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,59 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,70-3,95 (m, 2H), 4,00-4,15 (m,3H), 4,27 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 4,9 Hz), 4,52 (dd, 1H, J = 3,6 Hz, 15,8 Hz), 4,81 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, 7,1 Hz), 5,01 (dd, 1 H, J = 8,5 Hz, 15,8 Hz), 5,14 (5, 2H), 6,05-6,15 (m, 2H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,35-7,60 (m, 4H), 8,17 (5, 1H)
204	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,31 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), -0,00 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 2,20-2,30 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,70-3,95 (m, 4H), 4,05-4,30 (m, 4H), 4,56 (dd, 1H, J = 3,8 Hz, 15,8 Hz), 4,83 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, 7,1 Hz), 4,97 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 15,8 Hz), 5,15 (s, 2H), 6,00-6,15 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,41 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,16 (s, 1H)
205	(DMSO-d <sub>6</sub> ) -0,28 (s, 3H), -0,08 (s, 3H), -0,06 (s, 3H), -0,00 (s, 3H), 0,14 (s, 6H), 0,76 (s, 9H), 0,79 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 2,15-2,25 (m, 2H), 3,60-3,75 (m, 1H), 3,81 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,95-4,05 (m, 2H), 4,15 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,45-4,75 (m, 3H), 5,40-5,50 (m, 1H), 5,84 (d, 1H, J = 6,0 Hz) 6,49 (s, 2H), 6,93 (dd, 1 H, J = 2,5 Hz, 8,2 Hz), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,42 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,88 (s, 1 H)

[Tabla 16]

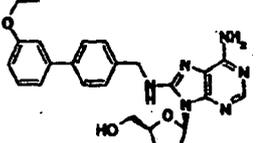
Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
206	(CDCl <sub>3</sub> ) -0,36 (s, 3H), -0,08 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,72 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,90-3,20 (m, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 3,65-3,98 (m, 5H), 4,00-4,05 (m, 1H), 4,10-4,30 (m, 3H), 4,78 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, 6,9 Hz), 5,11 (s, 2H), 5,60-5,75 (m, 1H), 6,00 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 6,89 (dd, 1H, J = 2,5 Hz, 7,6 Hz), 7,05-7,40 (m, 5H), 7,52 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,17 (s, 1H)
207	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,30-7,50 (m, 3H), 7,67 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 1,4 Hz, 7,9 Hz), 8,30-8,35 (m, 1H), 10,11 (s, 1H)

Ref. N°	(Disol.) $\delta$ (ppm)
208	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 4,92 (s, 2H), 7,30-7,50 (m, 5H), 7,52 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,70 (dd, 1H; J = 1,9 Hz, 7,9 Hz), 7,80-8,00 (m, 5H)
209	(DMSO-d <sub>6</sub> ) -0,06 (s, 6H), 0,79 (s, 9H), 1,60-1,70 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,55-6,65 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,30-7,45 (m, 5H), 7,80-7,95 (m, 4H)
210	(DMSO-d <sub>6</sub> ) -0,03 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 1,65-1,75 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 4,30-4,40 (m, 1H), 6,60-6,70 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,30-7,50 (m, 5H)

[Tabla 17]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
1		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,33 (s, 3H), 3,56-3,71 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,55-4,69 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,17 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 5,85-5,99 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,49-7,68 (m, 5H), 7,90 (s, 1H)
2		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,36 (s, 3H), 3,56-3,71 (m, 2H), 3,92-4,21 (m, 2H), 4,50-6,10 (m, 7H), 6,50 (s a, 2H), 7,12-7,70 (m, 9H), 7,90 (s, 1H)
3		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,22 (s, 3H), 3,56-3,71 (m, 2H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,58-4,82 (m, 3H), 5,96 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,51 (s a, 2H), 7,14-7,68 (m, 9H), 7,90 (s, 1H)
4		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,54-3,79 (m, 5H), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,55-4,82 (m, 3H), 5,16 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,88-6,00 (m, 2H), 6,52 (s a, 2H), 6,96-7,14 (m, 2H), 7,20-7,45 (m, 6H), 7,55-7,63 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)
5		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,58-3,70 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,56-4,79 (m, 3H), 5,09-5,35 (m, 2H), 5,80-5,98 (m, 2H), 6,62 (s a, 2H), 6,88-6,95 (m, 1H), 7,12-7,24 (m, 2H), 7,30-7,50 (m, 3H), 7,55-7,70 (m, 3H), 7,93 (s, 1H)
6		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,57-3,70 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,54-4,80 (m, 3H), 5,15 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,28 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,86-5,99 (m, 2H), 6,51 (s a, 2H), 6,97-7,05 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,52-7,62 (m, 5H), 7,90 (s, 1H)

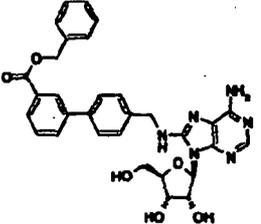
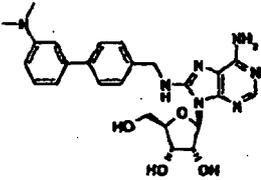
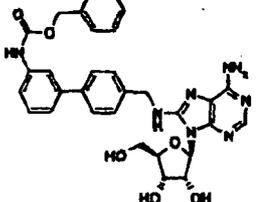
[Tabla 18]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
7		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,34 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 3,57-3,72 (m, 2H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 3H), 4,56-4,69 (m, 2H), 4,71-4,79 (m, 1H), 5,14 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,86-5,91 (m, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,50 (s a, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,53-7,64 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)

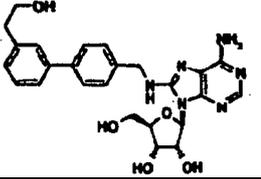
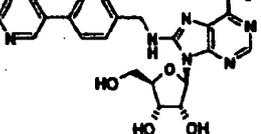
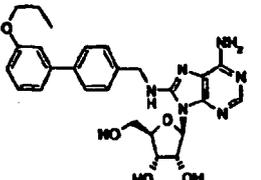
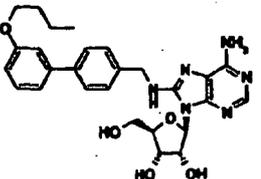
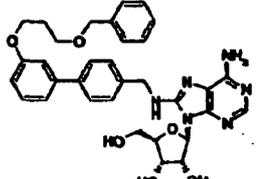
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
8		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,34 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 3,57-3,72 (m, 2H), 3,94-4,17 (m, 4H), 4,54-4,79 (m, 3H), 5,14 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 5,85-5,91 (m, 1H), 5,94 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,49 (s a, 2H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,52-7,64 (m, 5H), 7,90 (m, 1H)
9		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,26 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 3,54-3,74 (m, 2H), 3,97-4,07 (m, 3H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,56-4,70 (m, 2H), 4,72-4,81 (m, 1H), 5,18 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,88-6,00 (m, 2H), 6,54 (s a, 2H), 6,95-7,11 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,36-7,48 (m, 4H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)
10		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,71 (m, 2H), 3,96-4,02 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,56-4,69 (m, 3H), 5,11-5,21 (m, 3H), 5,27 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,86-5,92 (m, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 6,50 (s a, 2H), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,18-7,65 (m, 13H), 7,90 (s, 1H)
11		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,69 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,62 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 4,72-4,80 (m, 1H), 5,05-5,40 (m, 4H), 5,81-6,05 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,98-7,07 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,24-7,43 (m, 9H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,59 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 7,90 (s, 1H)
12		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,71 (m, 2H), 3,96-4,02 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,54-4,67 (m, 2H), 4,70-4,78 (m, 1H), 5,16 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,86-6,01 (m, 2H), 6,52 (s a, 2H), 6,78-6,90 (m, 2H), 7,37-7,59 (m, 7H), 7,90 (s, 1H), 9,51 (s a, 1H)

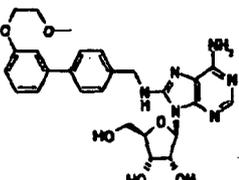
[Tabla 19]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
13		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,72 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,57-4,81 (m, 3H), 5,15 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 5,28 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 5,85-5,92 (m, 1H), 5,96 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,50 (s a, 2H), 7,46-7,72 (m, 6H), 7,87-7,99 (m, 3H), 8,14-8,21 (m, 1H)
14		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,28-1,46 (m, 4H), 1,67-1,78 (m, 2H), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 3H), 4,09-4,18 (m, 1H), 4,55-4,80 (m, 3H), 5,11-5,39 (m, 2H), 5,83-6,01 (m, 2H), 6,52 (s a, 2H), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,11-7,22 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,54-7,68 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
15		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,28 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 1H), 4,56-4,81 (m, 4H), 5,18 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 5,81-6,01 (m, 2H), 6,52 (s a, 2H), 6,86-6,92 (m, 1H), 7,09-7,20 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,54-7,67 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)

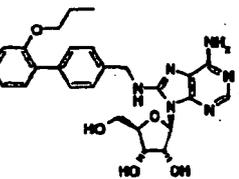
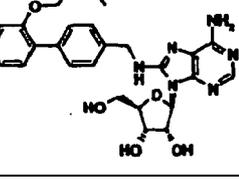
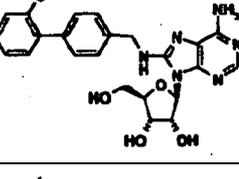
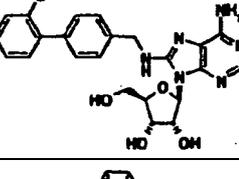
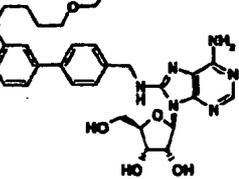
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
16		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,72 (m, 2H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,58-4,80 (m, 3H), 5,17 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 5,39 (s, 2H), 5,87-5,94 (m, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,52 (s a, 2H), 7,32-7,53 (m, 7H), 7,57-7,68 (m, 4H), 7,90 (s, 1H), 7,91-8,00 (m, 2H), 8,17-8,22 (m, 1H)
17		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,94 (s, 6H), 3,57-3,71 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,55-4,69 (m, 2H), 4,71-4,79 (m, 1H), 5,14 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,85-5,93 (m, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,49 (s a, 2H), 6,67-6,74 (m, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,53-7,61 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
18		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,71 (m, 2H), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,55-4,80 (m, 3H), 5,12-5,20 (m, 3H), 5,30 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 5,84-6,00 (m, 2H), 6,52 (s a, 2H), 7,22-7,66 (m, 13H), 7,76 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H), 9,85 (s a, 1H)

[Tabla 20]

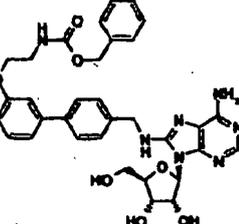
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
19		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,78 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,54-3,75 (m, 4H), 3,95-4,03 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,56-4,79 (m, 4H), 5,07-5,36 (m, 2H), 5,78-6,00 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,39-7,64 (m, 7H), 7,90 (s, 1H)
20		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,57-3,71 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 1H), 4,57-4,80 (m, 3H), 5,17 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 5,86-6,00 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 7,42-7,73 (m, 6H), 7,90 (s, 1H), 8,02-8,09 (m, 1H), 8,52-8,58 (m, 1H), 8,84-8,91 (m, 1H)
21		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,99 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,68-1,80 (m, 2H), 3,54-3,72 (m, 2H), 3,93-4,03 (m, 3H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,54-4,80 (m, 3H), 5,17 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,88-5,99 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,10-7,23 (m, 2H), 7,29-7,49 (m, 3H), 7,54-7,66 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
22		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,94 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 2H), 3,55-3,73 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 3H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,55-4,79 (m, 3H), 5,18 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 5,86-5,99 (m, 2H), 6,52 (s a, 2H), 6,87-6,95 (m, 1H), 7,11-7,22 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,54-7,67 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
23		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,94-2,06 (m, 2H), 3,52-3,72 (m, 4H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 4,55-4,80 (m, 3H), 5,17 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,84-6,00 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,87-6,94 (m, 1H), 7,11-7,49 (m, 10H), 7,54-7,66 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)

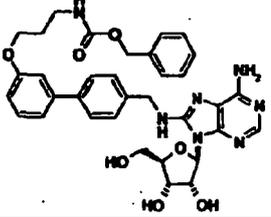
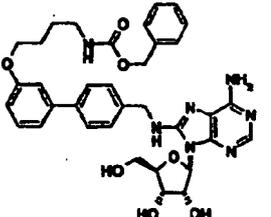
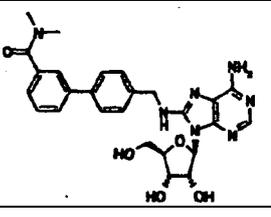
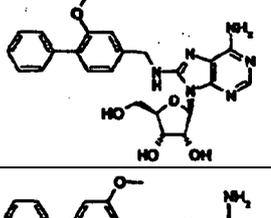
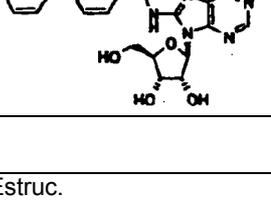
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
24		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,31 (s, 3H), 3,56-3,73 (m, 4H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,08-4,23 (m, 3H), 4,56-4,80 (m, 3H), 5,03-5,40 (m, 2H), 5,76-6,04 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,88-6,96 (m, 1H), 7,14-7,24 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,54-7,65 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)

[Tabla 21]

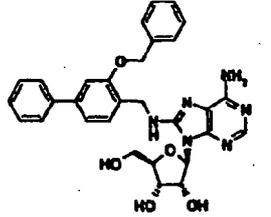
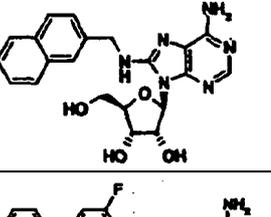
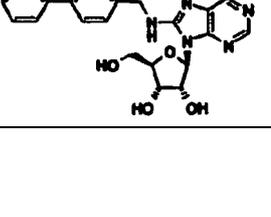
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
25		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,58-1,72 (m, 2H), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,86-4,04 (m, 3H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,56-4,82 (m, 3H), 5,17 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,84-6,02 (m, 2H), 6,54 (s a, 2H), 6,96-7,11 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,35-7,49 (m, 4H), 7,54-7,64 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)
26		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,88 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,32-1,43 (m, 2H), 1,57-1,67 (m, 2H), 3,57-3,71 (m, 2H), 3,92-4,03 (m, 3H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,63 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 4,73-4,80 (m, 1H), 5,17 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 5,86-6,00 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,96-7,03 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,35-7,48 (m, 4H), 7,59 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 7,90 (s, 1H)
27		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,84 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,21-1,38 (m, 4H), 1,58-1,68 (m, 2H), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,90-4,03 (m, 3H), 4,11-4,18 (m, 1H), 4,63 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 4,72-4,81 (m, 1H), 5,17 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,88-6,00 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,95-7,11 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,35-7,48 (m, 4H), 7,59 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 7,90 (s, 1H)
28		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,20 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,52-4,70 (m, 3H), 4,73-4,82 (m, 1H), 5,17 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 5,88-6,00 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,94-7,02 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,35-7,49 (m, 4H), 7,54-7,64 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)
29		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,64-1,86 (m, 4H), 3,50 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,57-3,70 (m, 2H), 3,96-4,08 (m, 3H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,56-4,80 (m, 3H), 5,06-5,36 (m, 2H), 5,78-6,00 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,86-6,92 (m, 1H), 7,11-7,38 (m, 8H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,54-7,63 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)

[Tabla 22]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
30		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,32-3,46 (m, 2H), 3,56-3,71 (m, 2H), 3,96-4,17 (m, 4H), 4,56-4,80 (m, 3H), 4,94-5,52 (m, 4H), 5,70-6,10 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,86-6,95 (m, 1H), 7,13-7,66 (m, 14H), 7,90 (s, 1H)

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
31		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,81-1,95 (m, 2H), 3,12-3,25 (m, 2H), 3,56-3,73 (m, 2H), 3,95-4,17 (m, 4H), 4,54-4,81 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 5,10-5,20 (m, 1H), 5,21-5,33 (m, 1H), 5,80-6,00 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,83-6,95 (m, 1H), 7,09-7,67 (m, 14H), 7,90 (s, 1H)
32		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,49-1,79 (m, 4H), 2,98-3,14 (m, 2H), 3,55-3,72 (m, 2H), 3,90-4,19 (m, 4H), 4,52-4,81 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 5,09-5,19 (m, 1H), 5,22-5,33 (m, 1H), 5,82-5,99 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,83-6,95 (m, 1H), 7,07-7,67 (m, 14H), 7,90 (s, 1H)
33		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,80-3,14 (m, 6H), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,57-4,80, (m, 3H), 5,15 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,28 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,85-5,92 (m, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,50 (s a, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,43-7,76 (m, 8H), 7,90 (s, 1H)
34		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,57-3,72 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,56-4,81 (m, 3H), 5,19 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 5,89-6,01 (m, 2H), 6,54 (s a, 2H), 6,99-7,06 (m, 1H), 7,13-7,48 (m, 7H), 7,55-7,64 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)
35		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,71 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,99-4,04 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,52-4,67 (m, 2H), 4,74-4,82 (m, 1H), 5,07-5,38 (m, 2H), 5,76-5,93 (m, 1H), 6,00 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,49 (s a, 2H), 7,14-7,25 (m, 2H), 7,28-7,50 (m, 5H), 7,63-7,71 (m, 2H), 7,90 (s, 1H)

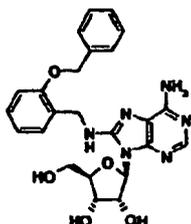
[Tabla 23]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
36		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,57-3,70 (m, 2H), 3,99-4,04 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 4,61-4,84 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,01 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,48 (s a, 2H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,28-7,57 (m, 11H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,90 (s, 1H)
37		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,72 (m, 2H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,69-4,84 (m, 3H), 5,14 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,85-5,93 (m, 1H), 5,97 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,50 (s a, 2H), 7,43-7,68 (m, 4H), 7,82-7,94 (m, 5H)
38		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,55-3,71 (m, 2H), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,67 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 4,71-4,81 (m, 1H), 5,15 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,80-5,91 (m, 1H), 5,97 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,53 (s a, 2H), 7,33-7,61 (m, 7H), 7,64-7,73 (m, 2H), 7,91 (s, 1H)

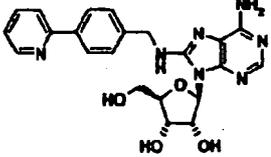
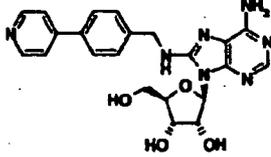
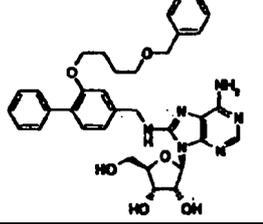
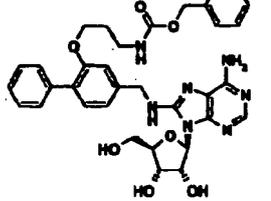
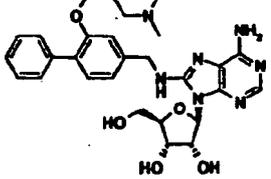
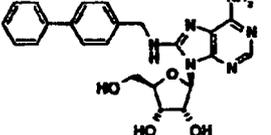
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
39		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,61 (s, 3H), 3,52-3,73 (m, 2H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 4,60 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 4,73-4,84 (m, 1H), 4,98-5,52 (m, 2H), 5,72-6,03 (m, 2H), 6,52 (s a, 2H), 7,32-7,55 (m, 7H), 7,64-7,72 (m, 2H), 7,91 (s, 1H)
40		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,52-3,72 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 1H), 4,46-4,62 (m, 2H), 4,66-4,77 (m, 1H), 5,13 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,26 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,81-5,98 (m, 2H), 6,47 (s a, 2H), 7,12-7,34 (m, 9H), 7,48 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 7,89 (s, 1H)
41		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,54-3,72 (m, 2H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 1H), 4,49-4,64 (m, 2H), 4,67-4,79 (m, 1H), 5,14 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 5,83-5,90 (m, 1H), 5,93 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,51 (s a, 2H), 6,92-7,02 (m, 4H), 7,08-7,16 (m, 1H), 7,33-7,57 (m, 5H), 7,90 (s, 1H)
42		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,54-3,69 (m, 2H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,08-4,16 (m, 1H), 4,42-4,59 (m, 2H), 4,66-4,76 (m, 1H), 5,03-5,17 (m, 3H), 5,24 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,80-5,96 (m, 2H), 6,49 (s a, 2H), 6,91-7,01 (m, 2H), 7,25-7,50 (m, 8H), 7,89 (s, 1H)

[Tabla 24]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
43		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,53-3,71 (m, 2H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 1H), 4,50-4,66 (m, 2H), 4,68-4,78 (m, 1H), 5,16 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,85-5,97 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 7,24-7,44 (m, 9H), 7,57 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 7,90 (s, 1H)
44		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,54-3,72 (m, 2H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,50-4,64 (m, 2H), 4,68-4,80 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,17 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,88-5,98 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,82-7,08 (m, 3H), 7,18-7,45 (m, 6H), 7,50-7,58 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)
45		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,58-3,72 (m, 2H), 3,98-4,05 (m, 1H), 4,11-4,20 (m, 1H), 4,62 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 4,72-4,82 (m, 1H), 5,00-5,40 (m, 4H), 5,79-6,07 (m, 2H), 6,52 (s a, 2H), 7,00-7,08 (m, 1H), 7,20-7,43 (m, 10H), 7,47-7,62 (m, 3H), 7,91 (s, 1H)
46		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,21 (s, 3H), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,08-4,18 (m, 1H), 4,52-4,67 (m, 2H), 4,69-4,81 (m, 1H), 5,19 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 5,32 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,89-6,00 (m, 2H), 6,55 (s a, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,22-7,48 (m, 7H), 7,53-7,62 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)
47		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,40 (s, 3H), 3,54-3,72 (m, 2H), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 4,52-4,66 (m, 2H), 4,71-4,82 (m, 1H), 5,18 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,32 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 5,84-5,95 (m, 1H), 5,98 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,54 (s a, 2H), 7,30-7,52 (m, 7H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,90 (s, 1H)

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
48		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,53-3,71 (m, 2H), 3,96-4,05 (m, 1H), 4,08-4,20 (m, 1H), 4,58-4,84 (m, 3H), 5,00-5,52 (m, 4H), 5,72-5,96 (a, 1H), 5,99 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,47 (s a, 2H), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,02-7,11 (m, 1H), 7,15-7,46 (m, 6H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,90 (s, 1H)

[Tabla 25]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
49		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,55-3,72 (m, 2H), 3,94-4,04 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 1H), 4,57-4,81 (m, 3H), 5,10-5,41 (m, 2H), 5,80-6,02 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 7,28-7,37 (m, 1H), 7,42-7,68 (m, 3H), 7,80-8,09 (m, 5H), 8,60-8,70 (m, 1H)
50		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,73 (m, 2H), 3,94-4,03 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,56-4,81 (m, 3H), 5,15 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,84-5,94 (m, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,50 (s a, 2H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,66-7,80 (m, 4H), 7,90 (s, 1H), 8,59, 8,65 (m, 2H)
51		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,51-1,78 (m, 4H), 3,39 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,56-3,73 (m, 2H), 3,93-4,04 (m, 3H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,61 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,19 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,89-6,01 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,20-7,42 (m, 9H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)
52		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,72-1,84 (m, 2H), 3,05-3,17 (m, 2H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,93-4,04 (m, 3H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,61 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 4,71-4,79 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 5,04-5,44 (m, 2H), 5,80-6,02 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,10-7,62 (m, 14H), 7,90 (s, 1H)
53		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,67-1,81 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 2,25 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,57-3,73 (m, 2H), 3,92-4,06 (m, 3H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,61 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 4,69-4,81 (m, 1H), 5,12-5,41 (m, 2H), 5,91-6,02 (m, 2H), 6,55 (s a, 2H), 6,97-7,06 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,20-7,51 (m, 6H), 7,59 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 7,90 (s, 1H)
54		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,54-3,73 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,56-4,81 (m, 3H), 5,04-5,41 (m, 2H), 5,74-6,04 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,40-7,51 (m, 4H), 7,53-7,70 (m, 5H), 7,90 (s, 1H)

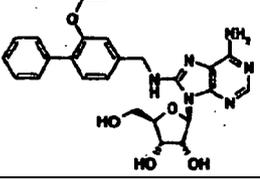
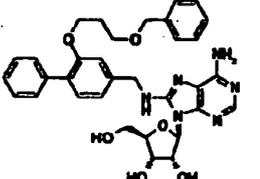
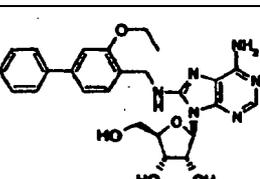
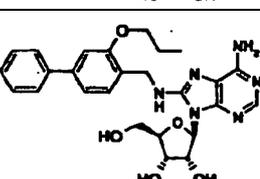
[Tabla 26]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
--------	---------	-------------------------

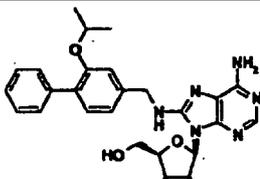
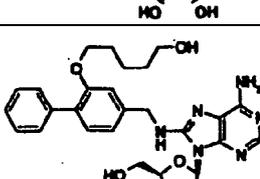
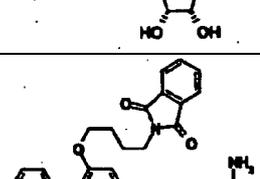
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
55		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,57-3,72 (m, 5H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,56-4,80 (m, 3H), 4,87 (s, 2H), 5,14 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 5,85-5,92 (m, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,50 (s a, 2H), 6,87-6,94 (m, 1H), 7,14-7,28 (m, 2H), 7,32-7,49 (m, 3H), 7,53-7,66 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
56		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,74 (m, 5H), 3,94-4,05 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 1H), 4,54-4,68 (m, 2H), 4,70-4,79 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 5,16 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,86-6,00 (m, 2H), 6,52 (s a, 2H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,51-7,64 (m, 5H), 7,90 (s, 1H)
57		DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,28-1,52 (m, 11H), 1,56-1,68 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 2H), 3,55-3,72 (m, 2H), 3,87-4,04 (m, 3H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,54-4,66 (m, 2H), 4,70-4,79 (m, 1H), 5,15 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 5,26 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,87-5,99 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,65-6,81 (m, 2H), 6,83-6,92 (m, 2H), 6,96-7,03 (m, 1H), 7,08-7,22 (m, 3H), 7,49-7,59 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 9,29 (s, 1H)
58		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,74 (m, 5H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,57-4,70 (m, 2H), 4,72-4,87 (m, 3H), 5,14 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,28 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,86-6,02 (m, 2H), 6,51 (s a, 2H), 6,94-7,09 (m, 2H), 7,24-7,64 (m, 7H), 7,90 (s, 1H)
59		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,55-3,77 (m, 5H), 3,96-4,05 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,59-4,85 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 5,15 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,32 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 5,80-5,90 (m, 1H), 6,00 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,51 (s a, 2H), 7,13-7,24 (m, 2H), 7,28-7,49 (m, 5H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,90 (s, 1H)
60		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,54-3,75 (m, 5H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,08-4,20 (m, 1H), 4,59 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 4,67-4,86 (m, 3H), 5,19 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 5,88-6,01 (m, 2H), 6,54 (s a, 2H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,22-7,44 (m, 4H), 7,50-7,64 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)

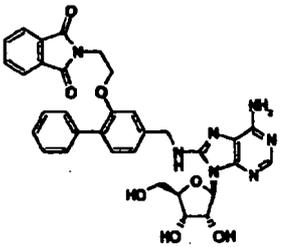
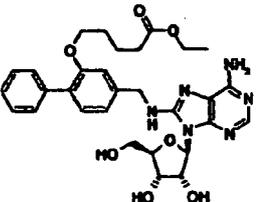
[Tabla 27]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
61		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,89 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,57-1,70 (m, 2H), 3,56-3,73 (m, 2H), 3,92 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,09-4,20 (m, 1H), 4,53-4,67 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,16 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,86-6,00 (m, 2H), 6,51 (s a, 2H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,20-7,32 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,43-7,61 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
62		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,84 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,28-1,39 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 2H), 3,57-3,71 (m, 2H), 3,92-4,05 (m, 3H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,61 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 4,70-4,79 (m, 1H), 5,18 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,90-6,01 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,11-7,51 (m, 7H), 7,57 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 7,90 (s, 1H)

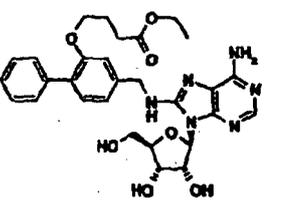
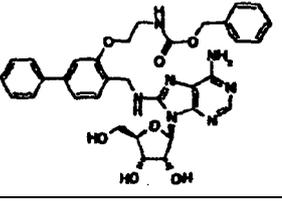
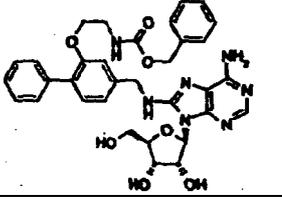
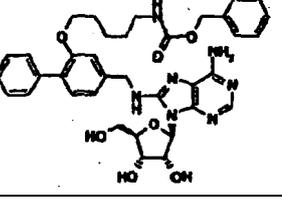
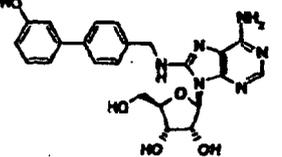
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
63		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,24 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,95-4,08 (m, 3H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,54-4,68 (m, 2H), 4,70-4,79 (m, 1H), 5,11-5,35 (m, 2H), 5,82-6,01 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,11-7,63 (m, 8H), 7,90 (s, 1H)
64		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,83-1,97 (m, 2H), 3,48 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,56-3,71 (m, 2H), 3,96-4,18 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 4,61 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 4,71-4,79 (m, 1H), 5,10-5,37 (m, 2H), 5,85-6,02 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,99-7,06 (m, 1H), 7,12-7,48 (m, 12H), 7,57 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 7,90 (s, 1H)
65		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,40 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 3,56-3,71 (m, 2H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,10-4,27 (m, 3H), 4,53-4,68 (m, 2H), 4,73-4,84 (m, 1H), 5,15 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,32 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 5,79-5,88 (m, 1 H), 6,00 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,48 (s a, 2H), 7,12-7,23 (m, 2H), 7,25-7,48 (m, 5H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,90 (s, 1H)
66		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,05 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,74-1,87 (m, 2H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,97-4,19 (m, 4H), 4,54-4,69 (m, 2H), 4,74-4,83 (m, 1H), 5,15 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,32 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 5,80-5,88 (m, 1 H), 6,00 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,48 (s a, 2H), 7,12-7,22 (m, 2H), 7,24-7,48 (m, 5H), 7,60-7,72 (m, 2H), 7,90 (s, 1H)

[Tabla 28]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
67		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,12-1,22 (m, 6H), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,48-4,65 (m, 3H), 4,69-4,80 (m, 1H), 5,16 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,26 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 5,86-6,00 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,19-7,63 (m, 7H), 7,90 (s, 1H)
68		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,29-1,45 (m, 4H), 1,56-1,69 (m, 2H), 3,28-3,42 (m, 2H), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,89-4,05 (m, 3H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,32 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 4,61 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,16 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,82-6,01 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,11-7,51 (m, 7H), 7,57 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,91 (s, 1H)
69		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,52-1,80 (m, 4H), 3,45-3,75 (m, 4H), 3,91-4,06 (m, 3H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,60 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,14 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 5,84-6,02 (m, 2H), 6,52 (s a, 2H), 6,96-7,07 (m, 1H), 7,09-7,38 (m, 5H), 7,40-7,63 (m, 3H), 7,77-7,94 (m, 5H)

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
70		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,57-3,71 (m, 2H), 3,88-4,04 (m, 3H), 4,10-4,32 (m, 3H), 4,60 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 4,71-4,79 (m, 1H), 5,18 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,90-6,00 (m, 2H), 6,55 (s a, 2H), 6,99-7,30 (m, 8H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,80-7,97 (m, 5H)
71		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,16 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,53-1,69 (m, 4H), 2,22-2,31 (m, 2H), 3,57-3,72 (m, 2H), 3,92-4,07 (m, 5H), 4,09-4,18 (m, 1H), 4,61 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 4,70-4,79 (m, 1H), 5,18 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 5,88-6,01 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,20-7,62 (m, 7H), 7,90 (s, 1H)

[Tabla 29]

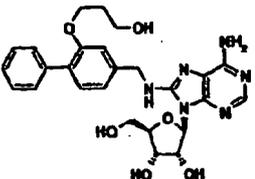
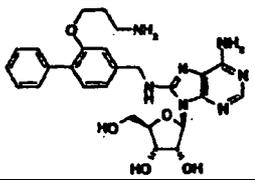
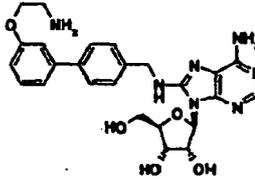
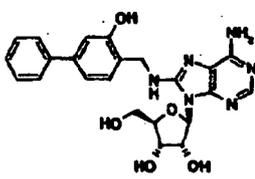
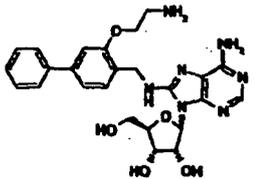
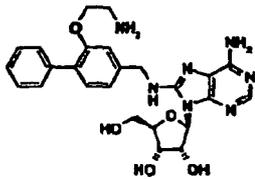
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
72		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,15 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,82-1,94 (m, 2H), 2,35 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,57-3,72 (m, 2H), 3,94-4,06 (m, 5H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,61 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,70-4,79 (m, 1H), 5,18 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,87-6,02 (m, 2H), 6,55 (s a, 2H), 6,99-7,06 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,20-7,50 (m, 6H), 7,54-7,65 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)
73		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,41-3,54 (m, 2H), 3,56-3,71 (m, 2H), 3,98-4,05 (m, 1H), 4,09-4,21 (m, 3H), 4,54-4,70 (m, 2H), 4,75-4,84 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 5,15 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 5,33 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 5,82-5,90 (m, 1H), 6,00 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,47 (s a, 2H), 7,12-7,48, (m, 12H), 7,52-7,73 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
74		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,55-3,72 (m, 2H), 3,92-4,20 (m, 4H), 4,61 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,18 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,89-6,02 (m, 2H), 6,54 (s a, 2H), 7,01-7,07 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,21-7,65 (m, 13H), 7,90 (s, 1H)
75		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,24-1,45 (m, 4H), 1,53-1,69 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H), 3,57-3,72 (m, 2H), 3,86-4,04 (m, 3H), 4,09-4,17 (m, 1H), 4,61 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 4,69-4,80 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 5,19 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,90-6,00 (m, 2H), 6,54 (s a, 2H), 6,97-7,05 (m, 1H), 7,09-7,51 (m, 13H), 7,53-7,63 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)
76		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,70 (m, 2H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,54-4,80 (m, 3H), 5,17 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 5,84-5,99 (m, 2H), 6,52 (s a, 2H), 6,70-6,78 (m, 1H), 6,96-7,08 (m, 2H), 7,19-7,27 (m, 1H), 7,39-7,68 (m, 5H), 7,90 (s, 1H), 9,51 (s a, 1H)

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
77		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,72 (m, 2H), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,55-4,68 (m, 2H), 4,71-4,80 (m, 1H), 5,16 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,90-5,98 (m, 2H), 6,52 (s a, 2H), 6,80-6,95 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,34-7,64 (m, 5H), 7,90 (s, 1H), 9,47 (s, 1H)

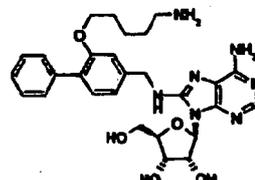
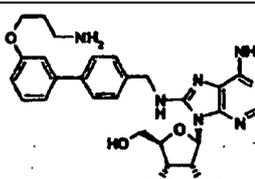
[Tabla 30]

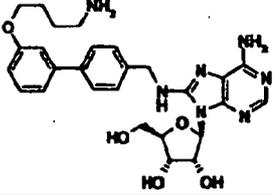
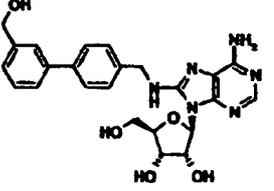
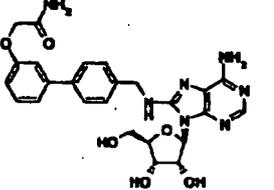
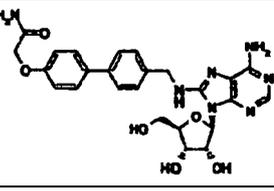
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
78		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,54-3,72 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,57-4,80 (m, 3H), 4,94-5,50 (m, 2H), 5,76-6,02 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 7,44-7,70 (m, H), 7,85-8,19 (m, 4H)
79		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,55-3,72 (m, 2H), 3,95-4,03 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,54-4,80 (m, 3H), 5,00-5,22 (m, 3H), 5,27 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 5,84-5,99 (m, 2H), 6,38-6,62 (m, 3H), 6,71-6,84 (m, 2H), 7,03-7,11 (m, 1H), 7,34-7,64 (m, 5H), 7,90 (s, 1H)
80		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,83-1,92 (m, 2H), 3,51-3,71 (m, 4H), 3,96-4,19 (m, 4H), 4,53 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 4,56-4,79 (m, 3H), 5,14 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,85-5,93 (m, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,50 (s a, 2H), 6,86-6,95 (m, 1H), 7,11-7,23 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,53-7,65 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
81		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,52-1,63 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 2H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,56-3,71 (m, 2H), 3,96-4,19 (m, 4H), 4,43 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 4,57-4,69 (m, 2H), 4,71-4,79 (m, 1H), 5,14 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 5,85-5,92 (m, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,50 (s a, 2H), 6,87-6,93 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 2H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,53-7,64 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
82		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,42-1,54 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 2H), 3,30-3,43 (m, 2H), 3,58, 3,72 (m, 2H), 3,92-4,04 (m, 3H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,41 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 4,61 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,70-4,79 (m, 1H); 5,18 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,91-6,00 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,20-7,42 (m, 4H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,58 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,90 (s, 1H)
83		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,55-3,72 (m, 2H), 3,95-4,03 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,47-4,64 (m, 2H), 4,72-4,80 (m, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 6,49 (s a, 2H), 6,81-6,99 (m, 2H), 7,14-7,42 (m, 4H), 7,46-7,59 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)

[Tabla 31]

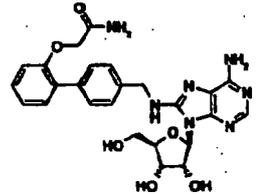
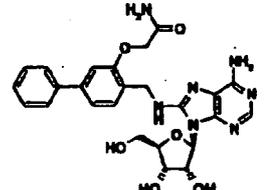
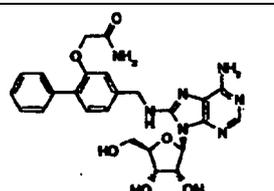
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
84		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,72-1,83 (m, 2H), 3,41-3,53 (m, 2H), 3,58-3,72 (m, 2H), 3,94-4,20 (m, 4H), 4,47 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 4,61 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 4,70-4,79 (m, 1H), 5,16 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 5,28 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 5,86-6,00 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,12-7,62 (m, 8H), 7,90 (s, 1H)
85		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,64-1,76 (m, 2H), 2,60 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,58-3,72 (m, 2H), 3,96-4,19 (m, 4H), 4,54-4,68 (m, 2H), 4,70-4,79 (m, 1H), 5,96 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,51 (s a, 2H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,12-7,63 (m, 8H), 7,90 (s, 1H).
86		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,24-1,88 (a, 2H), 2,88 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,92-4,03 (m, 3H), 4,09-4,18 (m, 1H), 4,56-4,80 (m, 3H), 5,16 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,85-5,99 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,88-6,95 (m, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,54-7,64 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
87		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,57-3,72 (m, 2H), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,47-4,61 (m, 2H), 4,71-4,81 (m, 1H), 5,15 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 5,84-5,93 (m, 1H), 5,96 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,51 (s a, 2H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,23-7,70 (m, 7H), 7,92 (s, 1H), 10,19 (s a, 1H)
88		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,89-2,99 (m, 2H), 3,57, 3,71 (m, 2H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,08-4,20 (m, 3H), 4,61 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 4,65-4,77 (m, 1H), 5,97 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,68 (s a, 2H), 7,12-7,26 (m, 2H), 7,30-7,52 (m, 4H), 7,61-7,74 (m, 3H), 7,88 (s, 1H)
89		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,78 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,56-3,73 (m, 2H), 3,92 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,54-4,82 (m, 3H), 5,08-5,51 (m, 2H), 5,86-6,06 (m, 2H), 6,54 (s a, 2H), 6,99-7,06 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,21-7,66 (m, 7H), 7,90 (s, 1H)

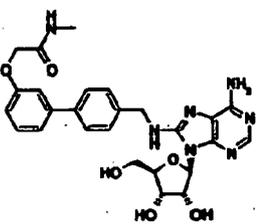
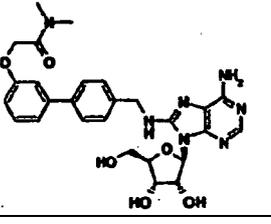
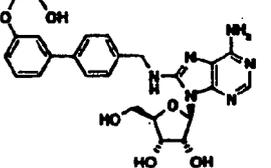
[Tabla 32]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
90		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,23-1,39 (m, 4H), 1,51-1,70 (m, 2H), 2,40-2,54 (m, 2H), 3,56-3,71 (m, 2H), 3,87-4,19 (m, 4H), 4,54-4,80 (m, 3H), 5,96 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,54 (s a, 2H), 6,97-7,05 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,20-7,42 (m, 4H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,55-7,63 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)
91		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,73-1,85 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,96-4,18 (m, 4H), 4,55-4,82 (m, 3H), 5,03-5,46 (m, 2H), 5,82-6,00 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,87-6,95 (m, 1H), 7,12-7,23 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 1H), 7,40-7,70 (m, 5H), 7,90 (s, 1H)

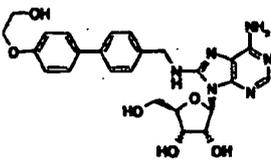
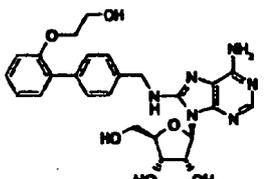
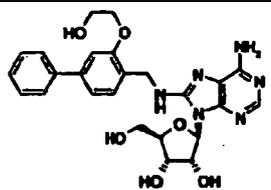
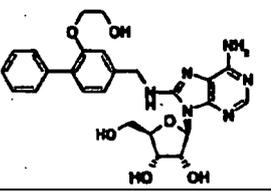
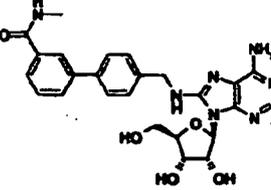
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
92		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,43-1,55 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 2H), 2,59 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,96-4,07 (m, 3H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,55-4,80 (m, 3H), 5,02-5,48 (m, 2H), 5,82-6,02 (m, 2H), 6,49 (s a, 2H), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,11-7,23 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,53-7,67 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
93		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,55-3,73 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,51-4,80 (m, 5H), 5,14 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 5,21 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 5,28 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,84-5,93 (m, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,50 (s a, 2H), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,35-7,66 (m, 8H), 7,90 (s, 1H)
94		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,72 (m, 2H), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,56-4,80 (m, 3H), 5,17 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,88-6,00 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,90-6,96 (m, 1H), 7,18-7,28 (m, 2H), 7,32-7,74 (m, 8H), 7,90 (s, 1H)
95		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,70 (m, 2H), 3,96-4,02 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,54-4,80 (m, 3H), 5,16 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 5,86, 5,99 (m, 2H), 6,52 (s a, 2H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,34-7,63 (m, 9H), 7,90(s,1H)

[Tabla 33]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
96		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,54-3,75 (m, 2H), 3,94-4,06 (m, 1H), 4,08-4,20 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,56-4,83 (m, 3H), 5,17 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,88-6,02 (m, 2H), 6,54 (s a, 2H), 6,93-7,66 (m, 11H), 7,90 (s, 1H)
97		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,54-3,70 (m, 2H), 3,97-4,04 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,61-4,82 (m, 5H), 5,14 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 5,85-5,93 (m, 1H), 5,98 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,49 (s a, 2H), 7,11-7,25 (m, 2H), 7,31-7,68 (m, 9H), 7,90 (s, 1H)
98		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,53-3,75 (m, 2H), 3,94-4,04 (m, 1H), 4,09-4,20 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,52-4,66 (m, 2H), 4,69-4,79 (m, 1H), 5,18 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,88-6,00 (m, 2H), 6,55 (s a, 2H), 7,00-7,16 (m, 3H), 7,21-7,65 (m, 8H), 7,90 (s, 1H)

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
99		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,66 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 3,56-3,71 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,57-4,69 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,15 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 5,28 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 5,85-5,93 (m, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,50 (s a, 2H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,52-7,66 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,98-8,09 (m, 1H)
100		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,84 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,56-3,70 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,56-4,80 (m, 3H), 4,85 (s, 2H), 5,09-5,40 (m, 2H), 5,83-6,00 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,85-6,92 (m, 1H), 7,14-7,24 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,53-7,64 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
101		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,77 (m, 4H), 3,95-4,18 (m, 4H), 4,55-4,80 (m, 3H), 4,85 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 5,14 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,86-5,92 (m, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,50 (s a, 2H), 6,87-6,95 (m, 1H), 7,13-7,24 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,54-7,64 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)

[Tabla 34]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
102		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,54-3,77 (m, 4H), 3,96-4,04 (m, 3H), 4,09-4,18 (m, 1H), 4,55-4,68 (m, 2H), 4,70-4,79 (m, 1H), 4,82-4,89 (m, 1H), 5,14 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,84-5,92 (m, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,49 (s a, 2H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,37-7,47 (m, 2H), 7,49-7,62 (m, 5H), 7,90 (s, 1H)
103		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,56-3,73 (m, 4H), 3,96-4,06 (m, 3H), 4,11-4,18 (m, 1H), 4,57-4,83 (m, 4H), 5,14 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 5,28 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,86-5,99 (m, 2H), 6,51 (s a, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,06-7,14 (m, 1H), 7,24-7,43 (m, 4H), 7,46-7,64 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
104		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,57-3,86 (m, 4H), 3,98-4,05 (m, 1H), 4,10-4,24 (m, 3H), 4,56-4,82 (m, 3H), 5,10-5,40 (m, 3H), 5,86-5,92 (m, 1H), 5,99 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,54 (s a, 2H), 7,13-7,26 (m, 2H), 7,29-7,55 (m, 5H), 7,61-7,70 (m, 2H), 7,90 (s, 1H)
105		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,57-3,72 (m, 4H), 3,96-4,06 (m, 3H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,61 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 4,68-4,80 (m, 2H), 5,15 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,85-6,00 (m, 2H), 6,51 (s a, 2H), 6,99-7,06 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,20-7,42 (m, 4H), 7,49-7,62 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
106		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,80 (d, 3H, J = 4,6 Hz), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,57-4,81 (m, 3H), 5,16 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 5,83-6,00 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 7,44-7,86 (m, 8H), 7,90 (s, 1H), 8,06-8,12 (m, 1H), 8,46-8,57 (m, 1H)

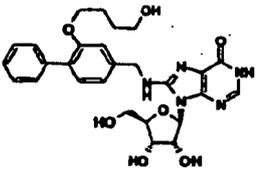
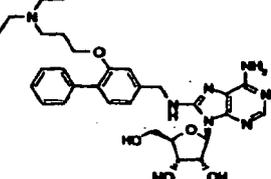
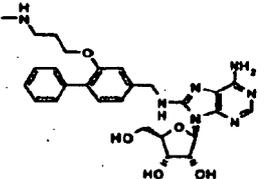
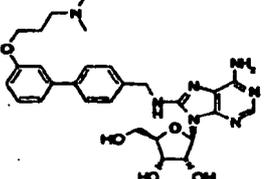
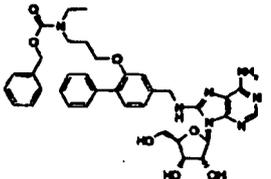
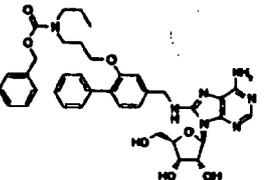
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
107		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,33-1,45 (m, 2H), 1,58-1,70 (m, 2H), 3,57-3,71 (m, 2H), 3,91-4,03 (m, 3H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,54-4,68 (m, 2H), 4,70-4,79 (m, 1H), 5,96 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,51 (s a, 2H), 6,97-7,06 (m, 1H), 7,12-7,42 (m, 5H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)

[Tabla 35]

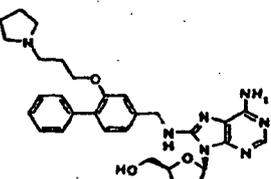
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
108		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,51-1,72 (m, 4H), 2,21 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,60-3,72 (m, 2H), 3,92-4,06 (m, 3H), 4,09-4,20 (m, 1H), 4,58-4,76 (m, 3H), 5,09-5,50 (m, 2H), 5,78-6,20 (m, 2H), 6,80-7,52 (m, 10H), 7,60-8,10 (m, 2H), 12,02 (s a, 1H)
109		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,27-1,52 (m, 4H), 1,57-1,70 (m, 2H), 3,07-3,21 (m, 2H), 3,57-3,72 (m, 2H), 3,88-4,05 (m, 3H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,61 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 4,70-4,79 (m, 1H), 5,18 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,90-6,01 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,20-7,50 (m, 6H), 7,52-7,63 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 9,32-9,46 (m, 1H)
110		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,44-1,74 (m, 4H), 2,04 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,56-3,73 (m, 2H), 3,89-4,06 (m, 3H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,54-4,68 (m, 2H), 4,70-4,81 (m, 1H), 5,16 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,28 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,87-6,00 (m, 2H), 6,51 (s a, 2H), 6,69 (s a, 1H), 6,97-7,06 (m, 1H), 7,09-7,62 (m, 9H), 7,90 (s, 1H)
111		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,52-1,80 (m, 4H), 3,40 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,62-3,73 (m, 2H), 3,92-4,05 (m, 3H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,54 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 4,62-4,71 (m, 1H), 5,12-5,24 (m, 1H), 5,35 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 5,69-5,79 (m, 1H), 5,94 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,19-7,58 (m, 12H), 7,82 (s, 1H), 11,50-12,70 (a, 1H)
112		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,60-3,74 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 1H), 4,09-4,20 (m, 1H), 4,48-4,72 (m, 3H), 5,12-5,22 (m, 1H), 5,32-5,40 (m, 1H), 5,67-5,76 (m, 1H), 5,89-6,00 (m, 1H), 7,30-7,72 (m, 10H), 7,78-7,88 (m, 1H), 12,09 (s a, 1H)
113		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,60-3,72 (m, 2H), 3,98-4,02 (m, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 4,61-4,77 (m, 3H), 5,13-5,20 (m, 1H), 5,37 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 5,66-5,74 (m, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,42-7,64 (m, 4H), 7,78-7,92 (m, 5H), 11,94-12,20 (a, 1H)

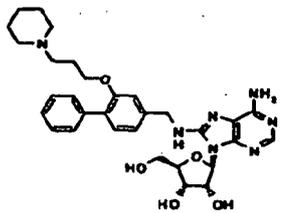
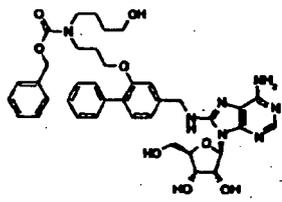
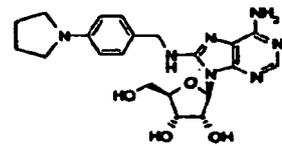
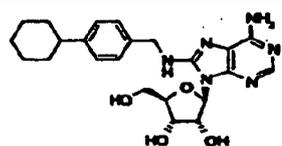
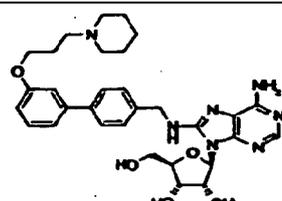
[Tabla 36]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
--------	---------	-------------------------

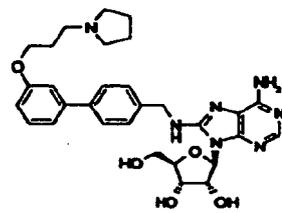
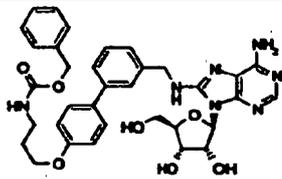
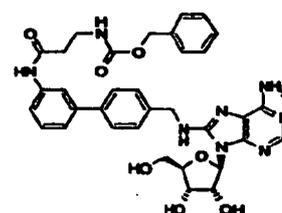
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
114		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,43-1,54 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,60-3,74 (m, 2H), 3,92-4,04 (m, 3H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,37-4,45 (m, 1H), 4,54 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 4,62-4,70 (m, 1H), 5,20 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 5,38 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 5,77 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 5,94 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,94-7,03 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 1H), 7,19-7,62 (m, 7H), 7,83 (s, 1H), 12,10 (s a, 1H)
115		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,86 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 1,60-1,81 (m, 2H), 2,29-2,45 (m, 6H), 3,56-3,74 (m, 2H), 3,91-4,07 (m, 3H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,61 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 4,69-4,80 (m, 1H), 5,18 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 5,87-6,07 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,97-7,06 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,19-7,67 (m, 7H), 7,90 (s, 1H)
116		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,68-1,82 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,56-3,73 (m, 2H), 3,94-4,22 (m, 4H), 4,55-4,81 (m, 3H), 4,95-5,70 (m, 2H), 5,80-6,10 (m, 2H), 6,51 (s a, 2H), 6,96-7,07 (m, 1H), 7,11-7,65 (m, 8H), 7,90 (s, 1H)
117		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,77-1,93 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,36 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,55-3,74 (m, 2H), 3,93-4,19 (m, 4H), 4,56-4,80 (m, 3H), 5,15 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 5,28 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 5,85-6,00 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,86-6,95 (m, 1H), 7,09-7,25 (m, 2H), 7,28-7,67 (m, 6H), 7,90 (s, 1H)
118		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,94 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,74-1,94 (m, 2H), 3,13 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 3,18-3,32 (m, 2H), 3,54-3,74 (m, 2H), 3,87-4,06 (m, 3H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,61 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 4,69-4,81 (m, 1H), 4,91-5,20 (m, 3H), 5,27 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,85-6,01 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,98-7,63 (m, 14H), 7,90 (s, 1H)
119		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0,62-0,82 (m, 3H), 1,28-1,44 (m, 2H), 1,75-1,96 (m, 2H), 2,97-3,12 (m, 2H), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,86-4,06 (m, 3H), 4,08-4,21 (m, 1H), 4,55-4,68 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 1H), 4,92-5,20 (m, 3H), 5,27 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,85-6,02 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,98-7,71 (m, 14H), 7,90 (s, 1H)

[Tabla 37]

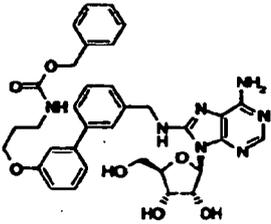
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
120		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,55-1,86 (m, 6H), 2,20-2,50 (m, 6H), 3,55-3,74 (m, 2H), 3,93-4,08 (m, 3H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,61 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 4,69-4,82 (m, 1H), 5,04-5,46 (m, 2H), 5,85-6,04 (m, 2H), 6,51 (s a, 2H), 6,97-7,07 (m, 1H), 7,10-7,66 (m, 8H), 7,90 (s, 1H)

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
121		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,24-1,52 (m, 6H), 1,66-1,84 (m, 2H), 2,24-2,40 (m, 6H), 3,57-3,75 (m, 2H), 3,90-4,06 (m, 3H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,61 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 4,69-4,81 (m, 1H), 5,07-5,40 (m, 2H), 5,87-6,02 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,96-7,06 (m, 1H), 7,09-7,64 (m, 8H), 7,90 (s, 1H)
122		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,15-1,48 (m, 4H), 1,77-1,93 (m, 2H), 2,98-3,40 (m, 4H), 3,53-3,75 (m, 2H), 3,84-4,24 (m, 4H), 4,34-4,45 (m, 1H), 4,53-4,82 (m, 3H), 4,90-5,42 (m, 4H), 5,88-6,04 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 6,97-7,65 (m, 14H), 7,90 (s, 1H)
123		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,86-1,99 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 4H), 3,52-3,70 (m, 2H), 3,91-4,01 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 1H), 4,32-4,54 (m, 2H), 4,62-4,75 (m, 1H), 5,15 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,24 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 5,79-5,95 (m, 2H), 6,36-6,64 (m, 4H), 7,14-7,24 (m, 2H), 7,26-7,42 (m, 1H), 7,88 (s, 1H)
124		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,09-1,85 (m, 10H), 2,35-2,56 (m, 1H), 3,53-3,71 (m, 2H), 3,94-4,03 (m, 1H), 4,06-4,18 (m, 1H), 4,44-4,79 (m, 3H), 5,16 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 5,84-5,98 (m, 2H), 6,51 (s a, 2H), 7,10-7,33 (m, 4H), 7,44-7,56 (m, 1H), 7,89 (s, 1H)
125		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,26-1,59 (m, 6H), 1,78-1,94 (m, 2H), 2,10-2,54 (m, 6H), 3,53-3,74 (m, 2H), 3,94-4,18 (m, 4H), 4,54-4,81 (m, 3H), 5,06-5,38 (m, 2H), 5,83-6,03 (m, 2H), 6,51 (s a, 2H), 6,84-6,96 (m, 1H), 7,08-7,24 (m, 2H), 7,28-7,70 (m, 6H), 7,90 (s, 1H)

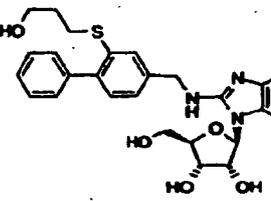
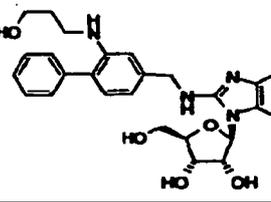
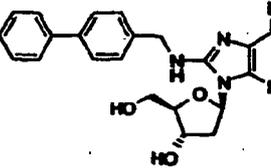
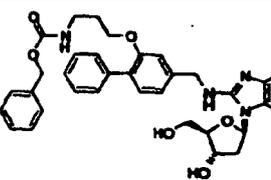
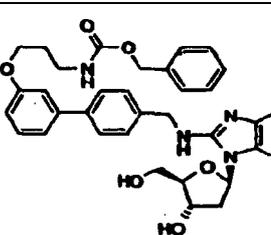
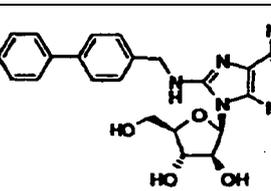
[Tabla 38]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
126		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,57-1,77 (m, 4H), 1,80-1,98 (m, 2H), 2,32-2,61 (m, 6H), 3,53-3,75 (m, 2H), 3,94-4,20 (m, 4H), 4,54-4,82 (m, 3H), 5,07-5,39 (m, 2H), 5,85-6,01 (m, 2H), 6,52 (s a, 2H), 6,84-6,96 (m, 1H), 7,09-7,70 (m, 8H), 7,90 (s, 1H)
127		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,79-1,96 (m, 2H), 3,10-3,26 (m, 2H), 3,52-3,75 (m, 2H), 3,90-4,24 (m, 4H), 4,52-4,85 (m, 3H), 4,93-5,48 (m, 4H), 5,70-6,10 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,89-7,09 (m, 2H), 7,22-7,74 (m, 13H), 7,89 (s, 1H)
128		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,44-2,58 (m, 2H), 3,23-3,39 (m, 2H), 3,52-3,76 (m, 2H), 3,93-4,20 (m, 2H), 4,52-4,82 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 5,18 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 5,32 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,82-6,05 (m, 2H), 6,53 (s a, 2H), 7,22-7,68 (m, 14H), 7,85-7,98 (m, 2H), 10,04 (s, 1H)



Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
137		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,80-1,95 (m, 2H), 3,08-3,26 (m, 2H), 3,54-3,74 (m, 2H), 3,92-4,19 (m, 4H), 4,56-4,81 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 5,80-6,00 (m, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,82-6,98 (m, 1H), 7,08-7,74 (m, 14H), 7,89(s, 1H)

[Tabla 40]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
138		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,50-1,65 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,55-3,75 (m, 2H), 3,90-4,05 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,61 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,90-6,00 (m, 2H), 6,54 (s, 2H), 7,10-7,55 (m, 8H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)
139		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,55-1,65 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,95-4,20 (m, 2H), 4,40-4,60 (m, 4H), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,15 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 5,25 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 5,85-5,95 (m, 1H), 5,96 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 6,49 (s, 2H), 6,67 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,73 (s, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,30-7,55 (m, 6H), 7,90 (s, 1H)
140		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,00-2,10 (m, 1H), 2,72-2,84 (m, 1H), 3,57-3,73, (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 1H), 4,38-4,48 (m, 1H), 4,53-4,71 (m, 2H), 5,32 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 5,78-5,87 (m, 1H), 6,36-6,64 (m, 3H), 7,31-7,50 (m, 5H), 7,55-7,74 (m, 5H), 7,90
141		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,71-1,85 (m, 2H), 1,99-2,13 (m, 1H), 2,71-2,84 (m, 1H), 3,05-3,18 (m, 2H), 3,58-3,73 (m, 2H), 3,90-4,05 (m, 3H), 4,39-4,48 (m, 1H), 4,52-4,69 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,33 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,80-5,89 (m; 1H), 6,37-6,66 (m, 3H), 6,97-7,06 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,19-7,54 (m, 12H), 7,61-7,73 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)
142		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,80-1,94 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,70-2,84 (m, 1H), 3,12-3,26 (m, 2H), 3,58-3,73 (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 1H), 4,04 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,38-4,48 (m, 1H), 4,53-4,71 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 5,32 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 5,78-5,88 (m, 1H), 6,40 (dd, 1H, J = 5,6 Hz, 9,2 Hz), 6,52 (s a, 2H), 6,84-6,95 (m, 1H), 7,09-7,75 (m, 14H), 7,90 (s, 1H)
143		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,63-3,78 (m, 3H), 4,16-4,26 (m, 2H), 4,58 (dd, 1H, J = 6,4 Hz, 15,8 Hz), 4,67 (dd, 1H, J = 5,7 Hz, 15,8 Hz), 5,46-5,55 (m, 2H), 5,76 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 6,27 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 6,43 (s a, 2H), 7,21-7,53 (m, 6H), 7,55-7,68 (m, 4H), 7,89 (s, 1H)

[Tabla 41]

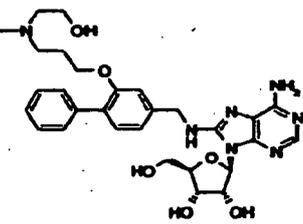
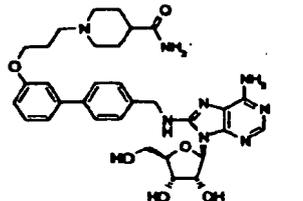
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
--------	---------	-------------------------



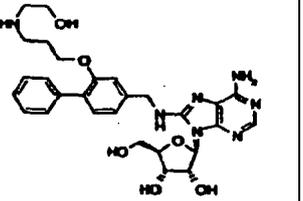
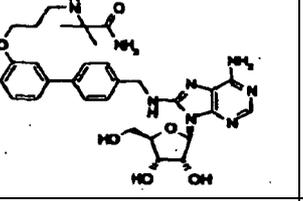
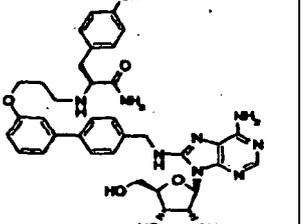
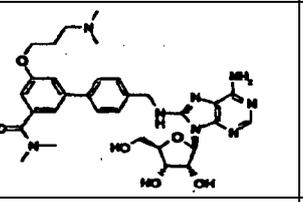
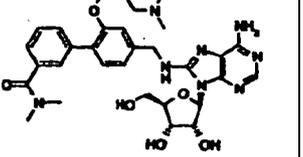
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
152		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,28-1,71 (m, 4H), 2,44-2,70 (m, 4H), 3,52-3,75 (m, 2H), 3,93-4,20 (m, 2H), 4,53-4,83 (m, 3H), 4,99-5,64 (m, 2H), 5,82-6,11 (m, 2H), 6,54 (s a, 2H), 7,11-7,24 (m, 1H), 7,28-7,74 (m, 8H), 7,90 (s, 1H)
153		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,62-1,78 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,63-3,79 (m, 3H), 3,96-4,10 (m, 2H), 4,20-4,32 (m, 2H), 4,44-4,57 (m, 1H), 4,67-4,83 (m, 1H), 6,30 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 6,43 (s a, 2H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,17-7,52 (m, 8H), 7,89 (s, 1H)
154		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,73-1,87 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,61-3,81 (m, 3H), 4,02-4,13 (m, 2H), 4,15-4,31 (m, 2H), 4,58 (dd, 1H, J = 6,5 Hz, 15,7 Hz), 4,66 (dd, 1H, J = 5,4 Hz, 15,7 Hz), 5,35-5,88 (m, 3H), 6,26 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 6,39 (s a, 2H), 6,85-6,94 (m, 1H), 7,11-7,40 (m, 4H), 7,44-7,65 (m, 4H), 7,89 (s, 1H)
155		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,65-1,77 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,61 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 2,70-2,84 (m, 1H), 3,59-3,73 (m, 2H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,03 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,39-4,49 (m, 1H), 4,52-4,68 (m, 2H), 6,37-6,68 (m, 3H), 6,97-7,05 (m, 1H), 7,13-7,52 (m, 7H), 7,63-7,73 (m, 1H), 7,90 (s, 1H)

[Tabla 43]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
156		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,69-1,91 (m, 2H), 2,71 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,52-3,74 (m, 2H), 3,94-4,20 (m, 4H), 4,54-4,83 (m, 3H), 5,96 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,53 (s a, 2H), 6,85-6,96 (m, 1H), 7,06-7,77 (m, 8H), 7,89 (s, 1H)
157		(CD <sub>3</sub> OD) 2,00-2,15 (m, 2H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,70-3,90 (m, 2H), 4,00-4,35 (m, 4H), 4,60-4,85 (m, 3H), 6,10 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,80-7,00 (m, 1H), 7,10-7,65 (m, 7H), 7,98 (s, 1H)
158		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,40-2,10 (m, 9H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,70-2,85 (m, 2H), 3,55-3,75 (m, 2H), 3,90-4,20 (m, 4H), 4,61 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,17 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 5,29 (d, 1H, 6,9 Hz), 5,90-6,00 (m, 2H), 6,52 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,98-7,65 (m, 10H); 7,90 (s, 1H)
159		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,09 (s, 6H), 1,65-1,85 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 2H), 3,55-3,75 (m, 2H), 3,95-4,20 (m, 4H), 4,61 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,18 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,25-5,40 (m, 1H), 5,88-6,02 (m, 2H), 6,53 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,95-7,65 (m, 10H), 7,90 (s, 1H)

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
160		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,80-1,90 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,40 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,45-2,55 (m, 2H), 3,45 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,90-4,20 (m, 4H), 4,55-4,80 (m, 3H), 5,96 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,53 (s, 2H), 6,90 (dd, 1H, J = 2,5 Hz, 8,2 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,55-7,70 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
161		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,45-1,70 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 4H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,40 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,80-2,95 (m, 2H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,95-4,20 (m, 4H), 4,50-4,80 (m, 3H), 5,96 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,54 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,90 (dd, 1H, J = 2,2 Hz; 8,2 Hz), 7,10-7,40 (m, 4H), 7,45 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,55-7,70 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)

[Tabla 44]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
162		(CD <sub>3</sub> OD) 1,90-2,10 (m, 2H), 2,60-2,90 (m, 4H), 3,60-3,90 (m, 4H), 4,00-4,35 (m, 4H), 4,55-4,85 (m, 3H), 6,10 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,89 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, 8,0 Hz), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,31 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,98 (s, 1H)
163		(CD <sub>3</sub> OD) 1,30 (s, 6H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,68 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,70-3,90 (m, 2H), 4,05-4,20 (m, 3H), 4,28 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, 5,4 Hz), 4,60-4,85 (m, 3H), 6,10 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,80-6,95 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,25-7,55 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,97 (s, 1H)
164		(CD <sub>3</sub> OD) 1,85-1,95 (m, 2H), 2,55-2,95 (m, 5H), 3,70-3,90 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 2H), 4,10-4,35 (m, 2H), 4,55-4,85 (m, 3H), 6,10 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,67 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,75-6,90 (m, 1H), 6,95-7,20 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,97 (s, 1H)
165		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,80-1,95 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,40 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 2,93 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,95-4,20 (m, 4H), 4,55-4,80 (m, 3H), 5,85-6,00 (m, 2H), 6,53 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,46 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,55-7,70 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
166		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,70-1,80 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 2,26 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,94 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,95-4,20 (m, 4H), 4,62 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,75 (dd, 1H, J = 5,4 Hz, 7,3 Hz), 5,90-6,00 (m, 2H), 6,54 (s, 2H), 6,95-7,65 (m, 8H), 7,90 (s, 1H)

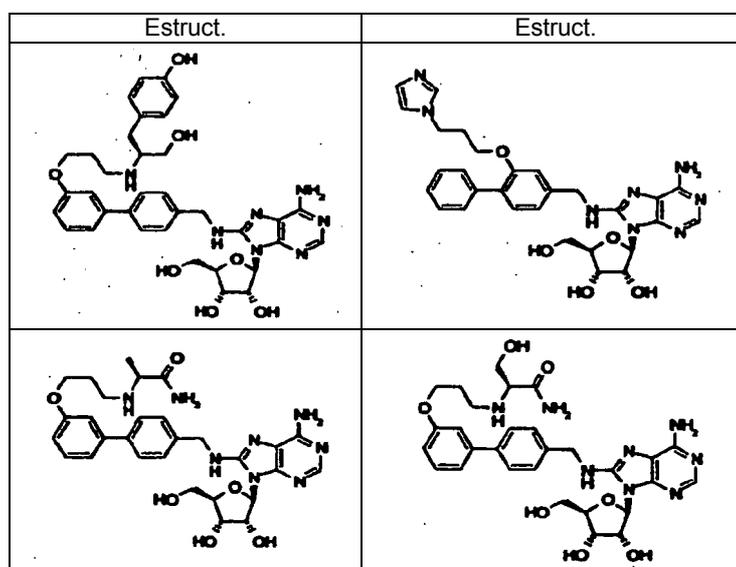
Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
167		(CD <sub>3</sub> OD) 2,25-2,35 (m, 2H), 3,19 (s, 9 H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,75-3,90 (m, 2H), 4,10-4,20 (m, 3H), 4,25-4,35 (m, 1H), 4,60-4,75 (m, 2H), 6,10 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,92 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, 8,0 Hz), 7,10-7,25 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,98 (s, 1H)

[Tabla 45]

Ej. N°	Estruc.	(Disol.) $\delta$ (ppm)
168		(CD <sub>3</sub> OD) 1,75-1,90 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,40-2,55 (m, 2H), 3,75-3,95 (m, 2H), 4,00-4,40 (m, 4H), 4,60-4,90 (m, 3H), 6,10 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,00-7,55 (m, 8H), 7,98 (s, 1H)
169		(CD <sub>3</sub> OD) 1,80-1,95 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,75-3,90 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 2H), 4,15-4,35 (m, 2H), 4,60-4,90 (m, 3H), 6,10 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,00-7,50 (m, 8H), 7,98 (s, 1H)
170		(CD <sub>3</sub> OD) 1,55-2,05 (m, 8H), 2,30-2,45 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 5H), 3,09 (s, 3H), 3,70-3,95 (m, 2H), 4,01 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 4,15-4,22 (m, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 4,60-4,75 (m, 2H), 4,80 (dd, 1H, J = 5,6 Hz, 7,6 Hz), 6,10 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,98-7,50 (m, 8H), 7,98 (s, 1H)
171		(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,80-1,95 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,38 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,90-3,05 (m, 2H), 3,50-3,70 (m, 4H), 3,95-4,00 (m, 1H), 4,06 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 4,12 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 4,60-4,75 (m, 1H), 5,05-5,30 (m, 2H), 5,85-5,95 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,90 (dd, 1 H, J = 1,9 Hz, 8,2 Hz), 7,00-7,25 (m, 3H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,60 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,90 (s, 1H)

[Tabla 46]

Estruc.	Estruc.



Ejemplo de ensayo

#### 5 Clonación de ADNc de CNT1 humano

Se obtuvo ADNc de CNT1 humano por amplificación por PCR de ADNc de riñón humano (Origene). La solución de reacción de PCR contenía 1 µl de ADNc, 2 unidades de ADN polimerasa Platinum taq de alta fidelidad (Invitrogen), cebadores 1 µM (Directo: 5'-TGC ACT GCA TGG TTG CTG CT-3', Inverso: 5' -GTC TAA GTC CTG TGG CTT CC-3'). Se realizaron amplificaciones durante 1 ciclo a 94°C durante 2 minutos y 32 ciclos a 94°C durante 30 segundos, 58°C durante 30 segundos y 68°C durante 3 minutos y se ligaron los productos de PCR en vector PCR-II-TOPO (Invitrogen). La secuencia de aminoácidos de CNT1 humano clonado se sustituyó en G34E (codón, GGA a GAA), Q462R (codón, CAG a CGG) y R511C (codón, CGC a TGC) en comparación con una secuencia de aminoácidos descrita para CNT1 humano (N° Acceso NCBI AAB53837.1).

15 Ensayo de ejemplo 2

#### Clonación de ADNc de CNT2 humano y construcción de plásmido de expresión

20 Se obtuvo ADNc de CNT2 humano por amplificación por PCR de ADNc de riñón humano (CLONTECH). La solución de reacción de PCR contenía 1 µl de ADNc, 2 unidades de ADN polimerasa Platinum taq de alta fidelidad (Invitrogen), cebadores 1 µM (Directo: 5'-AGG AGC CAG AGG GAA TCA AT-3', Inverso: 5' -ACA TCT TGG TGA GTG AGT TG-3'). Se realizaron amplificaciones durante 1 ciclo a 94°C durante 2 minutos, 32 ciclos a 94°C durante 30 segundos, 58°C durante 30 segundos y 68°C durante 3 minutos los productos de PCR se ligaron en vector PCR-II-TOPO (Invitrogen). La reacción de PCR se realizó con cebadores que contenían sitios de enzimas de restricción y el plásmido construido como molde. La solución de reacción de PCR contenía 100 ng de plásmido, 2 unidades de ADN polimerasa Pyrobest (Takara), cebadores 330 nM (Directo: 5' -CCG CTC GAG AGG AGC CAG AGG GAA TCA AT-3', Inverso: 5' -CGT CTA GAA CAT CTT GGT GAG TGA GTT G-3'). Se realizaron amplificaciones durante 1 ciclo a 95°C durante 3 minutos, 15 ciclos a 98°C durante 10 segundos, 60°C durante 30 segundos y 72°C durante 1 minuto y 1 ciclo a 72°C durante 7 minutos, y los productos de PCR se ligaron en vector de expresión de mamíferos PCI-neo (Promega). La secuencia de aminoácidos de CNT2 humano clonado se sustituyó en P22L (codón, CCG a CTG), S45C (codón, AGC a TGC) e I160M (codón, ATA a ATG) en comparación con una secuencia de aminoácidos descrita para CNT2 humano (N° de Acceso NCBI AAC51930).

35 Ejemplo de ensayo 3

#### Clonación de ADNc de CNT3 humano

40 Se obtuvo ADNc de CNT3 humano por amplificación por PCR de ADNc de intestino delgado humano (CLONTECH). La solución de reacción de PCR contenía 0.2 µl de ADNc, sistema de PCR de molde largo Expand (Roche), cebadores 0,5 µM (Directo: 5' -GCC AGC CAG CAG CAA AAA-3', Inverso: 5'-TGG AGA AGT GGC TGA CCT-3'). Se realizaron amplificaciones durante 1 ciclo a 94°C durante 2 minutos y 33 ciclos a 94°C durante 10 segundos, 58°C durante 30 segundos y 68°C durante 2 minutos y los productos de PCR se ligaron en vector PCR-II-TOPO (Invitrogen). La secuencia de nucleótidos de CNT3 humano clonado era idéntica a una secuencia de nucleótidos descrita para CNT3 humano (N° Acceso NCBI NM022127) de la posición 1130 a la 1215.

45

## Ejemplo de ensayo 4

Patrón de distribución de CNT humanos en tejidos humanos

## 1) Síntesis de ADNc

Se adquirieron ARN totales derivados de hígado humano, colon, testículo, páncreas, pulmón, intestino delgado, estómago, placenta y músculo en Sawady Technology, y ARN totales de tráquea, cerebro, riñón y corazón en CLONTECH. La concentración de ARN total se determinó mediante un kit y reactivo de cuantificación de ARN RiboGreen ARN (Molecular Probe) y se sintetizaron ADNc (transcripción inversa). Una solución de reacción (16,5 µl) contenía 1,5 µg de ARN total y 1,5 µl de hexámero aleatorio a 500 ng/µl (Invitrogen). La solución de reacción se incubó a 70°C durante 5 minutos, después a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió una solución de reacción (13,5 µl) que contenía 6 µl de tampón de primera cadena BRL 5x (Invitrogen), 3,25 µl de agua destilada (Nippongene), 1,5 µl de mezcla de dNTP 10 mM (Invitrogen), 0,75 µl de inhibidor de ARNasa (Invitrogen) y 2 µl de Superscript II (Invitrogen) a la solución de reacción descrita anteriormente. Otra solución de reacción que contenía agua destilada (Nippongene) en lugar de Superscript II se añadió también a la solución descrita anteriormente. Después, todas las mezclas se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos y a 42°C durante 1 hora. Para inactivar la Superscript II, las soluciones resultantes se incubaron a 95°C durante 10 minutos y se transfirieron a hielo inmediatamente. A continuación, se añadieron 1,5 µl de ARNasa H (Invitrogen) y las soluciones se incubaron a 37°C durante 30 minutos. Al final de la reacción, se añadieron 170 µl de agua destilada. Los ADNc sintetizados se extrajeron con 200 µl de una mezcla (fenol:cloroformo:alcohol isoamílico = 25:24:1) (Invitrogen) y además se extrajeron con 200 µl de una mezcla (cloroformo:alcohol isoamílico = 24:1). Después de la precipitación con etanol, los ADNc se disolvieron en 100 µl de agua destilada (Nippongene).

## 2) Determinación de la expresión génica de CNT humanos por PCR cuantitativa a tiempo real

Para el CNT1 humano en PCR cuantitativa a tiempo real, se usó el directo: 5' -ATT TAC CAG TGC TGC CGT GAG-3' y el inverso: 5' -AAA CCG ACA GCA GTT GTC CAG-3' como cebadores y 5' -AGA GCG TCA ATC CAG AGT TCA GCC CA-3' como sonda. Para el CNT2 humano, se usó el directo: 5'-GGC AGC TTG CAT CTT GAA TTT C -3' y el inverso: 5' -CAA AAA CGA GTG AAC CAG GAC A-3' como cebadores y 5'-CCT TGT TTG TCA TCA CCT GCT TGG TGA TCT-3' como sonda. Las sondas se marcaron con colorante de fluorescencia, FAM en el 5'-terminal y TAMRA en el 3'-terminal. Una solución de reacción (25 µl) contenía 2,5 ng del ADNc sintetizado anteriormente, mezcla maestra universal Taqman 1x (Applied Biosystems), cebadores directo e inverso 500 nM y sonda 200 nM. El protocolo de PCR era el siguiente. Un ciclo a 50°C durante 2 minutos, 1 ciclo a 95°C durante 10 minutos y 40 ciclos a 95°C durante 15 segundos y a 60°C durante 1 minuto. Se realizaron ensayos usando un sistema de detección de secuencia GeneAmp 5500 (Applied Biosystems), placas de reacción ópticas de 96 pocillos MicroAmp (Applied Biosystems) y tapas ópticas MicroAmp (Applied Biosystems). Las señales se detectaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Véase Genome Research, 1996, vol. 6, págs. 986-994). Las muestras se analizaron con ADN plasmídicos diluidos en serie (1:10) como curva patrón. Como se muestra en la Figura 1, se expresó CNT1 humano en riñón e hígado abundantemente y se expresó en intestino delgado débilmente. No se detectó que se expresase CNT1 en los otros tejidos. Por otro lado, se expresó CNT2 humano en intestino delgado y estómago abundantemente y se expresó en colon, riñón y testículo débilmente.

## Ejemplo de ensayo 5

Patrón de distribución de CNT humanos en estómago e intestino

## Determinación de la expresión génica de CNT humanos por PCR cuantitativa a tiempo real

Se adquirieron ARN totales derivados de fondo del estómago, cuerpo del estómago, duodeno, yeyuno, íleon y colon ascendente en BIOCHAIN. Se determinó la concentración de ARN total mediante un kit y reactivo de cuantificación de ARN RiboGreen (Molecular Probe). Los cebadores y sondas para CNT1,2 humanos eran los mismos que en el Ejemplo de ensayo 4. Para el CNT3 humano, se usó el directo: 5'-GCT GGT CCG ACC ATA TTT ACC TTA C-3' y el inverso: 5'-CGC TTC CAG CAA TGG TAG AGA-3' como cebadores y el 5'-TCA CCA AGT CTG AAC TCC ACG CCA TC-3' como sonda. La sonda se marcó con colorante de fluorescencia, FAM en el 5'-terminal y TAMRA en el 3'-terminal. La solución de reacción (25 µl) contenía kit de RT-PCR Taqman EZ (Applied Biosystems), cebador directo e inverso 500 nM y sonda 200 nM. El protocolo de PCR era el siguiente. Un ciclo a 50°C durante 2 minutos, 1 ciclo a 60°C durante 30 minutos, 1 ciclo a 95°C durante 5 minutos y 40 ciclos a 94°C durante 20 segundos y a 62°C durante 1 minuto. Se realizaron ensayos usando DNA Engine Opticon (MJ Japan) y multiplacas bajas de 96 pocillos (MJ Japan). Las señales se detectaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Véase Genome Research, 1996, vol. 6, págs. 986-994). Las muestras se analizaron con ADN plasmídicos diluidos en serie (1:10) como curva patrón. Como se muestra en la Figura 2, se expresó CNT1 humano intensamente en yeyuno e íleon. Por otro lado, se expresó CNT2 humano intensamente en duodeno y yeyuno. El CNT3 humano se expresó débilmente en todos los tejidos pero se expresó en la misma cantidad que el CNT2 en íleon. Y después, el CNT2 era el más expresado, a

continuación el CNT3 se expresaba en estómago y colon ascendente.

Ejemplo de ensayo 6

#### 5 Preparación de células que expresan de forma transitoria CNT2 humano

El plásmido de expresión de CNT2 humano se transfectó en células COS-7 (RIKEN CELL BANK RCB0539) por el método de la lipofección. Se usó LIPOFECTAMINE 2000 (Invitrogen) como reactivo de lipofección. Se diluyeron células COS-7 en D-MEM (Invitrogen) que contenían suero fetal de ternera al 10% (Sanko Junyaku) a  $5 \times 10^5/1$  ml, y se sembraron en placas de 96 pocillos recubiertas con colágeno (IWAKI) a  $100 \mu\text{l}/\text{pocillo}$  y se cultivaron a  $37^\circ\text{C}$  durante 2 horas con condición de  $\text{CO}_2$  al 5%. Para cada pocillo se diluyeron  $0,6 \mu\text{l}$  de LIPOFECTAMINE 2000 (Invitrogen) en  $25 \mu\text{l}$  de OPTI-MEM (Invitrogen), y se incubaron durante 7 minutos a temperatura ambiente (en lo sucesivo denominado Lipo 2000-OPTI). Para cada pocillo, se diluyeron  $0,3 \mu\text{g}$  de plásmido en  $25 \mu\text{l}$  de OPTI-MEM (Invitrogen), y la solución se añadió al Lipo 2000-OPTI y se mezcló suavemente y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se transfirieron  $50 \mu\text{l}$  por cada pocillo a medio de cultivo. Las células se incubaron a  $37^\circ\text{C}$  con condición de  $\text{CO}_2$  al 5% durante 2 días, y se usaron para ensayos de captación.

Ejemplo de ensayo 7

#### 20 (1) Medición de la actividad inhibitoria frente a la captación de adenosina a través de CNT2 humano

Se preparó un tampón de captación por adición de una mezcla de adenosina no marcada con radioisótopo (Sigma) y marcada con  $^{14}\text{C}$  (Amersham Biosciences) a la concentración final de  $10 \mu\text{M}$  en un tampón, pH 7,4, que contiene cloruro sódico 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro cálcico 1 mM, cloruro magnésico 1 mM, HEPES-ácido 2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]etano sulfónico 10 mM, tris(hidroximetil)aminometano 5 mM y glucosa 5 mM. Para la medición de la captación basal, se preparó tampón de medición de la captación basal, que contenía cloruro de colina 140 mM en lugar de cloruro sódico. En ensayos de captación, se añadió NBMPR al tampón de captación y al tampón de medición de la captación basal a la concentración final de  $10 \mu\text{M}$ . En el caso de la medición de la actividad inhibitoria de compuestos de ensayo, los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido, y después se diluyeron apropiadamente con tampón de captación como para preparar los tampones de medición. Después de retirar el medio de cultivo de células que expresan de forma transitoria CNT2 humano, se añadió tampón de pretratamiento (tampón de medición de la captación basal sin adenosina ni glucosa) a pocillos a  $200 \mu\text{l}/\text{pocillo}$  y se incubó a  $37^\circ\text{C}$  durante 10 minutos. Después de repetir la misma etapa de nuevo, se retiró el tampón de pretratamiento y se añadieron tampones de medición y tampón de medición de la captación basal a  $75 \mu\text{l}/\text{pocillo}$  y se incubaron a  $37^\circ\text{C}$ . Después de la incubación durante 30 minutos, se retiraron los tampones de medición y el tampón de medición de la captación basal, y las células se lavaron con tampón de lavado (tampón de medición de la captación basal con adenosina no marcada con radioisótopo a  $10 \mu\text{M}$ ) a  $200 \mu\text{l}/\text{pocillo}$  dos veces. Las células se solubilizaron con hidróxido sódico  $0,2 \text{ mol/l}$  a  $75 \mu\text{l}/\text{pocillo}$ , y los lisados celulares se transfirieron a PicoPlates (Perkin Elmer). Después de mezclar con  $150 \mu\text{l}$  de MicroScint-40 (Perkin Elmer), se midió la radiactividad por medio de un contador de centelleo (Perkin Elmer). Se estableció el cien % para la diferencia entre la captación en el grupo de control y la captación basal, y se calculó la captación de adenosina a cada concentración de compuesto de ensayo. La concentración de compuesto de ensayo que inhibía el 50% de la captación de adenosina (valor  $\text{CI}_{50}$ ) se calculó usando una representación del logit. Los resultados se muestran en la Tabla 47.

45

[Tabla 47]

Compuesto de ensayo	$\text{CI}_{50}$ (nM)
Ejemplo 82	297

#### (2) Medición de la actividad inhibitoria frente a la captación de inosina a través de CNT2 humano

Se preparó un tampón de captación por adición de una mezcla de inosina no marcada con radioisótopo (WAKO) y marcada con  $^{14}\text{C}$  (Muromachi Yakuhin) a la concentración final de  $10 \mu\text{M}$  en un tampón, pH 7.4, que contenía cloruro sódico 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro cálcico 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM, HEPES-ácido 2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]etano sulfónico 10 mM, tris(hidroximetil)aminometano 5 mM y glucosa 5 mM. Para la medición de la captación basal, se preparó tampón de medición de la captación basal, que contenía cloruro de colina 140 mM en lugar de cloruro sódico. En ensayos de captación, se añadió NBMPR al tampón de captación y tampón de medición de la captación basal a la concentración final de  $10 \mu\text{M}$ . En el caso de medición de la actividad inhibitoria de compuestos de ensayo, los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido, y después se diluyeron apropiadamente con el tampón de captación como para preparar los tampones de medición. Después de retirar el medio de cultivo de células que expresan de forma transitoria CNT2 humano, se añadió tampón de pretratamiento (tampón de medición de la captación basal sin inosina ni glucosa) a pocillos a  $200 \mu\text{l}/\text{pocillo}$  y se incubó a  $37^\circ\text{C}$  durante 10 minutos. Después de repetir la misma etapa de nuevo, se retiró el tampón de pretratamiento y se añadieron tampones de medición y tampón de medición de la captación basal a  $75 \mu\text{l}/\text{pocillo}$  y se

60

incubaron a 37°C. Después de la incubación durante 30 minutos, se retiraron los tampones de medición y el tampón de medición de la captación basal, y las células se lavaron con tampón de lavado (tampón de medición de la captación basal con inosina no marcada con radioisótopo a 10 µM) a 200 µl/pocillo dos veces. Las células se solubilizaron con hidróxido sódico 0,2 mol/l a 75 µl/pocillo, y los lisados celulares se transfirieron a PicoPlates (Perkin Elmer). Después de mezclar con 150 µl de MicroScint-40 (Perkin Elmer), la radiactividad se midió por medio de un contador de centelleo (Perkin Elmer). Se estableció el cien % para la diferencia entre la captación en el grupo de control y la captación basal, y se calculó la captación de inosina a cada concentración de compuesto de ensayo. La concentración de compuesto de ensayo que inhibía el 50% de la captación de inosina (valor  $CI_{50}$ ) se calculó usando una representación del logit. Los resultados se muestran en la Tabla 48.

[Tabla 48]

Compuesto de ensayo	$CI_{50}$ (nM)
Ejemplo 115	378
Ejemplo 117	378
Ejemplo 120	444
Ejemplo 125	528
Ejemplo 130	223
Ejemplo 132	649
Ejemplo 147	321
Ejemplo 149	176
Ejemplo 153	1608
Ejemplo 154	7148
Ejemplo 155	266
Ejemplo 157	234
Ejemplo 164	85
Ejemplo 167	412
Ejemplo 171	2434

## Ejemplo de ensayo 8

## 15 Efectos de inhibidor de CNT sobre el nivel de ácido úrico en plasma

Ratas SD-IGS macho (5 semanas de edad) que se dejaron en ayunas durante una noche se trataron por vía subcutánea con ácido oxónico (Aldrich; 100 mg/kg), y después de 1 hora, se administró por vía oral simultáneamente una mezcla de purinas (Adenosina:Inosina:Guanosina = 1:1:1 (Adenosina (Sigma), Inosina (WAKO), Guanosina (ICN); 50 mg/kg) y compuestos de ensayo (50 mg/kg). Un grupo de control se trató con ácido oxónico y la mezcla de purinas, y un grupo al que se administró solamente ácido oxónico representaba el valor de ácido úrico en plasma endógeno. Después de 1 hora, se extrajo sangre de la aorta abdominal bajo anestesia con éter, y el plasma se recogió con un tubo de recogida de sangre al vacío Venoject II (Terumo, VP-FH052). De acuerdo con el método descrito en Journal of Chromatography B, Vol. 744 (2000), págs. 129-138, se midió el nivel de ácido úrico en plasma usando el método de HPLC mencionado a continuación. La diferencia entre el valor de ácido úrico en plasma en cada grupo de estudio y el valor de ácido úrico en plasma endógeno se calculó basándose en el 100% en el grupo de control. Los resultados se muestran en la Tabla 49.

[Tabla 49]

Compuesto de ensayo	Porcentaje de aumento del nivel de ácido úrico en plasma (%)
Ejemplo 82	44,1 (p < 0,05)

## 30 Determinación del nivel de ácido úrico en plasma por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)

Se añadió teofilina (10 µg) como sustancia de patrón interno a 0,1 ml de plasma recogido con el método anterior, y después las muestras se desproteinizaron con 1 ml de metanol. Después de que las muestras se centrifugaran, las fases de metanol se evaporaron a sequedad en una corriente de nitrógeno. Los residuos se disolvieron en 300 µl de

fase móvil, y 40 µl de la porción se inyectaron en HPLC. Se determinó la concentración de ácido úrico en plasma mediante el método de HPLC de acuerdo con la condición descrita a continuación. Se construyeron curvas de calibración por adición de teofilina como sustancia de patrón interno y varias concentraciones de ácido úrico a 0,1 ml de agua destilada apropiadamente.

5

Condición analítica de HPLC

Columna: Inertsil ODS-2 (4,6 x 250 mm)  
Fase móvil

10

Solución A: acetonitrilo  
Solución B: tampón fosfato 10 mM (pH 3,0)

15

Un método de elución de gradiente lineal: Solución A al 2% a solución A al 22% (25 minutos)  
Temperatura de columna: 40°C  
Caudal: 0,5 ml/minuto  
Absorbancia de detección: 284 nm

**Aplicabilidad industrial**

20

Los derivados de nucleósidos de purina modificados en posición 8 representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención o profármacos de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos o solvatos de los mismos pueden inhibir notablemente la elevación del nivel de ácido úrico en plasma. Por lo tanto, son útiles como agentes para la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma.

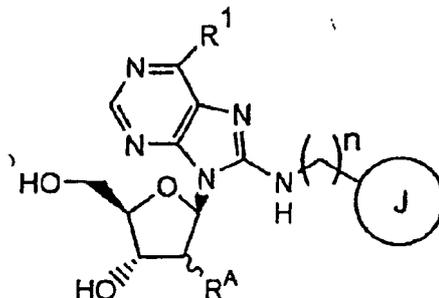
25

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de purinanucleósido 8-modificado representado por la fórmula general:

5

[Química 1]



en la fórmula,

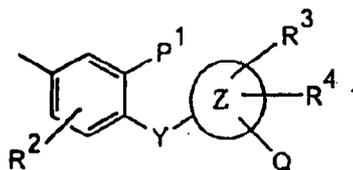
n representa 1 ó 2;

10 RA representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino o un átomo de cloro;

el anillo J representa un grupo 2-naftilo opcionalmente sustituido, o un grupo representado por la fórmula general:

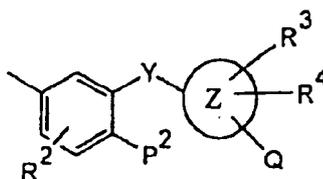
[Química 2]



15

o

[Química 3]



Y representa un enlace sencillo o un grupo conector;

20 el anillo Z representa un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo o un grupo heterocicloalquilo;

R2 a R4, P1, P2 y Q representan independientemente un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo -AH o un grupo -A-D-E-G,

en el que

25 A representa un enlace sencillo, -O-, -S-, -NR5-, -COO-, -CONR6-, -NR7CO- o -NR8COO- en los que R5 a R8 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6;

D representa un grupo alquilenilo C1-6 opcionalmente sustituido, un grupo alquenileno C2-6 opcionalmente sustituido o un grupo C2-6 opcionalmente sustituido;

30 E representa un enlace sencillo, -O-, -S-, NR9-, -COO-, -CONR10-, -NR11CO-, -NR12COO-, un grupo cicloalquilenilo C3-8 opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilenilo opcionalmente sustituido, y un grupo arileno opcionalmente sustituido o un grupo heteroarileno opcionalmente sustituido en el que R9 a R12 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6;

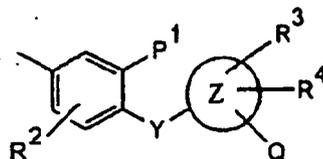
G representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo C2-6 opcionalmente sustituido o un grupo alquinilo C2-6 opcionalmente sustituido o un grupo aril (alquilo C1-6);

35 o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo; en el que dicho profármaco se prepara introduciendo un grupo que forma un profármaco en uno o más grupos seleccionados entre un grupo hidroxilo y un grupo amino, en el que dicho grupo que forma un profármaco se selecciona entre alquil C1-6-CO-, alquil C1-6-O-alquil C1-6-CO-, alquil C1-6-OCO-alquil C1-6-CO-, alquil C1-6-OCO-, y alquil C1-6-O-alquil C1-6-OCO-;

40

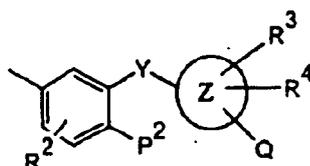
2. Un derivado de purinanucleósido 8-modificado como se ha indicado en la reivindicación 1 en el que el anillo J representa un grupo representado por la fórmula general:

[Química 4]



5 o

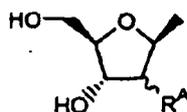
[Química 5]



10 en las que el anillo Z representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo; R<sup>2</sup> a R<sup>4</sup> representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, que puede tener un grupo arilo, un grupo amino o un grupo mono- o di-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino; o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

15 3. Un derivado de purinanucleósido 8-modificado como se ha indicado en las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el sustituyente:

[Química 6]



20 representa un grupo D-ribofranosilo, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

25 4. Un derivado de purinanucleósido 8-modificado como se ha indicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de hidroxilo o un grupo amino, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

5. Un derivado de purinanucleósido 8-modificado como se ha indicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que n representa 1, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

30 6. Un derivado de purinanucleósido 8-modificado como se ha indicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y representa un enlace sencillo, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

35 7. Una composición farmacéutica que comprende como un principio activo un derivado de purinanucleósido 8-modificado como se ha indicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

40 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que es un agente para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es una enfermedad seleccionada de un grupo que consiste en gota, hiperuricemia, litiasis urinaria, nefropatía hiperuricémica y nefropatía aguda por ácido úrico.

45 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es gota.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es hiperuricemia.

5 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que es un agente para reducir el nivel de ácido úrico en plasma.

10 13. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, que comprende en combinación como ingrediente activo al menos un agente seleccionado de un grupo que consiste en colchicina, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un esteroide, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un fármaco uricosúrico, un alcalinizante urinario y una oxidasa de ácido úrico.

15 14. Un uso de un derivado de nucleósido de purina modificado en posición 8 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato o solvato del mismo, para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma.

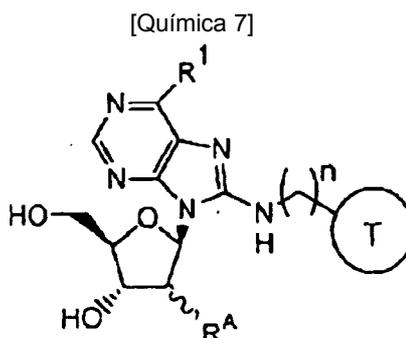
20 15. Un uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es una enfermedad seleccionada de un grupo que consiste en gota, hiperuricemia, litiasis urinaria, nefropatía hiperuricémica y nefropatía aguda por ácido úrico.

16. Un uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es gota.

25 17. Un uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es hiperuricemia.

30 18. Un uso de un derivado de nucleósido de purina modificado en posición 8 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo, y al menos un agente seleccionado de un grupo que consiste en colchicina, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un esteroide, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un fármaco uricosúrico, un alcalinizante urinario y una oxidasa de ácido úrico para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma.

35 19. Un derivado de purinanucleósido 8-modificado representado por la fórmula general:



en la que

n representa 1 ó 2;

40 RA representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo amino o un átomo de cloro;

el anillo T representa un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo; o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o un solvato del mismo,

45 para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma; en el que dicho profármaco se prepara introduciendo un grupo que forma un profármaco en uno o más grupos seleccionados entre un grupo hidroxilo y un grupo amino, en el que dicho grupo que forma un profármaco se selecciona entre alquil C1-6-CO-, alquil C1-6-O-, alquil C1-6-CO-, alquil C1-6-OCO-, alquil C1-6-CO-, alquil C1-6-OCO- y alquil C1-6-O- alquil C1-6-OCO-.

Figura 1

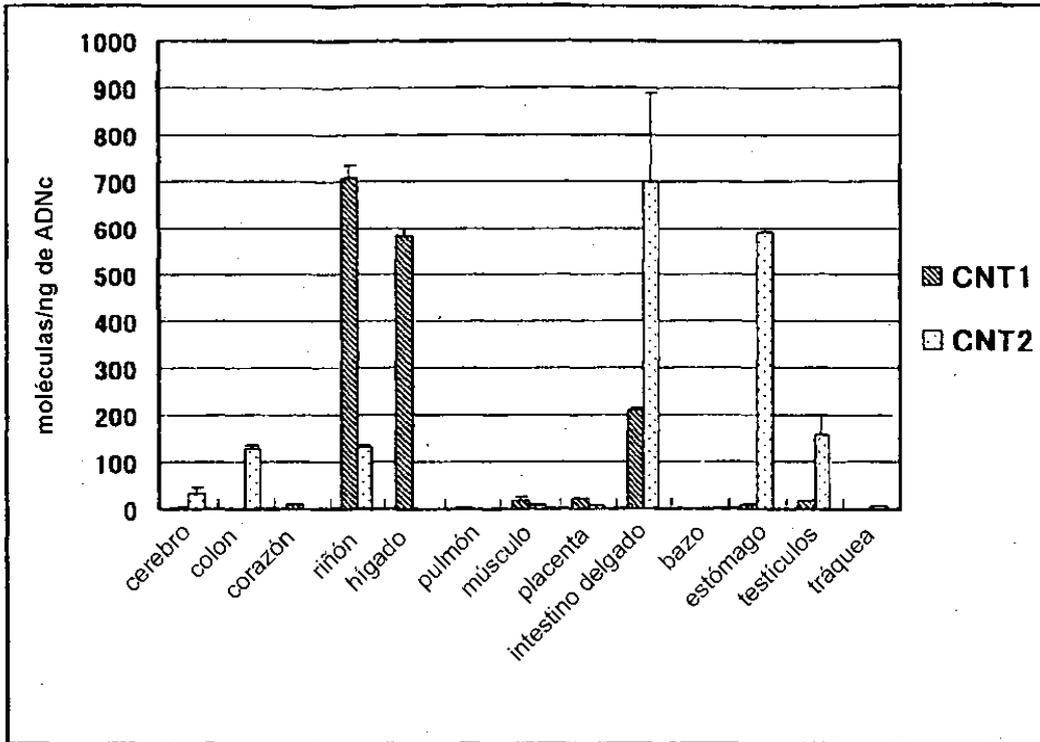


Figura 2

