

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 092**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09735472 .4**

96 Fecha de presentación: **21.04.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2285800**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.02.2011**

54 Título: **ANTAGONISTAS DE P2X7 SUSTITUIDOS CON QUINOLINA O ISOQUINOLINA.**

30 Prioridad:
22.04.2008 EP 08154909

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.03.2012

73 Titular/es:
Janssen Pharmaceutica, N.V.
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:
LOVE, Christopher, John;
LEENAERTS, Joseph, Elisabeth;
COOYMANS, Ludwig, Paul;
LEBSACK, Alec, Donald;
BRANSTETTER, Bryan, James;
RECH, Jason, Christopher;
GLEASON, Elizabeth, Ann;
VENABLE, Jennifer, Diane;
WIENER, Danielle;
SMITH, Deborah, Margaret y
BREITENBUCHER, James, Guy

74 Agente/Representante:
Pérez Barquín, Eliana

ES 2 376 092 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

Antagonistas de P2X7 sustituidos con quinolina o isoquinolina

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I) que tienen propiedades antagonistas de P2X7, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a procedimientos químicos para preparar estos compuestos y a su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades asociadas con la actividad del receptor P2X7 en animales, en particular seres humanos.

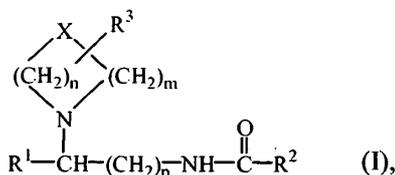
10 El receptor P2X7 es un canal iónico activado por ligando y está presente en una variedad de tipos de células, en gran parte las que se sabe que están implicadas en el proceso inflamatorio/inmunitario, específicamente, macrófagos, mastocitos y linfocitos (T y B). La activación del receptor P2X7 por nucleótidos extracelulares, en particular adenosín trifosfato, conduce a la liberación de interleucina-P (IL-1 P) y a la formación de células gigantes (macrófagos/células microgliales), degranulación (mastocitos) y diseminación de L-selectina (linfocitos). Los receptores P2X7 también se ubican en células presentadoras de antígenos (APQ, queratinocitos, células acinares salivales (células parótidas), hepatocitos, eritrocitos, células eritroleucémicas, monocitos, fibroblastos, células de la médula ósea, neuronas y células mesangiales renales.

20 También se sabe que el receptor P2X7 es un detector de dolor en el sistema nervioso. Experimentos usando ratones deficientes en P2X7 demuestran el papel de P2X7 en el desarrollo del dolor ya que estos ratones estaban protegidos frente al desarrollo de tanto dolor inflamatorio inducido por adyuvante como dolor neuropático inducido por ligación parcial de nervios.

25 En vista de la importancia clínica de P2X7, la identificación de compuestos que modulan la función del receptor P2X7 representa una posibilidad atractiva en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Tales compuestos se proporcionan en el presente documento.

30 El documento US2006/293337 da a conocer quinolilamidas como antagonistas de P2X7 y el documento US2006/217448 da a conocer compuestos de bicicloheteroarilo como moduladores de P2X7.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



35 incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

n es un número entero 1, 2 ó 3;

m es un número entero 1, 2 ó 3;

40

p es un número entero 1 ó 2;

R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxilo C₁₋₄;

45 X representa O, S, SO₂, CR⁴R⁵ o NR⁶;

en el que R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del otro entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquiloxilo C₁₋₄ o arilo;

50 en el que R⁶ es hidrógeno, fenilo, -CO-R⁷ o -CO-O-R⁷, en los que R⁷ es alquilo C₁₋₆ o amino;

R¹ es un heterociclo seleccionado entre piridinilo o pirimidinilo, en el que dicho heterociclo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₄, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquiloxilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquiloxilo C₁₋₄ o NR⁸R⁹;

55

en el que R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente uno del otro entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y

60 en el que R⁸ y R⁹ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de

azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄, halo, hidroxilo o alquilcarbonilo C₁₋₄;

5 R² es un heterociclo seleccionado entre quinolinilo o isoquinolinilo, en el que dicho heterociclo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquioxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquioxilo C₃₋₆, polihaloalquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹ y OR¹²;

10 en el que R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente del otro entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, polihaloalquilo C₁₋₄, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, N-(1,5-dioxa-9-aza-espiro[5.5]undec-9-ilo), N-(1,7-diaza-espiro[4.4]non-7-ilo), N-(2,6-diaza-espiro[4.5]dec-2-ilo) y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halo, arilo¹, alquioxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxicarbonilo, alquilsulfonilamino C₁₋₄, cicloalquilsulfonilamino C₃₋₆, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piridinilo, morfolinilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, amino sustituido con alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo; y

15 en el que R¹⁰ y R¹¹ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, N-[1,4]-oxazepanilo, morfolinilo, N-(2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-ilo), 6-acetil-2,6-diaza-biciclo[2.2.2]octan-2-ilo, 2-(tetrahidro-furo[3,4-c]pirrol-5-ilo), 2-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo), 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, 2-(2,6-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo), 1-(1-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo), N-(3-acetilamino-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo), N-[1,4]-diazepanilo, 2-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilo), 2-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-ilo), 2-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-ilo), 2-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-ilo), o 2-(3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-3-ilo), 1-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo; que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre

20 halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilamino C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo; trifluorometilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, trifluorometilo, N-(2-oxopirrolidin-1-ilo), 2,4-dihidro-[1,2,4]triazolon-5-ilo, alquilcarbonilamino C₁₋₄, 2,4-dihidro-[1,2,4]triazolon-4-ilo, (alquilcarbonil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)amino, trifluorometilcarbonilamino, hidroxicarbonilo, metilsulfonilamino, aminocarbonilo;

25 en el que R¹² es azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, cicloalquilo C₃₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, tetrahidrofuranilo, N-(1-metilpirrolidinilo), N-(5-oxo-pirrolidin-2-ilo) o piridinilo;

arilo es fenilo o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄ o hidroxilo;

35 arilo¹ es fenilo o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄ o hidroxilo; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

Tal como se usa en las definiciones anteriores:

40 - halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo;

- alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares;

45 - alquilo C₁₋₆ pretende incluir alquilo C₁₋₄ y los homólogos superiores del mismo que tienen 5 ó 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 2-metilbutilo, pentilo, hexilo y similares;

50 - polihaloalquilo C₁₋₄ se define como alquilo C₁₋₄ polihalosustituido, en particular alquilo C₁₋₄ (tal como se definió anteriormente en el presente documento) sustituido con de 2 a 6 átomos de halógeno tal como difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo y similares;

55 - polihaloalquilo C₁₋₆ se define como alquilo C₁₋₆ polihalosustituido, en particular alquilo C₁₋₆ (tal como se definió anteriormente en el presente documento) sustituido con de 2 a 6 átomos de halógeno tal como difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo y similares;

- cicloalquilo C₃₋₆ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

60 La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usó anteriormente en el presente documento define todas las posibles formas isoméricas que los compuestos de fórmula (I) pueden tener. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración o bien cis o

65 bien trans. Se pretende obviamente que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) estén abarcadas dentro del alcance de esta invención.

La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de fórmula (I) y de los productos intermedios usados en su preparación puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica mientras que se usan métodos bien conocidos tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

5 Además, algunos compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios usados en su preparación pueden presentar polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma polimórfica que tenga propiedades útiles en el tratamiento de los estados indicados anteriormente en el presente documento.

10 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables tal como se mencionó anteriormente en el presente documento pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) pueden formar. Estas sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con tal ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares.

20 A la inversa, dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir una asociación molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo agua o etanol. El término "hidrato" se usa cuando dicho disolvente es agua.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que

30 n es un número entero 1, 2 ó 3;

m es un número entero 1, 2 ó 3;

p es un número entero 1 ó 2;

35 R^3 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o alquiloxilo C_{1-4} ;

X representa O, S, SO_2 , CR^4R^5 o NR^6 ;

40 en el que R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del otro entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquiloxilo C_{1-4} o arilo;

en el que R^6 es hidrógeno, fenilo, $-CO-R^7$ o $-CO-O-R^7$, en los que R^7 es alquilo C_{1-6} o amino;

45 R^1 es un heterociclo seleccionado entre piridinilo o pirimidinilo, en el que dicho heterociclo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alquiloxilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquiloxilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquiloxilo C_{1-4} o NR^8R^9 ; en el que R^8 y R^9 se seleccionan independientemente uno del otro entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , y

50 en el que R^8 y R^9 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre alquilo C_{1-4} , alquiloxilo C_{1-4} , halo, hidroxilo o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

55 R^2 es un heterociclo seleccionado entre quinolinilo o isoquinolinilo, en el que dicho heterociclo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alquiloxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquiloxilo C_{3-6} , polihaloalquilo C_{1-4} y $NR^{10}R^{11}$;

60 en el que R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente uno del otro entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , polihaloalquilo C_{1-4} , tetrahidrofurano, tetrahidropirano o alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, halo, fenilo, alquiloxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , tetrahidrofurano, tetrahidropirano o morfolinilo; y

65 en el que R^{10} y R^{11} pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepano, N-[1,4]-oxazepano o morfolinilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre

halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilamino C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo;

arilo es fenilo o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄ o hidroxilo.

5 Compuestos interesantes de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (I) en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

10 a) R¹ es un heterociclo seleccionado entre piridinilo o pirimidinilo en el que dicho heterociclo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquioxilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₄ o fenilo; o

b) R¹ es un heterociclo seleccionado entre piridin-3-ilo o pirimidin-5-ilo en el que dicho heterociclo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquioxilo C₁₋₆ o polihaloalquilo C₁₋₄; o

15 c) R¹ es un heterociclo seleccionado entre piridin-3-ilo o pirimidin-5-ilo en el que dicho heterociclo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, halo, hidroxilo, metilo, metoxilo o trifluorometilo; o

20 d) R² es un heterociclo seleccionado entre quinolinilo o isoquinolinilo, en el que dicho heterociclo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ o alquioxilo C₁₋₆; o

25 e) R² es un heterociclo seleccionado entre quinolinilo o isoquinolinilo, en el que dicho heterociclo está sustituido con NR¹⁰R¹¹ en el que R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente uno del otro entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, polihaloalquilo C₁₋₄, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, halo, fenilo, alquioxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o morfolinilo; o

30 f) R² es un heterociclo seleccionado entre quinolinilo o isoquinolinilo, en el que dicho heterociclo está sustituido con NR¹⁰R¹¹ en el que R¹⁰ y R¹¹ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, N-[1,4]-oxazepanilo o morfolinilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilamino C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo; o

35 g) p es un número entero 1; o

h) R³ es hidrógeno, n es un número entero 2, m es un número entero 2 y X representa O; o

40 i) R³ es hidrógeno, n es un número entero 2, m es un número entero 2 y X representa CR⁴R⁵ en el que R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del otro entre hidrógeno o halo; o

j) R³ es hidrógeno, n es un número entero 2, m es un número entero 2 y X representa NR⁶ en el que R⁶ es hidrógeno, fenilo o -CO-O-R⁷ en el que R⁷ es alquilo C₁₋₆; o

45 k) R¹ es 2-trifluorometilpiridin-5-ilo; o

l) R¹ es 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo; o

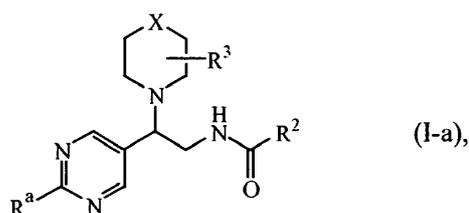
m) n es un número entero 2, m es un número entero 2 y X representa CR⁴R⁵ en el que R⁴ y R⁵ son cada uno flúor; o

50 n) n es un número entero 1, m es un número entero 3 y X representa CR⁴R⁵ en el que R⁴ y R⁵ son cada uno flúor; o

o) R³ es hidrógeno, n es un número entero 2, m es un número entero 3 y X representa O; o

55 p) R² es quinolin-5-ilo sustituido o no sustituido en la posición 6 con Cl, F, OCH₃, CH₃, CF₃, con o sin un sustituyente adicional en la posición 2.

En una realización, la presente invención se refiere a un subconjunto de compuestos de fórmula (I) que se definen como compuestos de fórmula (I-a)



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en la que

- 5 R^a es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₄, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquiloxilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquiloxilo C₁₋₄ o NR⁸R⁹; en el que R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente uno del otro entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y

- 10 en el que R⁸ y R⁹ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre alquilo C₁₋₄, alquiloxilo C₁₋₄, halo, hidroxilo o alquilcarbonilo C₁₋₄;

- 15 R² es un heterociclo seleccionado entre quinolinilo o isoquinolinilo, en el que dicho heterociclo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquiloxilo C₃₋₆, polihaloalquilo C₁₋₄ y NR¹⁰R¹¹;

- 20 en el que R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente uno del otro entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, polihaloalquilo C₁₋₄, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, halo, fenilo, alquiloxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o morfolinilo; y

- 25 en el que R¹⁰ y R¹¹ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, N-[1,4]-oxazepanilo o morfolinilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquiloxilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilamino C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo;

R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxilo C₁₋₄;

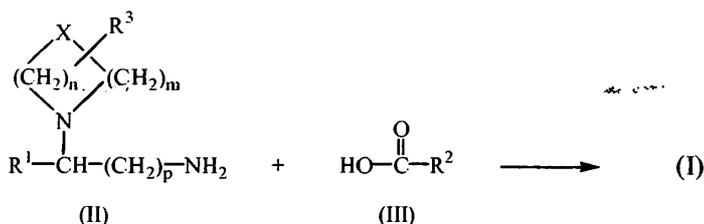
- 30 X representa O o CR⁴R⁵;

en el que R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del otro entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquiloxilo C₁₋₄ o arilo;

- 35 arilo es fenilo o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxilo C₁₋₄ o hidroxilo;

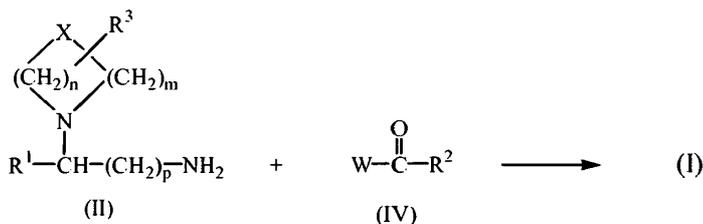
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato de los mismos.

- 40 Pueden prepararse generalmente compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) con un producto intermedio de fórmula (III), en al menos un disolvente inerte para la reacción y opcionalmente en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento adecuado y/o una base adecuada, comprendiendo opcionalmente además dicho procedimiento convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal de adición del mismo, y/o preparar formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.



- 45 Puede ser conveniente activar el ácido carboxílico de fórmula (III) añadiendo una cantidad eficaz de un promotor de la reacción. Los ejemplos no limitativos de tales promotores de la reacción incluyen carbonildiimidazol, N,N'-diclohexil-carbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de benzotriazolil-oxitris(dimetilamino)-fosfonio, hexafluorofosfato de tetrapirrolidino-fosfonio, hexafluorofosfato de bromotripirrolidino-fosfonio o un derivado funcional de los mismos, tal como se da a conocer por D. Hudson, J.Org.Chem. (1988), 53:617.

También pueden prepararse compuestos de fórmula (I) mediante N-acilación de un producto intermedio de fórmula (II) con un producto intermedio de fórmula (IV), en la que W es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo o en algunos casos W puede ser también un grupo sulfoniloxilo, por ejemplo metanosulfoniloxilo, trifluorometano-sulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo y grupos salientes similares. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilacetamida, N-metil-pirrolidona o DMF, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o trietilamina. La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.



Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse además convirtiendo compuestos de fórmula (I) unos en otros según reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

Por ejemplo

• compuestos de fórmula (I) en los que el heterociclo R² está sustituido con halo pueden N-alquilarse con H-NR¹⁰R¹¹ para obtener compuestos de fórmula (I) en los que el heterociclo R² está sustituido con NR¹⁰R¹¹ usando procedimientos de N-alquilación conocidos en la técnica;

• compuestos de fórmula (I) en los que el heterociclo R² está sustituido con halo pueden convertirse en los correspondientes compuestos de fórmula (I) en los que dicho halo se sustituye por alquilo xilo C₁₋₆ o cicloalquilo xilo C₃₋₆ mediante tratamiento con una base fuerte y un alcohol;

• compuestos de fórmula (I) en los que el heterociclo R² está sustituido con un sustituyente NR¹⁰R¹¹ que lleva un grupo alquilo xilocarboxilo C₁₋₄ pueden convertirse en sus correspondientes compuestos de fórmula (I) en los que dicho grupo alquilo xilocarboxilo C₁₋₄ se elimina mediante hidrólisis en condiciones ácidas.

Otros ejemplos de reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica para convertir compuestos de fórmula (I) en otros compuestos de fórmula (I) son hidrólisis de ésteres carboxílicos para dar el correspondiente ácido o alcohol carboxílico; hidrólisis de amidas para dar los correspondientes ácidos o aminas carboxílicas; pueden convertirse alcoholes en ésteres y éteres; pueden convertirse aminas primarias en aminas secundarias o terciarias; pueden hidrogenarse dobles enlaces para dar el correspondiente enlace sencillo.

Los materiales de partida y algunos de los compuestos intermedios son compuestos conocidos y están disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) tal como se preparan en los procedimientos descritos anteriormente en el presente documento pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Esos compuestos de fórmula (I) que se obtienen en forma racémica pueden convertirse en las correspondientes formas de sal diastereomérica mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereomérica se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante álcali. Una manera alternativa de separación de las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los compuestos de fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisoméricas de los mismos tienen propiedades de antagonismo del receptor P2X7 tal como se demuestra en el ejemplo farmacológico D.1.

Por tanto, los presentes compuestos de fórmula (I) son útiles como medicamento especialmente en el tratamiento de

un estado o enfermedad mediada por el receptor P2X7, en particular actividad antagonista del receptor P2X7. Posteriormente, los presentes compuestos pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado o una enfermedad mediada por la actividad del receptor P2X7, en particular actividad antagonista del receptor P2X7.

5 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados o enfermedades seleccionadas entre estados o enfermedades mediadas por el receptor P2X7.

10 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso como medicamento o para su uso en el tratamiento de estados o enfermedades seleccionadas entre estados o enfermedades mediadas por el receptor P2X7.

15 Además, la presente invención también proporciona un método de tratamiento de un estado mediado por la actividad del receptor P2X7, en un sujeto mamífero, método que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Estados o trastornos mediados por el receptor P2X7 son por ejemplo artritis reumatoide, artrosis, psoriasis, dermatitis alérgica, asma, hipersensibilidad de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, choque septicémico, glomerulonefritis, enfermedad de colon irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, aterosclerosis, crecimiento y metástasis de células malignas, leucemia mieloblástica, diabetes, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, meningitis, osteoporosis, lesión por quemaduras, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, venas varicosas, glaucoma, trastorno bipolar y estados de dolor neuropático tales como neuropatía diabética, neuralgia posherpética, lumbalgia, dolor neuropático inducido por quimioterapia, fibromialgia y dolor por lesión en la médula espinal.

25 El término “tratar” y “tratamiento”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, incluyendo revertir, aliviar, inhibir la evolución de, o prevenir la enfermedad, el trastorno o el estado al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o estado.

30 Adicionalmente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

35 Con el fin de preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, en forma de sal de adición de base o ácido, como principio activo, en mezcla íntima con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma farmacéutica unitaria adecuada, preferiblemente, para administración oral, administración rectal, administración percutánea o inyección parenteral.

40 Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los portadores líquidos farmacéuticos habituales, tales como por ejemplo agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o portadores farmacéuticos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones de inyección parenteral, el portador farmacéutico comprenderá principalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros componentes con el fin de mejorar la solubilidad del principio activo. Pueden prepararse disoluciones inyectables por ejemplo usando un portador farmacéutico que comprende una disolución salina, una disolución de glucosa o una mezcla de ambos. También pueden prepararse suspensiones inyectables usando portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador farmacéutico puede comprender opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con proporciones minoritarias de aditivos adecuados que no provocan un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden seleccionarse con el fin de facilitar la administración del principio activo a la piel y/o son útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones tópicamente pueden administrarse en diversos modos, por ejemplo, como un parche transdérmico, una pipeta para la aplicación en la piel o una pomada. Las sales de adición de los compuestos de fórmula (I), debido a su solubilidad en agua aumentada con respecto a la correspondiente forma de base, son obviamente más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

55 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas de la invención en forma unitaria de dosificación por facilidad de administración y uniformidad de dosificación. “Forma unitaria de dosificación” tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto

terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharillas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

5 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden tomar la forma de formas de dosis sólidas, por ejemplo, comprimidos (tanto formas tragables como masticables), cápsulas o cápsulas de gel, preparadas por medios convencionales con excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables tales como agentes de unión (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares), cargas (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio y similares), lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, sílice y similares), agentes disgregantes (por ejemplo almidón de patata, glicolato sódico de almidón y similares), agentes humectantes (por ejemplo laurilsulfato de sodio) y similares. Tales comprimidos también pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica.

15 Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de por ejemplo disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden formularse como un producto seco para su mezcla con agua y/u otro portador líquido adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales, opcionalmente con otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo lecitina o goma arábiga), portadores no acuosos (por ejemplo aceite de almendras, ésteres aceitosos o alcohol etílico), edulcorantes, aromatizantes, agentes enmascaradores y conservantes (por ejemplo p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

25 Los edulcorantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferiblemente al menos un edulcorante intenso tal como aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato de sodio, alitamo, un edulcorante de dihidrocalcona, monelina, esteviósido, sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa) o, preferiblemente, sacarina, sacarina sódica o cálcica, y opcionalmente al menos un edulcorante a granel tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomaltosa, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenada, xilitol, caramelo o miel. Los edulcorantes intensos se usan convenientemente en bajas concentraciones. Por ejemplo, en el caso de sacarina sódica, dicha concentración puede oscilar entre aproximadamente el 0,04% y el 0,1% (peso/volumen) de la formulación final. El edulcorante a granel puede usarse eficazmente en mayores concentraciones que oscilan entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 35%, preferiblemente entre aproximadamente el 10% y el 15% (peso/volumen).

35 Los aromas farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar los componentes de sabor amargo en las formulaciones de dosificación baja son preferiblemente aromas de frutas tales como aroma de cereza, frambuesa, grosella negra o fresa. Una combinación de dos aromas puede producir muy buenos resultados. En las formulaciones de dosificación alta, pueden requerirse aromas farmacéuticamente aceptables más fuertes tales como Caramel Chocolate, Mint Cool, Fantasy y similares. Cada aroma puede estar presente en la composición final en una concentración que oscila entre aproximadamente el 0,05% y el 1% (peso/volumen). Se usan ventajosamente combinaciones de dichos aromas fuertes. Preferiblemente, se usa un aroma que no experimenta ningún cambio o pérdida de sabor y/o color en las circunstancias de la formulación.

45 Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, convenientemente inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo mediante inyección en bolo o infusión intravenosa continua. Pueden presentarse formulaciones para inyección en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo en ampollas o recipientes de múltiples dosis, que incluyen un conservante añadido. Pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de isotonización, suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el principio activo puede estar presente en forma de polvo para su mezclado con un vehículo adecuado, por ejemplo agua libre de pirógenos estéril, antes de su uso.

55 Los compuestos de fórmula (I) también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, que contienen por ejemplo bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.

Los expertos en el tratamiento de enfermedades vinculadas a la mediación de los receptores cannabinoides determinarán fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a partir de los resultados de las pruebas presentados más adelante en el presente documento. En general, se contempla que una dosis terapéuticamente eficaz será de desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente que va a tratarse. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente eficaz en forma de dos o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas farmacéuticas unitarias, que contienen cada una por ejemplo desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, más particularmente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg, del principio activo por forma farmacéutica unitaria.

Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un individuo o animal, da como resultado un nivel suficientemente alto de ese compuesto en el individuo o animal como para provocar una respuesta antagonista del receptor P2X7 discernible.

La dosificación y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, el estado particular que está tratándose, la gravedad del estado que está tratándose, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular así como la otra medicación que el paciente pueda estar tomando, tal como conocen bien los expertos en la técnica. Además, dicha "cantidad terapéuticamente eficaz" puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en el presente documento son sólo por tanto directrices.

15 Parte experimental

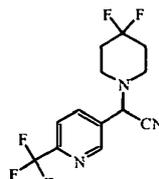
En los procedimientos descritos a continuación en el presente documento se usaron las siguientes abreviaturas: "MeOH" significa metanol, "DCM" significa diclorometano, "CH₃CN" significa acetonitrilo, "DIPE" significa diisopropil éter, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "MgSO₄" significa sulfato de magnesio, "Na₂SO₄" significa sal de disodio del ácido sulfúrico, "Na₂CO₃" significa sal de disodio del ácido carbónico, "THF" significa tetrahidrofurano, "EtOH" significa etanol, "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "CF₃COOH" significa ácido trifluoroacético, "H₂SO₄" significa ácido sulfúrico, "KOAc" significa acetato de potasio, "NH₃" significa amoníaco, "NaBH₄" significa borohidruro de sodio, "NH₄Cl" significa cloruro de amonio, "NaOH" significa hidróxido de sodio y "NaHCO₃" significa sal de sodio del ácido carbónico (1:1).

Algunos compuestos se han aislado resolviendo una mezcla de dos enantiómeros en sus enantiómeros individuales usando cromatografía en columna quiral mediante lo cual uno de los enantiómeros individuales aislados se indica con R* (o S*) y su imagen especular se indica con S* (o R*). Estos compuestos indicados con R* o S* son enantiómeros únicos de configuración absoluta desconocida.

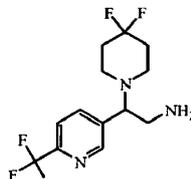
Se determinó la configuración estereoquímica absoluta para algunos de los compuestos usando dicroísmo circular vibracional (VCD). Puede encontrarse una descripción de VCD para la determinación de la configuración absoluta en Dyatkin A.B. *et al*, Chirality, 14:215-219 (2002).

35 A. Síntesis de los productos intermedios

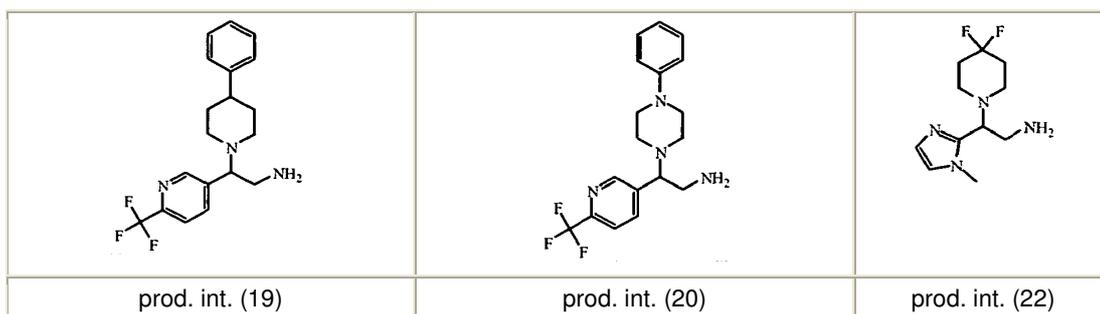
Ejemplo A.1

a) Preparación de		producto intermedio (1)
-------------------	---	-------------------------

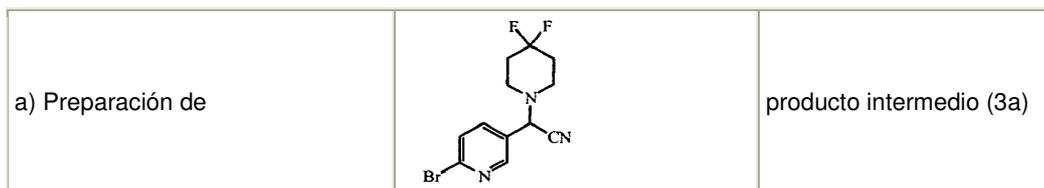
Se disolvió sal de ácido de 4,4-difluoropiperidindlorhídrico (0,0286 mol) en agua (35 ml) y se convirtió en su base libre mediante tratamiento con una disolución de NaHCO₃ (2,4 g, 0,0286 mol) en agua (10 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió THF (23 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron 6-(trifluorometil)-3-piridincarboxaldehído (0,0286 mol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,030 mol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió lentamente y gota a gota una disolución de cianuro de sodio (0,0286 mol) en agua (15 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C, entonces se agitó durante la noche a 70°C. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, entonces se vertió en una disolución de K₂CO₃ acuosa al 10% (150 ml). Se extrajo esta mezcla con DCM (2 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución de NaHCO₃ acuosa al 10% (3 x 100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente, produciendo 5,9 g de producto intermedio (1).

b) Preparación de		producto intermedio (2)
-------------------	---	-------------------------

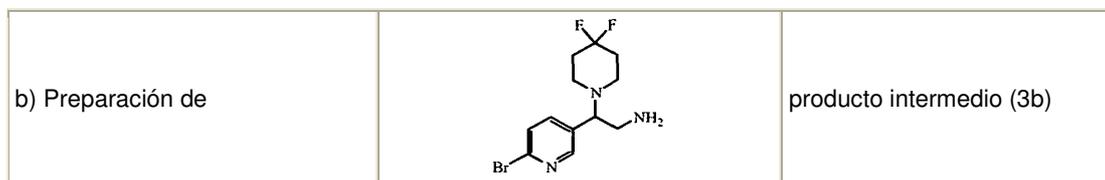
- Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (1) (0,045 mol) en $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ a 14°C con níquel Raney como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (1 ml; 4% en DIPE). Tras la captación de hidrógeno (dos equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en DCM. Se lavó la disolución orgánica con una disolución de Na_2CO_3 al 1% acuosa. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo en un tubo de gel de sílice. Se eluyeron las impurezas con DCM/MeOH (98/2) y se eluyó el producto con DCM/(MeOH/ NH_3) (90/10). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, produciendo 12,2 g de producto intermedio (2).
- 10 Usando un procedimiento análogo tal como se describe en las etapas a) y b) se preparó el producto intermedio (19) partiendo de 6-(trifluorometil)-3-piridincarboxaldehído y 4-fenilpiperidina, se preparó el producto intermedio (20) partiendo de 6-(trifluorometil)-3-piridincarboxaldehído y 4-fenil-piperazina, y se preparó el producto intermedio (22) partiendo de 1-metil-1H-imidazol-2-carboxaldehído y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina.



- 15 Ejemplo A.2



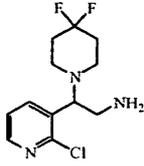
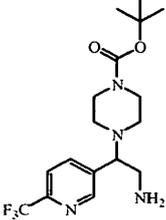
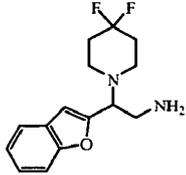
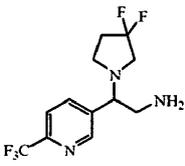
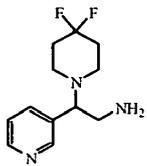
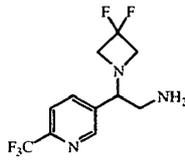
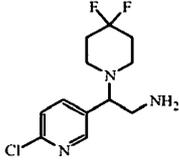
- 20 Se añadieron agua (10 ml) y ácido clorhídrico (1 N, 2 gotas) a una mezcla de sal de ácido de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0,025 mol) en etanol (15 ml). Se añadió en porciones 6-bromo-3-piridincarboxaldehído (0,025 mol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Entonces, se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se añadió gota a gota cianuro de sodio (0,025 mol) en agua (5 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante la noche a 50°C . Se enfrió la mezcla en un baño de hielo mientras se agitaba. Se separó el precipitado mediante filtración y se lavó con agua. Se purificó el precipitado mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones del producto y se cristalizaron en DIPE. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, produciendo 2,8 g de producto intermedio (3a).
- 25



- 30 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (3a) (0,009 mol) en una disolución de amoníaco en metanol (150 ml) a 14°C con níquel Raney (1 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (1 ml). Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se llevó el residuo a DCM y se lavó con una disolución de Na_2CO_3 al 1%. Se separó la fase orgánica, se secó y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 80/20). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, produciendo 0,320 g de producto intermedio (3b).
- 35

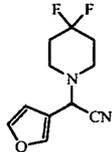
- 40 Usando un procedimiento análogo tal como se describe en las etapas a) y b) se preparó el producto intermedio (4) partiendo de 2-cloro-3-piridincarboxaldehído, se preparó el producto intermedio (5) a partir de clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina y 6-(trifluorometil)-piridin-3-carboxaldehído, se preparó el producto intermedio (6) a partir de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina y 6-(trifluorometil)-piridin-3-carboxaldehído, se preparó el producto intermedio (7) a partir de 1-(terc-butiloxicarbonil)piperazina y 6-(trifluorometil)-piridin-3-carboxaldehído; se preparó el producto

intermedio (8) partiendo de 3-piridincarboxaldehído, se preparó el producto intermedio (9) a partir de 6-cloro-3-piridincarboxaldehído y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina, se preparó el producto intermedio (12) a partir de 2-benzofurancarboxaldehído y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina.

		
prod. int. (4)	prod. int. (7)	prod. int. (12)
		
prod. int. (5)	prod. int. (8)	
		
prod. int. (6)	prod. int. (9)	

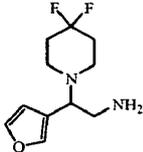
5

Ejemplo A.3

a) Preparación de		producto intermedio (10)
-------------------	---	--------------------------

10 Se añadió NaHCO_3 (0,006 mol) en agua a una mezcla de sal de ácido 4,4-difluoropiperidinclorhídrico (0,006 mol) en agua (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Entonces se añadieron 3-furancarboxaldehído (0,006 mol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,006 mol) en THF (6 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se añadió lentamente cianuro de sodio (0,0072 mol) en agua (3 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se vertió en una disolución de NaHCO_3 acuosa al 10%. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 1 g de producto intermedio (10).

15

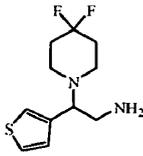
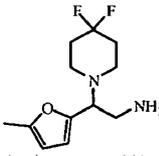
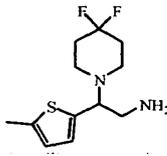
b) Preparación de		producto intermedio (11)
-------------------	---	--------------------------

20 Se añadió tetrahidruro de litio y aluminio (0,012 mol) a una mezcla de producto intermedio (10) (0,0044 mol) en THF (10 ml) a 0°C . Se agitó la mezcla de reacción por debajo de 5°C durante 3 horas. Se añadió agua hasta terminar la reacción. Se separó el precipitado mediante filtración y se extrajo el filtrado con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,56 g de producto intermedio (11).

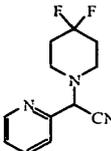
20

25 Usando un procedimiento análogo tal como se describe en las etapas a) y b) se preparó el producto intermedio (13) partiendo de 3-tiofencarboxaldehído y clorhidrato de 4,4-difluoro-piperidina, se preparó el producto intermedio (14) partiendo de 5-metil-2-furancarboxaldehído y clorhidrato de 4,4-difluoro-piperidina, y se preparó el producto intermedio (15) partiendo de 5-metil-2-tiofen-carboxaldehído y clorhidrato de 4,4-difluoro-piperidina.

25

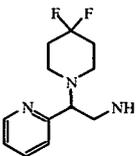
		
prod. int. (13)	prod. int. (14)	prod. int. (15)

Ejemplo A.4

a) Preparación de		producto intermedio (16)
-------------------	---	--------------------------

- 5 Se añadió lentamente trimetilsilanonitrilo (0,006 mol) a una mezcla de clorhidrato de 4,4-difluoro-piperidina (0,006 mol) y 2-piridincarboxaldehído (0,006 mol) en ácido acético (6 ml), mientras que se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 10°C. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se añadió amoniaco acuoso (3 M) hasta que el pH llegó a 10. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 1,2 g de producto intermedio (16).

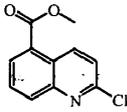
10

b) Preparación de		producto intermedio (17)
-------------------	--	--------------------------

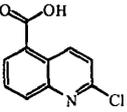
- 15 Se añadió una disolución de tiofeno al 4% en DIPE (0,06 ml) a una mezcla de producto intermedio (16) (0,00166 mol) en NH₃/MeOH (12 ml), mientras que se agitaba la mezcla en un baño de hielo. Se añadió níquel Raney (0,5 g) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas, bajo flujo de hidrógeno. Se retiró el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado hasta sequedad, produciendo 0,250 g de producto intermedio (17).

- Usando un procedimiento análogo tal como se describe en las etapas a) y b) se preparó el producto intermedio (18) partiendo de 6-(trifluorometil)-3-piridincarboxaldehído y clorhidrato de piperidina, se preparó el producto intermedio (21) partiendo de 6-(trifluorometil)-3-piridincarboxaldehído y 4-(4-clorofenil)-4-piperidinol, se preparó el producto intermedio (23) partiendo de 6-(trifluorometil)-3-piridincarboxaldehído y morfolina, se preparó el producto intermedio (24) partiendo de 6-(trifluorometil)-3-piridin-carboxaldehído y 1,1-dioxo-1-tio-morfolina, se preparó el producto intermedio (25) partiendo de 2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxaldehído y clorhidrato de 4,4-difluoro-piperidina, se preparó el producto intermedio (26) partiendo de 6-(trifluorometil)-3-piridincarboxaldehído y 4-(aminocarbonil)piperidina, se preparó el producto intermedio (27) partiendo de 2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxaldehído y piperidina, se preparó el producto intermedio (28) partiendo de 2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxaldehído y morfolina, se preparó el producto intermedio (31) partiendo de 2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxaldehído y pirrolidina, se preparó el producto intermedio (32) partiendo de 2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxaldehído y homopiperidina, se preparó el producto intermedio (33) partiendo de 2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxaldehído y 2-piperazinona, se preparó el producto intermedio (34) partiendo de 2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxaldehído y clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina, se preparó el producto intermedio (35) partiendo de 2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxaldehído y clorhidrato de 3-fluoropiperidina, se preparó el producto intermedio (36) partiendo de 2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxaldehído y 2-metilmorfolina, se preparó el producto intermedio (37) partiendo de 2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxaldehído y 2-metilpiperidina, se preparó el producto intermedio (38) partiendo de 2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxaldehído y clorhidrato de 1,4-oxazepano, se preparó el producto intermedio (39) partiendo de 2-metil-5-pirimidincarboxaldehído y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina, se preparó el producto intermedio (40) partiendo de 2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxaldehído y clorhidrato de 3-metoxipiperidina, se preparó el producto intermedio (55) partiendo de 2-metil-5-pirimidincarboxaldehído y morfolina, se preparó el producto intermedio (53) partiendo de 2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxaldehído y clorhidrato de 4-fluoropiperidina, y se preparó el producto intermedio (54) partiendo de 2-metoxi-5-pirimidin-carboxaldehído y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina.

prod. int. (18)	prod. int. (28)	prod. int. (37)
prod. int. (21)	prod. int. (31)	prod. int. (38)
prod. int. (23)	prod. int. (32)	prod. int. (39) 2 HCl
prod. int. (24)	prod. int. (33)	prod. int. (40)
prod. int. (25)	prod. int. (34)	prod. int. (55)
prod. int. (26)	prod. int. (35)	prod. int. (53)
prod. int. (27)	prod. int. (36)	prod. int. (54)

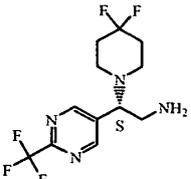
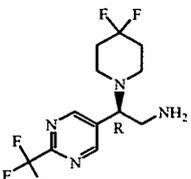
a) Preparación de		producto intermedio (29)
-------------------	---	--------------------------

5 Se añadió cloruro de fosforilo (10 ml) en una mezcla de éster metílico del ácido 2-oxi-quinolin-5-carboxílico (0,03 mol) en 1,2-dicloro-etano (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 6 g de producto intermedio (29).

b) Preparación de		producto intermedio (30)
-------------------	---	--------------------------

10 Se añadió hidróxido de litio (100 ml) en una mezcla de producto intermedio (29) (0,027 mol) en MeOH (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a vacío y se añadió gota a gota HCl acuoso (2 M) en el residuo. Se separó el precipitado mediante filtración y se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, produciendo el producto intermedio (30).

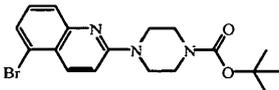
15 Ejemplo A.6

Preparación de		producto intermedio (41)
y		producto intermedio (42)

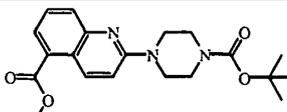
20 Se separó el producto intermedio (25) (2 g) en sus enantiómeros con purificación SFC preparativa. Se llevó a cabo SFC en una columna Chiralpak AD-H (30 x 250 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd): eluyente CO₂/(metanol que contenía 2-propilamina al 0,2%) se mantuvo 75/25 durante 10 minutos; velocidad de flujo 50 ml/min.; temperatura del calentador de columna de 40°C; presión de boquilla de 100 bares; carga: 55 mg / 1,5 ml. Se obtuvieron 2 picos y se recogieron. Se concentró el primer pico hasta sequedad y se solidificó secando en el horno a vacío, produciendo 0,8 g de producto intermedio (41). Se concentró el segundo pico hasta sequedad y se solidificó secando en el horno a vacío, produciendo 0,8 g de producto intermedio (42).

25

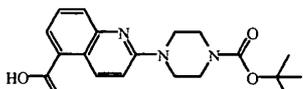
Ejemplo A.7

a) Preparación de		producto intermedio (43)
-------------------	---	--------------------------

30 Se agitaron 5-bromo-2-cloro-quinolina (0,02 mol) y 1-(terc-butiloxicarbonil)piperazina (0,06 mol) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) durante 2 horas a 100°C. Se vertió la mezcla de reacción en 150 ml de agua, se formó un sólido, se separó mediante filtración, se lavó y se secó. Entonces se llevó el sólido a diisopropil éter caliente, se enfrió y se separó mediante filtración, se lavó y se secó, produciendo 4,6 g de producto intermedio (43).

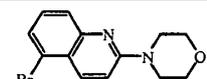
b) Preparación de		producto intermedio (43a)
-------------------	---	---------------------------

Se hizo reaccionar una mezcla de producto intermedio (43) (0,0117 mol), Pd(OAc)₂ (0,02 g), 1,3-bis(difenil-fosfino)-propano (0,08 g), trietilamina (5 ml) y THF/MeOH (3:1) (80 ml) a presión de gas CO de 50 atmósferas a 125°C durante 16 horas en un autoclave. Se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a DCM y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se suspendió el residuo en diisopropil éter caliente, se separó mediante filtración, se lavó y se secó, produciendo 3,45 g de producto intermedio (43a).

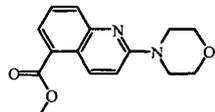
c) Preparación de		producto intermedio (44)
-------------------	---	--------------------------

Se agitó el producto intermedio (43a) (0,0011 mol) en THF/MeOH (2:1) (3 ml) y agua (2 ml). Se añadió hidróxido de litio (0,0022 mol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminaron los disolventes orgánicos mediante evaporación. Se añadió agua (5 ml) y se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH era de 3 a 4. Se formó un precipitado. Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó y se secó dando un sólido de color marrón claro, produciendo 0,28 g de producto intermedio (44).

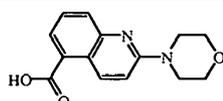
Ejemplo A.8

a) Preparación de		producto intermedio (45)
-------------------	--	--------------------------

Se agitaron 5-bromo-2-cloro-quinolina (0,0220 mol) y morfolina (0,1 mol) en un tubo cerrado a 100°C durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua, se formó un sólido, se separó mediante filtración, se lavó y se secó, produciendo 5,9 g de producto intermedio (45).

b) Preparación de		producto intermedio (45a)
-------------------	---	---------------------------

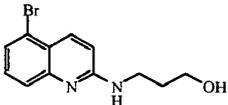
Se hizo reaccionar una mezcla de producto intermedio (45) (0,02 mol), Pd(OAc)₂ (0,02 g), 1,3-bis(difenil-fosfino)-propano (0,08 g); trietilamina (5 ml) y THF/MeOH (3:1) (80 ml) a presión de gas CO de 50 atmósferas a 125°C durante 16 horas en un autoclave. Se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a DCM y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se suspendió el residuo en diisopropil éter caliente, se separó mediante filtración, se lavó y se secó, produciendo 4,45 g de producto intermedio (45a).

c) Preparación de		producto intermedio (46)
-------------------	---	--------------------------

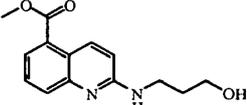
Se agitó el producto intermedio (45a) (0,016 mol) en THF/MeOH (2:1) (100 ml) y agua (50 ml). Se añadió hidróxido de litio (0,032 mol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminaron los disolventes orgánicos mediante evaporación. Se añadió agua (50 ml) y se extrajeron las impurezas con DCM. Se acidificó la fase acuosa añadiendo HCl 1 N hasta que el pH era de 3 a 4.

Se formó un precipitado. Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó y se secó, produciendo 3,12 g de producto intermedio (46).

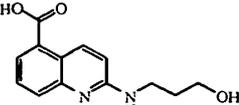
Ejemplo A.9

a) Preparación de		producto intermedio (47)
-------------------	---	--------------------------

Se agitaron 5-bromo-2-cloro-quinolina (0,02 mol) y 3-amino-1-propanol (20 ml) durante 4 horas a 80°C. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM dos veces. Se lavaron de nuevo las fases orgánicas combinadas con agua, luego se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Se cristalizó el residuo en isopropil éter con acetonitrilo al 2%. Se recogieron los cristales mediante filtración y se secaron a vacío, produciendo 2,97 g de producto intermedio (47).

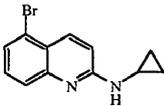
b) Preparación de		producto intermedio (48)
-------------------	---	--------------------------

Se hizo reaccionar una mezcla de producto intermedio (47) (2,9 g), Pd(OAc)₂ (0,02 g), 1,3-bis(difenilfosfino)-propano (0,08 g), trietilamina (5 ml), THF (40 ml) y metanol (10 ml) a presión de gas CO de 50 atmósferas a 125°C durante 16 horas en un autoclave. Tras la reacción, se evaporó el disolvente y se diluyó el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (dos veces), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en isopropil éter. Se filtró el precipitado y se secó a vacío, produciendo 1,25 g de producto intermedio (48).

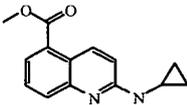
c) Preparación de		producto intermedio (49)
-------------------	--	--------------------------

Se agitaron el producto intermedio (48) (0,002 mol) y dioxano (16 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron gota a gota hidróxido de litio hidratado (0,0025 mol) y agua (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 4 horas y se continuó con agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción, se volvió a disolver en agua y se neutralizó con HCl 1 N. Se filtró el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,45 g de producto intermedio (49).

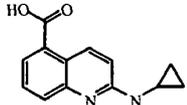
Ejemplo A.10

a) Preparación de		producto intermedio (50)
-------------------	---	--------------------------

Se agitaron 5-bromo-2-cloroquinolina y ciclopropanamina durante 5 días en un recipiente cerrado a 60°C. Se evaporó la mezcla de reacción y se cristalizó el residuo en CH₃CN. Se filtró el precipitado y se secó a vacío, produciendo 9,3 g (88%) de producto intermedio (50).

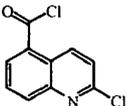
b) Preparación de		producto intermedio (51)
-------------------	---	--------------------------

Se agitaron el producto intermedio (50) (36,5 mmol), metanol, diacetato de paladio (0,2 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,4 mmol), trietilamina (10 ml) en THF bajo CO de 50 atm. a 125°C durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción sobre Dicalite y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (DCM/MeOH de 100/0 a 98/2). Se evaporaron las correspondientes fracciones. Se trituró el primer residuo en isopropil éter, se filtró el precipitado y se secó a vacío, produciendo 1,95 g de producto intermedio (51).

c) Preparación de		producto intermedio (52)
-------------------	---	--------------------------

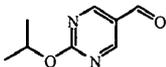
Se agitaron el producto intermedio (51) (8 mmol) y dioxano (40 ml) a temperatura ambiente mientras que se añadía gota a gota hidróxido de litio hidratado (16,1 mmol), disuelto en agua desmineralizada (20 ml). Se continuó con agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó la reacción y se volvió a disolver en 50 ml agua. Se neutralizó esta disolución con HCl 1 N mientras se agitaba. Tras 4 horas con agitación se filtró el precipitado y se secó a vacío, produciendo 1580 mg de producto intermedio (52).

Ejemplo A.11

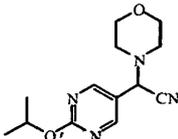
Preparación de		producto intermedio (56)
----------------	---	--------------------------

Se suspendió el producto intermedio (30) (3,0 g, 0,013 mol) en DCM (100 ml; anhidro). En primer lugar se añadió dicloruro de etanodioilo (9,0 g, 0,072 mol) y luego DMF (3 gotas). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida, produciendo 3,1 g de producto intermedio (56).

15 Ejemplo A.12

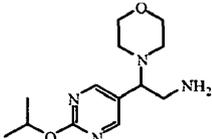
a) Preparación de		producto intermedio (57)
-------------------	---	--------------------------

Reacción bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió sodio (0,00026 mol) en etanol (300 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se disolvió el sólido completamente. Se añadió el producto intermedio (83) (0,0929 mol) con agitación hasta que se enfrió la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente. Se añadió la sal de trifluoro-metanosulfonato de imidocarbamato de isopropilo (0,0872 mol) con agitación. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente a vacío. Se dispersó el residuo en agua (300 ml). Se extrajo la mezcla con DCM (2 x 200 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución de NaCl acuosa saturada (200 ml). Se secó la fracción orgánica separada sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 10/1, v/v). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo a vacío, produciendo 6,5 g de producto intermedio (57).

b) Preparación de		producto intermedio (58)
-------------------	---	--------------------------

Se agitó una mezcla de producto intermedio (57) (0,0120 mol), trimetiletinilsilano (0,0240 mol), morfolina (0,0144 mol) y acetato de sodio (0,0180 mol) en ácido acético (30 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se evaporó el disolvente a vacío. Se añadió agua (50 ml). Se alcalinizó la mezcla con NaOH sólido hasta pH 10. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con agua (3 x 50 ml). Se separó el precipitado mediante filtración y se secó a vacío, produciendo 2,5 g de producto intermedio (58).

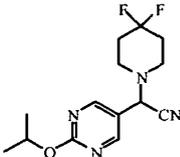
35

c) Preparación de		producto intermedio (59)
-------------------	---	--------------------------

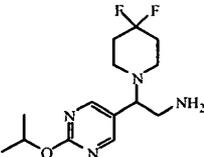
Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio bruto (58) (0,0095 mol) disuelto en una mezcla de metanol saturada con amoníaco (7 N, 20 ml) y THF (100 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno con níquel Raney (4 g) como catalizador en presencia de hidrógeno durante la noche. Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración. Se evaporó el filtrado, produciendo 2,3 g de producto intermedio (59).

40

Ejemplo A.13

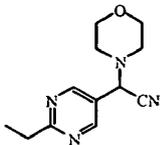
a) Preparación de		producto intermedio (60)
-------------------	---	--------------------------

- 5 Se agitó una mezcla de producto intermedio (57) (0,0120 mol), cianuro de trimetilsililo (0,0240 mol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0,0144 mol) y acetato de sodio (0,0180 mol) en ácido acético (30 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se evaporó el disolvente a vacío. Se añadió agua (50 ml). Se basificó la mezcla con NaOH sólido hasta pH 10. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con agua (3 x 50 ml). Se recogió el precipitado y se secó a vacío, produciendo 3,7 g de producto intermedio (60).

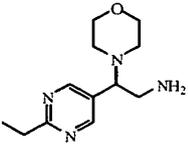
b) Preparación de		producto intermedio (61)
-------------------	---	--------------------------

- 10 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (60) (0,0125 mol) disuelto en una mezcla de metanol saturada con amoniaco (7 N, 20 ml) y THF (100 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno con níquel Raney (6 g) como catalizador en presencia de hidrógeno durante la noche. Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración. Se evaporó el filtrado, produciendo 3,5 g de producto intermedio (61).

15 Ejemplo A.14

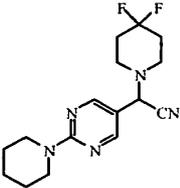
a) Preparación de		producto intermedio (62)
-------------------	---	--------------------------

- 20 Se agitó una mezcla de 2-etil-5-pirimidincarboxaldehído (0,0235 mol), morfolina (0,0282 mol), cianuro de trimetilsililo (0,047 mol) y acetato de sodio (0,0294 mol) en ácido acético (50 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en agua, se alcalinizó con NaHCO₃ hasta pH 8 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron, se filtraron y se evaporó el disolvente del filtrado, produciendo 4,8 g de producto intermedio (62).

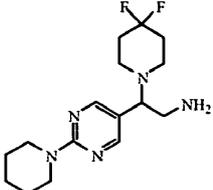
b) Preparación de		producto intermedio (63)
-------------------	---	--------------------------

- 25 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (62) (0,0207 mol), níquel Raney (9,6 g) y metanol saturado con amoniaco (7 N, 10 ml) en metanol (60 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución sobre C18 (eluyente: CH₃CN/agua desde 25/75 hasta 55/45 con NH₃ al 0,1%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 2,7 g de producto intermedio (63).

Ejemplo A.15

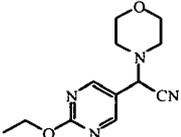
a) Preparación de		producto intermedio (64)
-------------------	---	--------------------------

5 Se agitó una mezcla de 2-(1-piperidinil)-5-pirimidincarboxaldehído (0,00314 mol), cianuro de trimetilsililo (0,00628 mol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0,00377 mol) y acetato de sodio (0,00408 mol) en ácido acético (15 ml) a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla a presión reducida. Se agitó el residuo en agua (20 ml). Se trató la fase acuosa con NaHCO₃ hasta pH 8. Se extrajo esta mezcla con DCM (3 x 30 ml). Se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 1,0 g de producto intermedio (64).

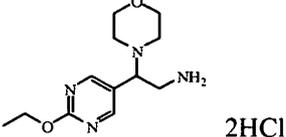
b) Preparación de		producto intermedio (65)
-------------------	---	--------------------------

10 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (64) (0,00311 mol), níquel Raney (2,0 g) como catalizador y metanol saturado con amoníaco (7 N, 5 ml) en etanol (30 ml) a temperatura ambiente (presión atmosférica). Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa sobre YMC (150 x 30 mm; C18; eluyente: CH₃CN/agua desde 16/84 hasta 46/54 con CF₃COOH al 0,1%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en MeOH y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico usando HCl/1,4-dioxano (40 ml). Se separó el precipitado mediante filtración y se secó mediante evaporación del disolvente restante, produciendo 0,45 g de producto intermedio (65).

Ejemplo A.16

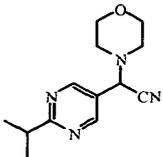
a) Preparación de		producto intermedio (66)
-------------------	---	--------------------------

20 Se agitó una mezcla de 2-etoxi-5-pirimidincarboxaldehído (0,01314 mol), cianuro de trimetilsililo (0,02628 mol), morfolina (0,01445 mol) y acetato de sodio (0,01577 mol) en ácido acético (20 ml) a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla a presión reducida. Se añadió agua (30 ml) al residuo resultante. Se basificó la fase acuosa con NaHCO₃ hasta que el pH era 8, se extrajo con DCM (40 ml, 3 veces). Se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó, produciendo 3,5 g de producto intermedio (66).

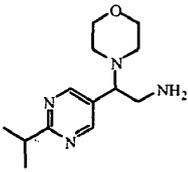
b) Preparación de		producto intermedio (67)
-------------------	---	--------------------------

30 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (66) (0,01410 mol), níquel Raney (6 g) como catalizador y metanol saturado con amoníaco (7 N, 10 ml) en THF (60 ml) a temperatura ambiente (presión atmosférica). Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración. Se evaporó el residuo dando 3,4 g de producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa sobre YMC (150*30 mm) (C18, eluyente: CH₃CN / agua desde 5/ 95 hasta 20/ 80 con CF₃COOH al 0,1%). Se recogió la fracción deseada y se evaporó. Se disolvió el residuo en metanol y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico usando 1,4-dioxano HCl (40 ml). Se evaporó el residuo, produciendo 2,0 g de producto intermedio (67).

Ejemplo A.17

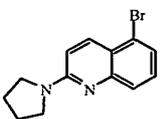
a) Preparación de		producto intermedio (68)
-------------------	---	--------------------------

- 5 Se agitó una mezcla de 2-(1-metiletil)-5-pirimidincarboxaldehído (0,01332 mol), cianuro de trimetilsililo (0,02664 mol), morfolina (0,01465 mol) y acetato de sodio (0,01598 mol) en ácido acético (20 ml) a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla a presión reducida. Se añadió agua (30 ml) al residuo resultante. Se basificó la fase acuosa con NaHCO₃ hasta que el pH era 8, se extrajo con DCM (40 ml, 3 veces). Se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó, produciendo 3,3 g de producto intermedio (68).

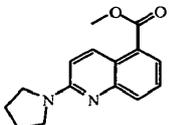
b) Preparación de	 .2 HCl	producto intermedio (69)
-------------------	---	--------------------------

- 10 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (68) (0,01340 mol), níquel Raney (6 g) como catalizador y metanol saturado con amoníaco (7 N) en THF (60 ml) a temperatura ambiente (presión atmosférica). Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración. Se evaporó el residuo dando 3,3 g producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa sobre YMC (150*30 mm) (C18, eluyente: CH₃CN / H₂O desde 15/ 85 hasta 30/70 con CF₃COOH al 0,1%). Se recogió la fracción deseada y se evaporó. Se disolvió el residuo en metanol y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico usando dioxano HCl (40 ml). Se evaporó el residuo dando el producto final, produciendo 2,9 g de producto intermedio (69).

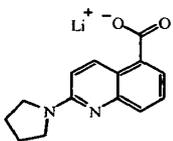
Ejemplo A.18

a) Preparación de		producto intermedio (70)
-------------------	---	--------------------------

- 20 Se añadió pirrolidina (0,041237 mol) a cloroquinolina (0,041237 mol). Una emisión de calor vigorosa calentó la disolución de reacción hasta el punto de ebullición. Se unió un refrigerante de reflujo, y se agitó la disolución durante 16 horas a 20°C. Se eliminó la masa de la pirrolidina mediante evaporación rotatoria, y se llevó el residuo a Na₂CO₃ (50% acuoso) / DCM. Se separaron las fases, y se lavó la fase orgánica con NaCl (50% saturada). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente. Se formó un azeótropo con fenilmetilo, produciendo 12 g de producto intermedio (70).

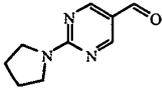
b) Preparación de		producto intermedio (71)
-------------------	---	--------------------------

- 30 Se cargó un autoclave de acero inoxidable de 75 ml bajo atmósfera de nitrógeno con producto intermedio (70) (0,043296 mol), acetato de paladio (0,00433 mol, 1,3 bis(difenil-fosfino)propano (0,0866 mol) y acetato de potasio (0,86593 mol) en MeOH/ THF 1/1 (40 ml). Se cerró el autoclave y se presurizó con CO a 50 bares y se llevó a cabo la reacción durante 16 horas a una temperatura de 100°C, produciendo producto intermedio (71).

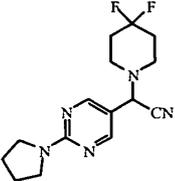
c) Preparación de		producto intermedio (72)
-------------------	---	--------------------------

Se convirtió el producto intermedio (71) en producto intermedio (72) usando la metodología del ejemplo A.5.

Ejemplo A.19

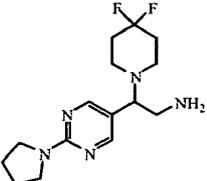
a) Preparación de		producto intermedio (73)
-------------------	---	--------------------------

- 5 Se disolvieron 2-(metiltilio)pirimidin-5-carboxaldehído (0,01193 mol) y pirrolidina (0,02983 mol) en etanol. Se hizo reaccionar la mezcla en un tubo de acero a 90°C durante la noche. Se evaporó la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo mediante columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo =20:1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,56 g de producto intermedio (73).

Preparación de		producto intermedio (74)
----------------	---	--------------------------

- 10 Se agitó una mezcla de producto intermedio (73) (0,0088 mol), cianuro de trimetilsililo (0,1760 mol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0,1056 mol) y acetato de sodio (0,1144 mol) en ácido acético (20 ml) a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla a presión reducida. Se añadió agua al residuo (20 ml). Se acidificó la fase acuosa hasta pH=8 con NaHCO₃, se extrajo con DCM (30 ml, - 3 veces), se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtro y se evaporó, produciendo 2,4 g de producto intermedio (74).

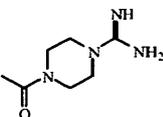
15

c) Preparación de		producto intermedio (75)
-------------------	---	--------------------------

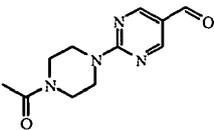
- 20 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (74) (0,0078 mol) y níquel Raney (6 g) como catalizador en metanol saturado con amoníaco (7 N, 17 ml) a temperatura ambiente (presión atmosférica). Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa sobre YMC (250*20 mm) (C18, eluyente: CH₃CN / agua desde 2 / 98 hasta 32/ 68 con CF₃COOH al 0,1%). Se recogió la fracción deseada y se evaporó. Se acidificó el residuo hasta pH=5 con HCl/dioxano. Se evaporó el residuo, produciendo 2,4 g de producto intermedio (75).

Ejemplo A.20

25

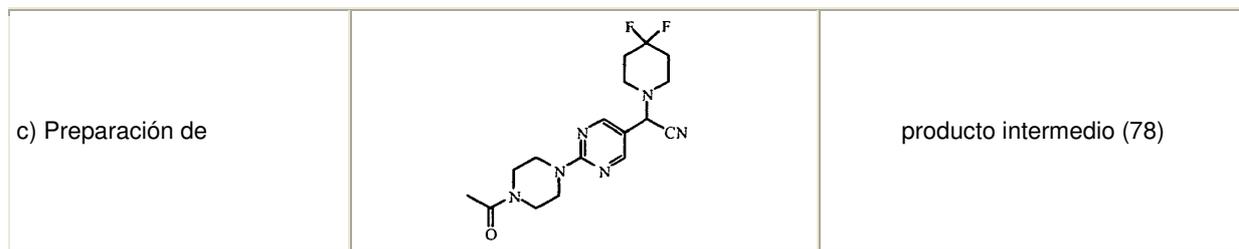
a) Preparación de		producto intermedio (76)
-------------------	---	--------------------------

- 30 Se agitó una mezcla de ácido carbamimidotoico, éster metílico, sulfato (2:1) (0,118 mol), 1-acetil-piperazina (0,094 mol) y NaOH (6 g) en agua (100 ml) a 80°C durante 5 horas. Con enfriamiento, se añadió suficiente etanol (400 ml). Se separó el precipitado mediante filtración. Se recogió el filtrado y se evaporó a presión reducida, produciendo 15 g de producto intermedio (76).

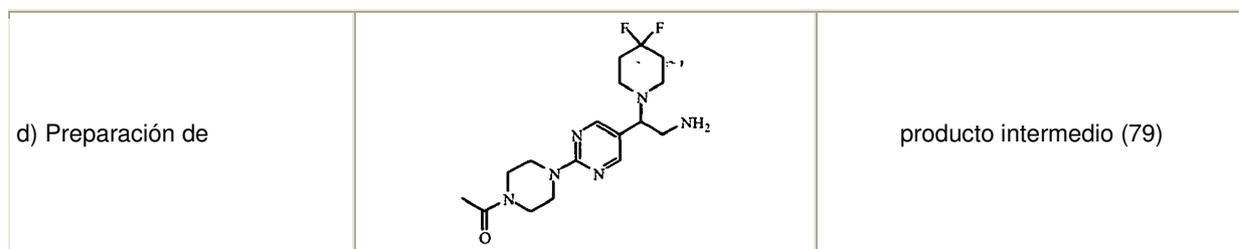
b) Preparación de		producto intermedio (77)
-------------------	---	--------------------------

- 35 Se dispersó sodio (6 g) en etanol (200 ml). Después de que se disolvió completamente el sodio, se añadieron el producto intermedio (76) y el producto intermedio (83). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el sólido mediante filtración. Se recogió el filtrado y se evaporó a presión reducida. Entonces se añadió el residuo en DCM (200 ml) y se lavó con agua (200 ml, cuatro veces). Se secó la fase orgánica resultante sobre

Na_2SO_4 y se evaporó. Se purificó el residuo con cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: MeOH/DCM=1/30 v/v). Se recogió la fracción pura y se evaporó el disolvente, produciendo 2 g de producto intermedio (77).

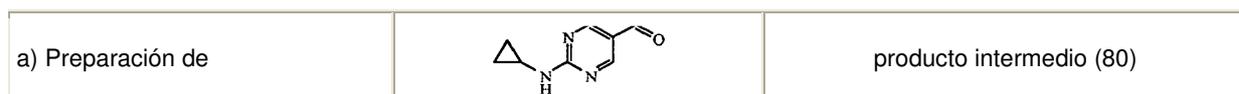


- 5 Se agitó una mezcla de producto intermedio (77) (0,0085 mol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0,01 mol), cianuro de trimetilsililo (0,017 mol) y acetato de sodio (0,011 mol) en ácido acético (20 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se añadió agua (50 ml) en el residuo anterior y se basificó con NaHCO_3 hasta que el pH era 8. Se añadió DCM y se extrajo (50 ml, tres veces). Se combinó la fase orgánica y se evaporó a presión reducida, produciendo 3 g de producto intermedio (78) y se usó directamente en la siguiente reacción.
- 10

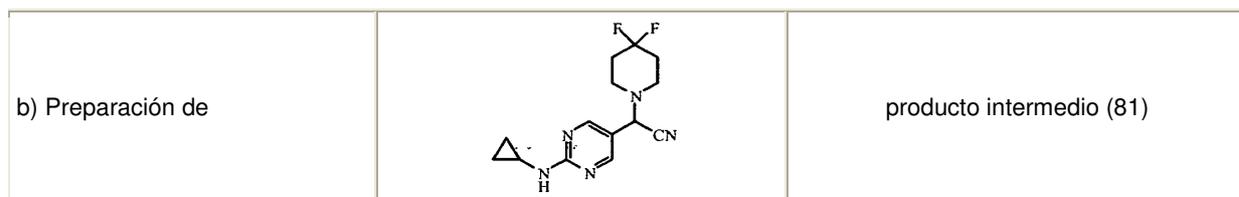


- 15 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (78) (0,0082 mol), níquel Raney (6 g) como catalizador y metanol saturado con amoníaco (7 N, 15 ml) en THF (100 ml) a temperatura ambiente (presión atmosférica) durante la noche. Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración y se recogió el filtrado y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía de líquidos de alta resolución. (eluyente: CF_3COOH al 0,5% en agua/ CH_3CN 45/55 v/v). Se recogió la fracción deseada y se evaporó a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM (50 ml) y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:2) con HCl/dioxano. Se eliminó el disolvente a presión reducida, produciendo 2 g de producto intermedio (79).
- 20

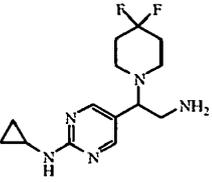
Ejemplo A.21



- 25 Se disolvió sodio (2,3 g) en etanol (150 ml). Se añadieron N-ciclopropil-guanidina, sulfato (2:1) (0,0337 mol) y producto intermedio (83) (0,0674 mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml, tres veces). Se recogió la fase orgánica y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 3/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 3,6 g de producto intermedio (80).
- 30

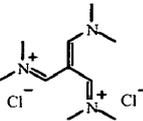


- 35 Se agitó una mezcla de producto intermedio (80) (0,01599 mol), cianuro de trimetilsililo (0,03198 mol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0,01759 mol) y acetato de sodio (0,01919 mol) en ácido acético (100 ml) a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla a presión reducida. Se añadió agua (60 ml) al residuo resultante. Se basificó la fase acuosa con NaHCO_3 hasta que el pH era 8, se extrajo con DCM (50 ml*3), se secó la fase orgánica separada (Na_2SO_4), se filtró, se evaporó, produciendo 4,4 g de producto intermedio (81).

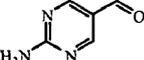
c) Preparación de	 <chem>NCC1=CN(C2CCN2)C=C1N3CC(F)(F)CC3</chem> .2 HCl	producto intermedio (82)
-------------------	--	--------------------------

Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (81) (0,015 mol), níquel Raney (8 g) como catalizador y metanol saturado con amoníaco (7 N, 25 ml) en THF (150 ml) a temperatura ambiente (presión atmosférica). Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa sobre YMC (150*30 mm) (C18, eluyente: CH₃CN/agua desde 16/ 84 hasta 46/ 54 con CF₃COOH al 0,1%). Se recogió la fracción deseada y se evaporó. Se disolvió el residuo en MeOH y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico usando 1,4-dioxano HCl (40 ml). Se evaporó el residuo, produciendo 2,0 g (40%) de producto intermedio (82).

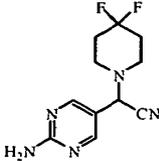
10 Ejemplo A.22

a) Preparación de		producto intermedio (83)
-------------------	---	--------------------------

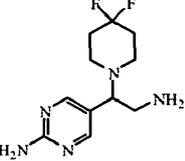
Se añadió lentamente tricloruro fosfórico (2,1 mol) en DMF (850 ml) a 0°C y se mantuvo la temperatura interna entre 5 y 10°C. Se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió ácido 2-bromo-acético (0,72 mol) y se calentó la mezcla hasta 90°C durante la noche. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente. Se vertió la suspensión en isopropanol (400 ml) a 0°C con agitación. Se añadió gota a gota agua (30 ml) a 0°C. Se diluyó la suspensión con isopropanol (300 ml) y se añadió gota a gota acetato de isopropanilo (300 ml) con agitación. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con CH₃CN (300 ml). Se secó el residuo a presión reducida, produciendo 170 g de producto intermedio (83).

b) Preparación de		producto intermedio (84)
-------------------	---	--------------------------

Se sometió a reflujo una mezcla de producto intermedio (83) (0,1115 mol), ácido carbónico, comp., con guanidina (1:2) (0,0555 mol) y Na₂CO₃ (18 g) en etanol (200 ml) a 80°C durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó, produciendo 12,2 g de producto intermedio (84) bruto.

c) Preparación de		producto intermedio (85)
-------------------	---	--------------------------

Se agitó una mezcla de producto intermedio (84) (0,02437 mol), cianuro de trimetilsililo (0,04873 mol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0,02681 mol) y acetato de sodio (0,02924 mol) en ácido acético (80 ml) a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla a presión reducida. Se añadió agua (30 ml) al residuo resultante. Se basificó la fase acuosa con NaHCO₃ hasta que el pH era 8, se extrajo con DCM (40 ml, tres veces), se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó, produciendo 1,86 g de producto intermedio (85).

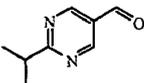
d) Preparación de		producto intermedio (86)
-------------------	---	--------------------------

Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (85) (0,00395 mol), níquel Raney (2 g) como catalizador y metanol saturado con amoníaco (7 N, 5 ml) en etanol (30 ml) a temperatura ambiente (presión atmosférica). Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se purificó el

residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa sobre YMC (250*20 mm) (C18, eluyente: CH₃CN / agua desde 8/ 92 hasta 18/ 82 con CF₃COOH al 0,1%). Se recogió la fracción deseada y se evaporó. Se acidificó el residuo hasta pH = 5 con HCl/dioxano. Se evaporó el residuo, produciendo 0,9 g de producto intermedio (86).

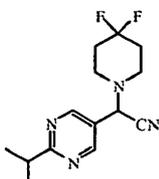
5

Ejemplo A.23

a) Preparación de		producto intermedio (87)
-------------------	---	--------------------------

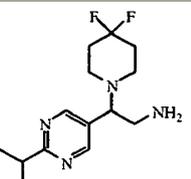
Se disolvió sodio (2,8 g) en etanol (300 ml). Se añadieron clorhidrato de 2-metilpropionamidina (0,08157 mol) y producto intermedio (83) (0,08157 mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml, tres veces). Se recogió la fase orgánica y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 10/1 V/V). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 6,0 g de producto intermedio (87).

15

b) Preparación de		producto intermedio (88)
-------------------	---	--------------------------

Se agitó una mezcla de producto intermedio (87) (0,01998 mol), cianuro de trimetilsililo (0,03996 mol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0,02198 mol) y acetato de sodio (0,02398 mol) en ácido acético (30 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla a presión reducida. Se añadió agua (50 ml) al residuo resultante. Se basificó la fase acuosa con NaHCO₃ hasta que el pH era 8 y se extrajo con DCM (40 ml, tres veces). Se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó, produciendo 5,2 g de producto intermedio (88).

20

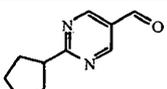
c) Preparación de		producto intermedio (89)
-------------------	---	--------------------------

Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (88) (0,01855 mol), níquel Raney (10 g) como catalizador y metanol saturado con amoníaco (7 N, 10 ml) en THF (60 ml) a temperatura ambiente (presión atmosférica). Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración. Se evaporó el residuo dando el producto final, produciendo 4,9 g de producto intermedio (89).

25

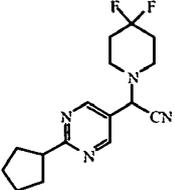
Ejemplo A.24

30

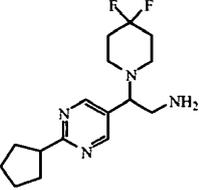
a) Preparación de		producto intermedio (90)
-------------------	---	--------------------------

Se disolvió sodio (5,8 g) en etanol (300 ml). Se añadieron monoclóhidrato de ciclopentancarboximidamida (0,16819 mol) y producto intermedio (83) (0,16819 mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml, tres veces). Se recogió la fase orgánica y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante columna (gel de sílice, eluyente : éter de petróleo/acetato de etilo 10/1 V/V). Se recogió la fracción pura y se evaporó a presión reducida, produciendo 6,0 g de producto intermedio (90).

35

b) Preparación de		producto intermedio (91)
-------------------	---	--------------------------

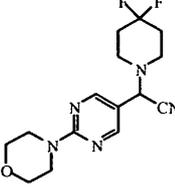
- 5 Se agitó una mezcla de producto intermedio (90) (0,01702 mol), cianuro de trimetilsililo (0,03404 mol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0,01872 mol) y acetato de sodio (0,02042 mol) en ácido acético (30 ml) a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla a presión reducida. Se añadió agua (30 ml) al residuo resultante. Se basificó la fase acuosa con NaHCO_3 hasta que el pH era 8, se extrajo con DCM (40 ml, tres veces), se secó la fase orgánica separada (Na_2SO_4), se filtró, se evaporó, produciendo 3,86 g de producto intermedio (91).

c) Preparación de		producto intermedio (92)
-------------------	---	--------------------------

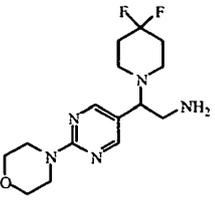
- 10 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (91) (0,0126 mol), níquel Raney (7 g) como catalizador y metanol saturado con amoníaco (7 N, 6 ml) en THF (40 ml) a temperatura ambiente (presión atmosférica). Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración. Se evaporó el disolvente, produciendo 4,1 g de producto intermedio bruto (92).

Ejemplo A.25

15

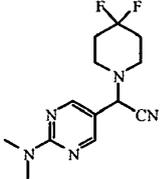
a) Preparación de		producto intermedio (93)
-------------------	---	--------------------------

- 20 Se agitó una mezcla de 2-(4-morfolinil)-5-pirimidincarboxaldehído (6,6 g), clorhidrato de 4,4-difluoro-piperidina (0,0213 mol), cianuro de trimetilsililo (0,0647 mol) y acetato de sodio (2,6 g) en ácido acético (120 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se disolvió el residuo en agua (100 ml). Se basificó la disolución acuosa con NaHCO_3 hasta pH = 10. Se extrajo la fase acuosa mediante DCM (200 ml, tres veces). Se secaron las fases orgánicas separadas sobre Na_2SO_4 y se separaron mediante filtración. Se concentró el filtrado a vacío, produciendo 4,8 g de producto intermedio (93).

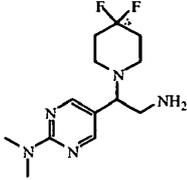
b) Preparación de	 . 2 HCl	producto intermedio (94)
-------------------	--	--------------------------

- 25 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (93) (4,8 g) y metanol saturado con amoníaco (7 N, 40 ml) en etanol (350 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno con níquel Raney (10 g) como catalizador en presencia de H_2 durante la noche. Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración. Se evaporó el filtrado a vacío produciendo el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (C18, eluyente: CH_3CN /agua desde 10 / 90 hasta 40/ 60 con CF_3COOH al 0,1%). Se concentró la fracción a vacío. Se disolvió el residuo en metanol y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico mediante HCl usando 1,4-dioxano (150 ml), produciendo 2,5 g de producto intermedio (94).

Ejemplo A.26

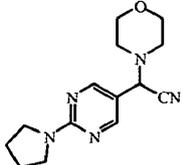
a) Preparación de		producto intermedio (95)
-------------------	---	--------------------------

- 5 Se agitó una mezcla de 2-(dimetilamino)-5-pirimidincarboxaldehído (0,0331 mol), cianuro de trimetilsililo (0,0662 mol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0,0397 mol), y acetato de sodio (0,0496 mol) en ácido acético (50 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se disolvió el residuo en agua (300 ml). Se basificó la disolución acuosa con NaHCO₃ hasta pH = 10. Se extrajo la fase acuosa mediante DCM (300 ml, tres veces). Se secaron las fases orgánicas separadas sobre Na₂SO₄ y se separaron mediante filtración. Se concentró el filtrado a vacío, produciendo 7,5 g de producto intermedio (95).

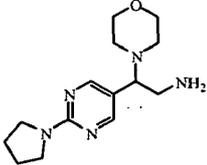
b) Preparación de	 .2 HCl	producto intermedio (96)
-------------------	---	--------------------------

- 10 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (95) (7,5 g) y metanol saturado con amoníaco (7 N, 50 ml) en THF (300 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno con níquel Raney (10 g) como catalizador en presencia de hidrógeno durante la noche. Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración. Se evaporó el filtrado a vacío produciendo el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (C18, eluyente: CH₃CN / agua desde 10 / 90 hasta 40 / 60 con CF₃COOH al 0,1%). Se concentró la fracción a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico usando 1,4-dioxano HCl (150 ml), produciendo 3,5 g de producto intermedio (96).

Ejemplo A.27

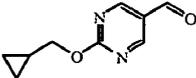
a) Preparación de		producto intermedio (97)
-------------------	---	--------------------------

- 20 Se agitó una mezcla de 2-(1-pirrolidinil)-5-pirimidincarboxaldehído (0,0169 mol), morfolina (0,0203 mol), cianuro de trimetilsililo (0,0508 mol) y acetato de sodio (0,15 g) en ácido acético (45 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se disolvió el residuo en agua (100 ml). Se basificó la disolución acuosa con NaHCO₃ hasta pH=10. Se extrajo la fase acuosa mediante DCM (200 ml, tres veces). Se secaron las fases orgánicas separadas sobre Na₂SO₄ y se separaron mediante filtración. Se concentró el filtrado a vacío, produciendo 3,5 g de producto intermedio (97) bruto.

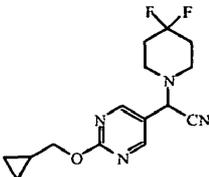
b) Preparación de	 .2 HCl	producto intermedio (98)
-------------------	---	--------------------------

- 30 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (97) (3,5 g) y metanol saturado con amoníaco (50 ml) en THF (100 ml) y metanol (200 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno con níquel Raney (9 g) como catalizador en presencia de hidrógeno durante la noche. Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración. Se evaporó el filtrado a vacío produciendo el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (C18, eluyente: CH₃CN / agua desde 10 / 90 hasta 40 / 60 con CF₃COOH al 0,1%). Se concentró la fracción a vacío. Se disolvió el residuo en metanol y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico usando HCl en 1,4-dioxano (150 ml), produciendo 3 g de producto intermedio (98).

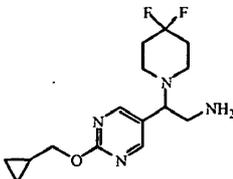
Ejemplo A.28

a) Preparación de		producto intermedio (99)
-------------------	---	--------------------------

- 5 Se añadió sodio (8 g) en etanol (300 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se disolvió el sólido completamente. Se añadió el producto intermedio (83) (0,1432 mol) con agitación hasta que se enfrió la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente. Se añadió 1,1,1-trifluoro-
- 10 metanosulfonato del éster ciclopropilmetílico del ácido carbamimídico (0,0946 mol) con agitación. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente a vacío. Se dispersó el residuo en agua (300 ml). Se extrajo la mezcla con DCM (300 ml*2). Se lavó la fracción orgánica combinada con salmuera acuosa saturada (200 ml). Se secó la fracción orgánica separada sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo = 10 / 1, v/v). Se recogió la fracción pura y se evaporó el disolvente a vacío. Se secó el residuo a vacío, produciendo 15,0 g de producto intermedio (99).

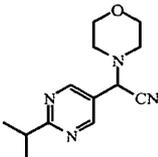
b) Preparación de		producto intermedio (100)
-------------------	---	---------------------------

- 15 Se agitó una mezcla de producto intermedio (99) (0,0112 mol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0,0135 mol), cianuro de trimetilsililo (0,0224 mol), y acetato de sodio (0,0169 mol) en ácido acético (30 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se evaporó el disolvente a vacío. Se añadió agua (50 ml). Se basificó la mezcla con NaOH sólido hasta pH=10. Se recogió el precipitado resultante mediante
- 20 filtración y se lavó con agua (50 ml, tres veces). Se recogió el precipitado y se secó a vacío, produciendo 3,2 g de producto intermedio (100).

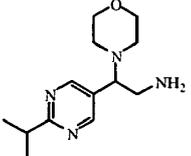
c) Preparación de		producto intermedio (101)
-------------------	---	---------------------------

- 25 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (100) (3,2 g) y metanol saturado con amoníaco (7 N, 20 ml) en THF (100 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno con níquel Raney (6 g) como catalizador en presencia de hidrógeno durante la noche. Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración. Se evaporó el filtrado a vacío proporcionando el producto bruto, produciendo 3,0 g de producto intermedio (101)

Ejemplo A.29

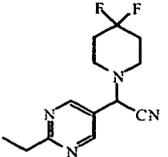
a) Preparación de		producto intermedio (102)
-------------------	---	---------------------------

- 35 Se agitó una mezcla de producto intermedio (87) (0,01323 mol), cianuro de trimetilsililo (0,02646 mol), morfolina (0,01455 mol) y acetato de sodio (0,01588 mol) en ácido acético (20 ml) a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió agua (30 ml) al residuo resultante. Se basificó la fase acuosa con NaHCO₃ hasta que el pH era 8, se extrajo con DCM (40 ml, tres veces). Se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó, produciendo 3,3 g de producto intermedio (102).

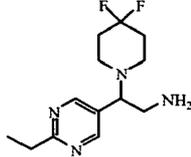
b) Preparación de	 <chem>CC1=CN(C=C(C1)CCN2CCN(C2)CCN3CCN(C3)CCN4CCN(C4)CC)CC)CC</chem> . 2HCl	producto intermedio (103)
-------------------	---	---------------------------

Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (102) (0,01334 mol), níquel Raney (6 g) como catalizador y metanol saturado con amoníaco (7 N, 10 ml) en THF (60 ml) a temperatura ambiente (presión atmosférica): Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), Se retiró el catalizador mediante filtración. Se evaporó el residuo dando 3,0 g de producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa sobre YMC (150*30 mm) (C18, eluyente: CH₃CN /agua desde 15/85 hasta 25/ 75 con CF₃COOH al 0,1%). Se recogió la fracción deseada y se evaporó. Se disolvió el residuo en MeOH y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico usando 1,4-dioxano HCl (40 ml).Se evaporó el residuo dando el producto final, produciendo 1,8 g de producto intermedio (103).

Ejemplo A.30

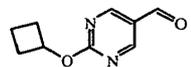
a) Preparación de	 <chem>CC1=CN(C=C(C1)CCN2CCN(C2)CCN3CCN(C3)CC)CC)CC)CC</chem>	producto intermedio (104)
-------------------	---	---------------------------

Se agitó una mezcla de 2-etil-5-pirimidincarboxaldehído (0,0235 mol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0,0282 mol), cianuro de trimetilsililo (0,047 mol) y acetato de sodio (0,0294 mol) en ácido acético (50 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en agua, se basificó con NaHCO₃ hasta pH = 8 y se extrajo mediante acetato de etilo dos veces. Se secó la fase orgánica combinada, se filtró y se concentró dando el producto deseado, produciendo 5,0 g de producto intermedio (104).

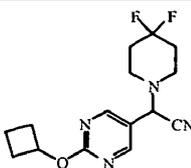
b) Preparación de	 <chem>CC1=CN(C=C(C1)CCN2CCN(C2)CCN3CCN(C3)CC)CC)CC)CC</chem>	producto intermedio (105)
-------------------	---	---------------------------

Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (104) (0,0188 mol), níquel Raney (10 g) y metanol saturado con amoníaco (7 N, 10 ml) en metanol (60 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado, produciendo 4,4 g de producto intermedio (105).

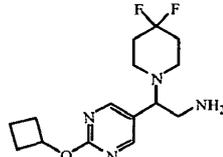
Ejemplo A.31

a) Preparación de	 <chem>CC1=CN(C=C(C1)CCN2CCN(C2)CCN3CCN(C3)CC)CC)CC)CC</chem>	producto intermedio (106)
-------------------	---	---------------------------

Se añadió sodio (8,2 g) al etanol (500 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se disolvió el sólido completamente. Se añadió el producto intermedio (83) (0,2378 mol) con agitación hasta que se enfrió la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente. Se añadió la sal de trifluorometanosulfonato de imidocarbamato de ciclobutilo (0,1189 mol) con agitación. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente a vacío. Se dispersó el residuo en agua (500 ml). Se extrajo la mezcla con DCM (200 ml, 3 veces). Se lavó la fracción orgánica combinada con salmuera saturada acuosa (200 ml). Se secó la fracción orgánica separada sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo =10/1). Se recogió la fracción pura y se evaporó el disolvente a vacío. Se secó el producto a vacío produciendo el correspondiente producto como sólido de color blanco, produciendo 16,6 g de producto intermedio (106).

b) Preparación de		producto intermedio (107)
-------------------	---	---------------------------

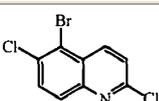
5 Se agitó una mezcla de producto intermedio (106) (0,0112 mol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0,0127 mol), cianuro de trimetilsililo (0,0224 mol) y acetato de sodio (0,0146 mol) en ácido acético (30 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se evaporó el disolvente a vacío. Se añadió agua (50 ml). Se basificó la mezcla con NaOH sólido hasta pH = 10. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con agua (50 ml, tres veces). Se recogió el precipitado y se secó a vacío proporcionando el producto bruto, produciendo 3,0 g de producto intermedio bruto (107).

c) Preparación de		producto intermedio (108)
-------------------	---	---------------------------

10 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (107) (3 g de producto bruto) y metanol saturado con amoníaco (7 N, 20 ml) en THF (100 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno con níquel Raney (10 g) como catalizador en presencia de hidrógeno durante la noche. Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración. Se evaporó el filtrado a vacío proporcionando el producto bruto, produciendo 3,0 g de producto intermedio (108) Bruto.

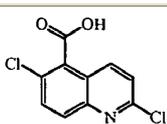
15

Ejemplo A.32

a) Preparación de		producto intermedio (200)
-------------------	---	---------------------------

20 Se añadió gota a gota bromo (5,2 ml, 101 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min. en 2,6-dicloroquinolina (20 g, 101 mmol) y cloruro de aluminio (40 g, 303 mmol) a 120°C. Se agitó la mezcla resultante a 120°C durante 1 hora, se enfrió hasta ta y se añadió lentamente metanol/agua (1:1 v:v, 150 ml). Se eliminó el metanol a presión reducida y se extrajo la suspensión resultante con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (30-100% de DCM en hexanos) proporcionando el producto deseado (23 g, 83%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (dd, J = 8,9, 0,7, 1H), 7,92 (dd, J = 9,0, 0,7, 1H), 7,76 (dd, J = 8,9, 4,2, 1H), 7,49 (d, J = 8,6, 1H).

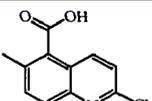
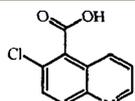
25

a) Preparación de		producto intermedio (201)
-------------------	---	---------------------------

30 A una disolución de producto intermedio (200) (20,0 g, 72,3 mmol) en THF (200 ml) a 0°C se le añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (36,5, 72,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. y se burbujeeó cuidadosamente CO₂ anhidro a través de la mezcla de reacción, que se mantuvo a 0°C, durante 60 min. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron las fases combinadas, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron proporcionando el producto deseado (13 g, 74%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 14,40 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,9, 0,7, 1H), 8,07 (dd, J = 9,0, 0,7, 1H), 7,94 (d, J = 9,0, 1H), 7,74 (d, J = 8,9, 1H).

35

Usando un procedimiento análogo tal como se describe en las etapas a) y b) se preparó el producto intermedio (202) partiendo de 6-metil-2-cloroquinolina y se preparó el producto intermedio (203) partiendo de 6-cloroquinolina.

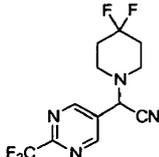
	
---	---

prod. int. (202)	prod. int. (203)
------------------	------------------

Prod. int. (202): $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO) δ 13,84 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,9, 0H), 8,33 (d, J = 8,9, 1H), 7,96 (d, J = 8,7, 1H), 7,75 (d, J = 8,7, 1H), 7,64 (d, J = 8,9, 1H).

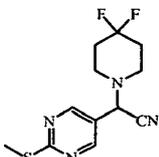
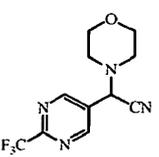
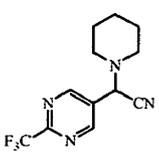
- 5 Prod. int.(203): $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO) δ 14,24 (s, 1H), 9,01 (dd, J = 4,2, 1,5, 1H), 8,24 (dd, J = 7,9, 0,7, 1H), 8,13 (d, J = 9,0, 1H), 7,87 (d, J = 9,0, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 4,2, 1H).

Ejemplo A.33

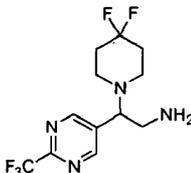
a) Preparación de		producto intermedio (204)
-------------------	---	---------------------------

- 10 A una mezcla de 2-trifluorometil-pirimidin-5-carbaldehído (8,8 g, 0,049 mol), sal de ácido 4,4-difluoropiperidindlorhídrico (8,3 g, 0,052 mol), y acetato de sodio (6,1 g, 0,075 mol) en ácido acético (35 ml) se le añadió trimetilsiliciano (13,6 ml, 0,099 mol). Se dejó la disolución resultante agitar durante 12 h a ta. Se concentró la mezcla resultante, entonces se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta pH 7-8, se repartió
- 15 entre H_2O (100 ml), y CH_2Cl_2 (75 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 75 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Se usó el sólido de color naranja resultante sin purificación (6,9 g, 45%). EM (ESI): masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_4$, 306,1; m/z hallada, 305,1 [M-H]. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,09 (d, J = 7,5, 2H), 5,03 (s, 1H), 2,86 - 2,63 (m, 4H), 2,21-1,97 (m, 4H).

- 20 Usando un procedimiento análogo tal como se describe en las etapas a) se prepararon los productos intermedios (205-207) partiendo de o bien 2-trifluorometil-pirimidin-5-carbaldehído o bien 2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina o morfolina o piperidina respectivamente.

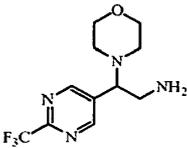
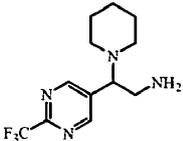
		
prod. int. (205)	prod. int. (206)	prod. int. (207)

- 25 Ejemplo A.34

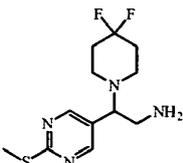
a) Preparación de		producto intermedio (208)
-------------------	---	---------------------------

- 30 Se hidrogenó una mezcla de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-acetoniitrilo (6,0 g, 0,019 mol) y amoniaco 7 N en MeOH (6 ml) en MeOH (60 ml) con níquel Raney como catalizador a ta. Tras la captación de hidrógeno (dos equivalentes), se retiró el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se usó el aceite resultante sin purificación (5,9 g, 98%). EM (ESI): masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_4$, 310,1; m/z hallada, 311,2 [M+H] $^+$. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,94 (d, J = 9,3, 2H), 3,78 (t, J = 6,7, 1H), 3,22 (dd, J = 13,3, 7,2, 1H), 2,99 (dd, J = 13,3, 6,3, 1H), 2,67 - 2,48 (m, 4H), 2,07 - 1,94 (m, 4H).

- 35 Usando un procedimiento análogo tal como se describe en las etapas a) se prepararon los productos intermedios (27) y (28).

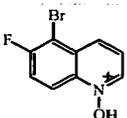
	
prod. int. (28)	prod. int. (27)

Ejemplo A.35

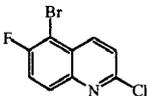
a) Preparación de		producto intermedio (209)
-------------------	---	---------------------------

- 5 A una disolución de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-acetonitrilo (2,6 g, 9,0 mmol) y CH₂Cl₂ (100 ml) a -60°C se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (18 ml, 1 M en CH₂Cl₂) gota a gota. Tras 1 h, se calentó la disolución resultante hasta 0°C a lo largo de 3 h y se extinguió con sal de Rochelle acuosa al 30% (50 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla resultante a ta durante 1 h. Después de ese tiempo, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa (CH₂Cl₂ x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron.
- 10 Se purificó el residuo resultante sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂-MeOH (disolución de NH₃ al 10%) proporcionando un aceite de color naranja (1,2 g, 46%). EM (ESI): masa calculada para C₁₂H₁₈F₂N₄S, 288,1; m/z hallada, 289,1 [M+H]⁺. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,50 (s, 2H), 3,66 (dd, J = 8,4, 6,0, 1H), 3,24 (dd, J = 13,1, 8,4, 1H), 2,93 - 2,84 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 5H), 2,49 - 2,38 (m, 2H), 2,05 - 1,84 (m, 5H).

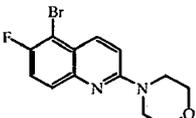
15 Ejemplo A.36

Preparación de		producto intermedio (210)
----------------	---	---------------------------

- a) 5-Bromo-6-fluoro-1-hidroxi-quinolinio. A una disolución con agitación de 5-bromo-6-fluoro-quinolina (1,1 g, 4,87 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió en porciones ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,00 g, 5,839 mmol). Se calentó la mezcla en un baño de aceite a 45°C durante 16 h. Se enfrió la reacción hasta t.a. y se añadió tiosulfato de sodio (10 ml) seguido por hidrogenocarbonato de sodio saturado (30 ml). Se extrajo la mezcla con DCM (3 X 50 ml), se combinó las fases orgánicas, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío produciendo un sólido de color blanco (986 mg, 84%) que se usó sin purificación adicional. EM (electropulverización): masa calculada para C₉H₆BrFNO, 241,96; m/z hallada 243,2, [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (dd, J = 9,6, 5,1, 1H), 8,52 (d, J = 6,1, 1H), 8,06 (dd, J = 8,8, 0,7, 1H), 7,51 (ddd, J = 17,7, 9,7, 6,2, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 6,1, 1H).
- 20
- 25

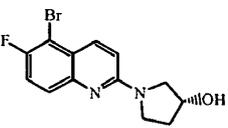
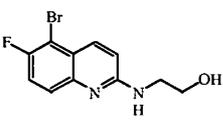
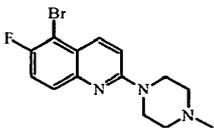
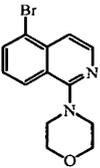
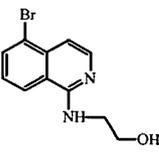
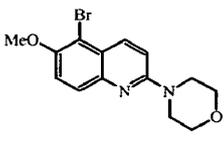
Preparación de		producto intermedio (211)
----------------	---	---------------------------

- b) 5-Bromo-2-cloro-6-fluoro-quinolina. A una disolución con agitación de 5-bromo-6-fluoro-1-hidroxi-quinolinio (1,1 g, 4,53 mmol) en DCM (23 ml) se le añadió oxiclورو de fósforo (0,82 ml, 9,05 mmol). Se calentó la mezcla en un baño de aceite a 45°C durante 4 h, se enfrió hasta t.a. y se evaporó hasta sequedad a vacío. Se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y hidrogenocarbonato de sodio saturado (100 ml). Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos) obteniendo un sólido de color rosa pálido (815 mg, 69%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, J = 8,9, 1H), 8,01 (dd, J = 9,3, 5,0, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 2H).
- 30
- 35

Preparación de		producto intermedio (212)
----------------	---	---------------------------

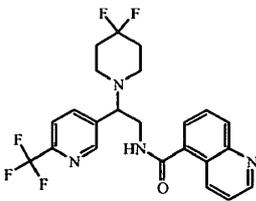
c. **5-Bromo-6-fluoro-2-morfolin-4-il-quinolina**. Se calentó una disolución de 5-bromo-2-cloro-6-fluoro-quinolina (0,20 g, 0,77 mmol) y morfolina (0,27 mg, 3,07 mmol) en NMP (0,8 ml) en un bloque de calentamiento a 120°C en un vial de microondas sellado durante 16 h. Se enfrió la reacción hasta ta y se repartió entre DCM (20 ml) y NH₄Cl acuoso al 10% (10 ml). Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó dando el producto bruto como un aceite de color amarillo (200 mg, 83%) que se usó sin purificación adicional. EM (electropulverización): masa calculada para C₁₃H₁₂BrFN₂O, 310,01, m/z hallada 313,0, [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (dd, J = 9,4, 0,6, 1H), 7,70 - 7,51 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 9,1, 8,4, 1H), 7,01 (dd, J = 23,8, 9,3, 1H), 3,85 (dd, J = 6,0, 3,8, 4H), 3,77 - 3,67 (m, 4H).

Usando un procedimiento análogo tal como se describe en la etapa c) se preparó el producto intermedio (213) partiendo de 5-bromo-2-cloro-6-fluoro-quinolina y 3(R)-hidroxipirrolidina, se preparó el producto intermedio (214) partiendo de 5-bromo-2-cloro-6-fluoro-quinolina y etanolamina, se preparó el producto intermedio (215) partiendo de 5-bromo-2-cloro-6-fluoro-quinolina y N-metilpiperazina, se preparó el producto intermedio (216) partiendo de 5-bromo-1-cloro-isoquinolina y morfolina, se preparó el producto intermedio (217) partiendo de 5-bromo-1-cloro-isoquinolina y etanolamina, y se preparó el producto intermedio (218) partiendo de 5-bromo-2-cloro-6-metoxi-quinolina y morfolina.

		
prod. int. (213)	prod. int. (214)	prod. int. (215)
		
prod. int. (216)	prod. int. (217)	prod. int. (218)

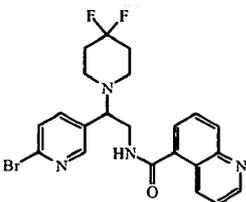
B. Preparación de los compuestos finales

20 Ejemplo B.1

Preparación de		compuesto (1)
----------------	---	---------------

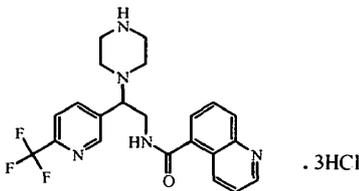
Se agitó una mezcla de producto intermedio (2) (0,0032 mol), ácido 5-quinolincarboxílico (0,0064 mol), N-ciclohexilcarbodiimida, N'-metilpoliestireno (0,013 mol, número de producto del proveedor Novabiochem; 01-64-0211) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT)/1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (0,0032 mol; 400 mg de HOBT en 6 ml de NMP) en DCM (60 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron bicarbonato de (poliestirilmetil)trimetilamonio (0,032 mol, número de producto del proveedor Novabiochem; 01-64-0419) y isocianato de metilo-poliestireno (0,0036 mol, número de producto del proveedor Novabiochem; 01-64-0169) a la mezcla de reacción y entonces se agitaron de nuevo durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción. Se evaporó el disolvente del filtrado. Se recristalizó el residuo en H₂O/CH₃CN. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó (vacío), produciendo 0,630 g de compuesto (1).

Ejemplo B.2

Preparación de		compuesto (2)
----------------	---	---------------

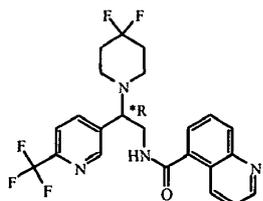
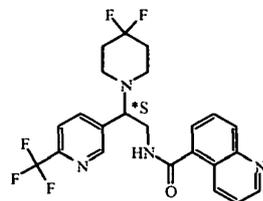
Se agitó una mezcla de producto intermedio (3b) (0,0003 mol), cloruro de 5-quinolincarbonilo, clorhidrato (0,0005 mol) y DIPEA (1 ml) en acetato de etilo (5 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se lavó esta mezcla con una disolución de Na₂CO₃ al 1% (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en CH₃CN, se separó mediante filtración y se secó, produciendo 0,100 g de compuesto (2).

Ejemplo B.3

Preparación de		compuesto (8)
----------------	--	---------------

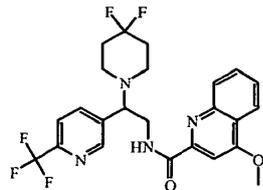
Se añadió HCl 6 N en 2-propanol (0,4 ml) a una disolución de compuesto (9) (0,0005 mol) en 2-propanol (9 ml) y se agitó durante 2 horas a 60°C. Se añadió de nuevo HCl 6 N en 2-propanol y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a 60°C. Se añadió de nuevo HCl 6 N en 2-propanol y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 70°C. Se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo en 2-propanona. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó (vacío), produciendo 0,1717 g de compuesto (8).

Ejemplo B.4

Preparación de		compuesto (10)
y		compuesto (11)

Se separó el compuesto (1) (0,0004 mol) en sus enantiómeros con purificación SFC preparativa. Se llevó a cabo SFC en una columna Chiralpak AD-H (Daicel Chemical Industries Ltd): eluyente CO₂/(MeOH que contenía 2-propilamina al 0,2%) 50/50 (isocrático); velocidad de flujo 50 ml/min.; temperatura del calentador de columna de 40°C; presión de boquilla de 100 bares. Se recogieron dos grupos de fracción de producto y se evaporó su disolvente. Se suspendió cada residuo en agua y se separó mediante filtración el precipitado resultante y se secó, produciendo 0,062 g de compuesto (10) (R o S) y 0,057 g de compuesto (11) (R o S).

Ejemplo B.5

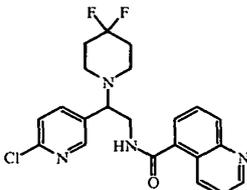
Preparación de		compuesto (12)
----------------	---	----------------

Se disolvió el producto intermedio (2) (0,0002 mol) en DMF (3 ml). Se añadió 1-hidroxil-1H-benzotriazol (0,022g). Se añadió una disolución de ácido 4-metoxi-2-quinolincarbónico (0,0003 mol) en DMF (1 ml). Se añadió N-ciclohexilcarbodiimida, N'-metil-poliestireno (0,00064 mol, número de producto del proveedor Novabiochem; 01-64-0211). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron bicarbonato de (poliestirilmetil)trimetilamonio (0,0016 mol, número de producto del proveedor Novabiochem; 01-64-0419) y isocianato de metilo-poliestireno (0,0002 mol, número de producto del proveedor Novabiochem; 01-64-0169). Se

5 agitó la mezcla de reacción resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se retiraron mediante filtración el eliminador y la resina y se evaporó el disolvente del filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (base de sílice desactivada "Base Deactivated Silica") 8 µm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con una disolución tampón y disolventes orgánicos. Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a tratamiento final, produciendo compuesto (12).

10 Usando un procedimiento análogo pero sustituyendo el ácido 4-metoxi-2-quinolincarboxílico con ácido 3-quinolincarboxílico, ácido 2-quinolincarboxílico, ácido 5-isoquinolincarboxílico, ácido 2-propil-4-quinolin-carboxílico, ácido 6-quinolincarboxílico y ácido 3-etil-2-metil-6-quinolin-carboxílico respectivamente se produjo los compuestos (13), (14), (16), (18), (19) y (24).

Ejemplo B.6

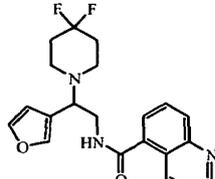
Preparación de		compuesto (7)
----------------	---	---------------

15 Se añadió dicloruro de oxalilo (0,002 mol) a una suspensión de ácido 5-quinolincarboxílico (0,001 mol) en DCM (10 ml). Se añadió DMF (pequeña gota), y se agitó la mezcla durante 16 horas. Se eliminó el disolvente. Se disolvió el residuo en DCM (10 ml), y se añadió el producto intermedio (9) (0,001 mol) y trietilamina en rápida sucesión a 0°C. Se continuó con agitación durante 4 horas, dejando la temperatura aumentar hasta 20°C. Se añadió HCl (0,001 M, 10 ml), y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con Na₂CO₃ (ac.) (saturada al 50%), agua y salmuera. Se eliminó el disolvente, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/CH₃OH 100-97,5%). Se recogieron las fracciones puras y se eliminó el disolvente. Se trituró el residuo con DIPE, y entonces se secó a 60°C a un horno de vacío, produciendo 0,26 g de compuesto (7).

20

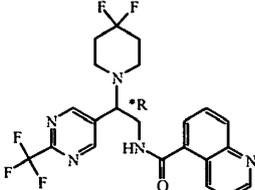
Ejemplo B.7

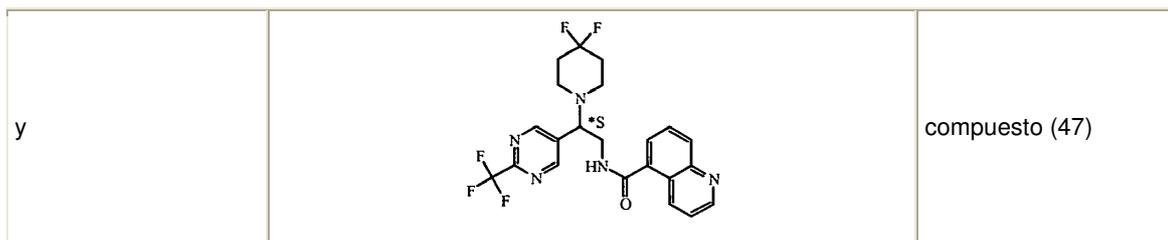
25

Preparación de		compuesto (15)
----------------	---	----------------

30 Se añadieron 1-hidroxi-1H-benzotriazol (0,180 g) y N'-(etilcarbonimidoil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, monohidrato (0,120 g) a una mezcla de producto intermedio (11) (0,00087 mol) y ácido 5-quinolincarboxílico (0,00087 mol) en DCM (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche, se lavó con una disolución de NaOH acuosa al 10% y se secó con Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente, produciendo 0,120 g de compuesto (15).

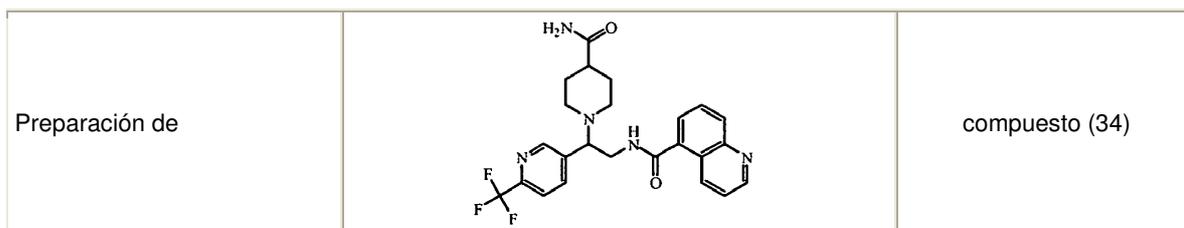
Ejemplo B.8

Preparación de		compuesto (46)
----------------	---	----------------



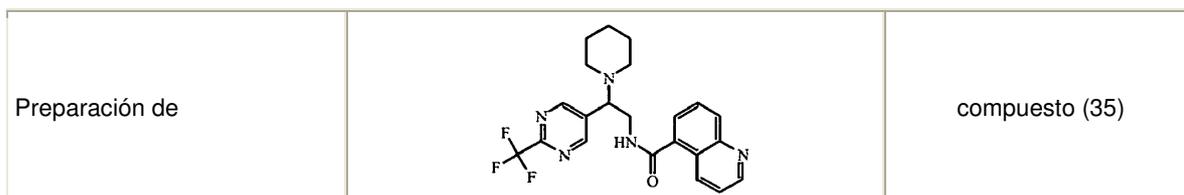
Se agitaron el producto intermedio (25) (0,0075 mol), ácido 5-quinolincarboxílico (0,0075 mol), (1-)-3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis-(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazolío (1:1) (0,008 mol), DIPEA (3,3 ml) y DMF (75 ml) durante 16 horas en un recipiente cerrado. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (150 ml) y acetonitrilo (10 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró el precipitado y se secó a vacío. Se purificó una parte (2,85 g) del residuo (3,383 g, 97%) en sus enantiómeros mediante SFC preparativa. Se llevó a cabo SFC en una columna Chiralpak AD-H (30 x 250 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd): eluyente CO₂/(MeOH que contenía 2-propilamina al 0,2%) 60/40; velocidad de flujo 50 ml/min.; temperatura del calentador de columna de 40°C; presión de boquilla de 100 bares; carga: 76 mg / 4 ml. Se obtuvieron dos picos y se recogieron. Se evaporaron las primeras fracciones combinadas y se cristalizó el residuo en isopropil éter/acetonitrilo 10/1. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó a vacío, produciendo 1,099 g de compuesto (46). Se evaporaron las segundas fracciones combinadas y se cristalizó el residuo en isopropil éter/acetonitrilo 10/1. Se filtró el precipitado y se secó a vacío, produciendo 1,082 g de compuesto (47).

15 Ejemplo B.9



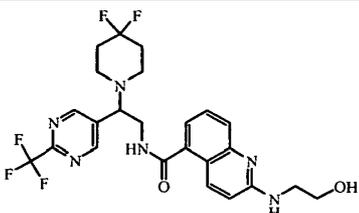
Se añadieron 1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinío, (1-)-3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-hexafluorofosfato (0,001422 mol) a una mezcla de producto intermedio (26) (0,000948 mol) y ácido 5-quinolincarboxílico (0,001138 mol) y DIPEA (0,001422 mol) en DMF (10 ml), a 0°C bajo flujo de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción y se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente, durante la noche. Se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, produciendo 0,180 g de compuesto (34).

25 Ejemplo B.10



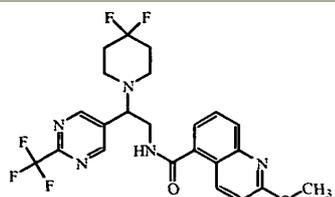
Se agitó una mezcla de producto intermedio (27) (0,0026 mol), ácido 5-quinolincarboxílico (0,0026 mol), N-(etilcarbonimidóil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, monohidrato (0,0038 mol), piridina (0,0077 mol) y DCM (50 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y K₂CO₃ (1 g). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo en columna de sílice ultrarrápida Biotage, eluyente: DCM/MeOH, gradiente de 100/0 a 95/5, se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Se cristalizó el residuo en DIPE, produciendo 0,773 g de compuesto (35).

35 Ejemplo B.11

Preparación de		compuesto (39)
----------------	---	----------------

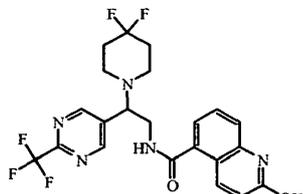
- 5 Se agitaron el compuesto (38) (0,0001 mol) y 2-amino-etanol (1 ml) durante la noche a 80°C. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se evaporaron las fases orgánicas combinadas y se purificaron sobre una columna ultrarrápida desechable de fase normal con DCM/MeOH 95/5. Se evaporaron las correspondientes fracciones y se secó el residuo a vacío, produciendo 0,026 g de compuesto (39).

Ejemplo B.12

Preparación de		compuesto (41)
----------------	---	----------------

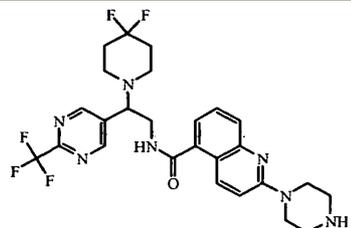
- 10 Se agitaron el compuesto (38) (0,0002 mol) y MeOH (p.a., 2 ml) a temperatura ambiente y se añadió NaOCH₃ al 30% en MeOH (0,1 ml). Se dejó la mezcla de reacción agitar durante 20 horas a 60°C, seguido por una evaporación. Se purificó el residuo en una columna ultrarrápida desechable de fase normal con DCM/MeOH 98/2 como eluyente. Se evaporaron las correspondientes fracciones, produciendo 0,081 g de compuesto (41).

15 Ejemplo B.13

Preparación de		compuesto (77)
----------------	---	----------------

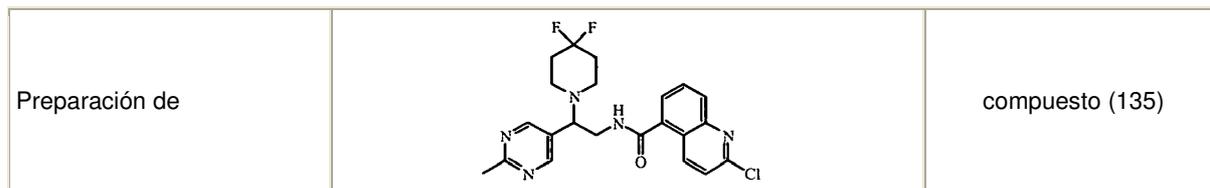
- 20 Se agitaron el compuesto (38) (0,0004 mol), HCl (1 M, 1 ml) y ácido acético (1 ml) a 60°C durante 48 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y acetonitrilo. Se filtró el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,144 g de compuesto (77).

Ejemplo B.14

Preparación de		compuesto (78)
----------------	--	----------------

- 25 Se agitaron el compuesto (74) (0,0006 mol) y DCM (6 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una mezcla de CF₃COOH (2 ml) en DCM (2 ml). Se dejó la mezcla de reacción agitar durante 16 horas. Se evaporó la mezcla y se disolvió el residuo en agua. Se alcalinizó esta disolución con K₂CO₃ y se extrajo dos veces con DCM. Se secó la fase orgánica combinada con MgSO₄, se filtro y se evaporó. Se purificó el residuo sobre una columna ultrarrápida desechable de fase normal con DCM/MeOH-amoniaco de 98/2 a 95/5. Se evaporaron las correspondientes fracciones y se trituraron en isopropil éter. Se filtró el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,305 g de compuesto (78).
- 30

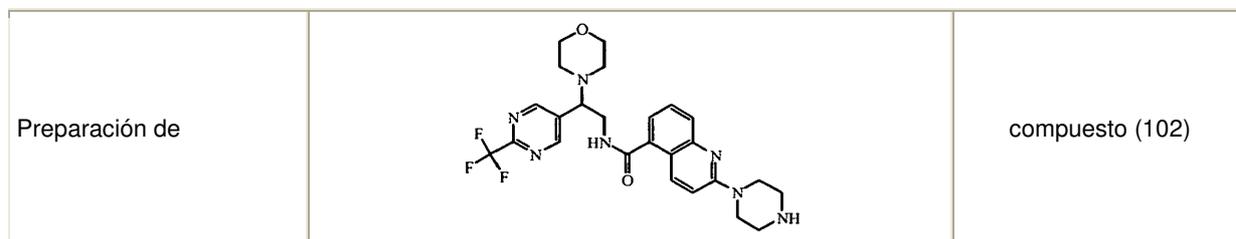
Ejemplo B.15



5 Se agitaron el producto intermedio (39) (0,0053 mol), producto intermedio (30) (0,0053 mol), (1-)-3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetil-amino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (1:1) (HATU) (0,0053 mol), DIPEA (0,016 mol) y DMF 60 ml durante 20 horas en un recipiente cerrado. Se evaporó la mezcla, se disolvió en DCM y se lavó con disolución de carbonato de sodio saturada y con agua. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. Se cristalizó el residuo en DIPE con acetonitrilo al 20%. Se evaporó el filtrado, produciendo 1,5 g de compuesto (135).

10

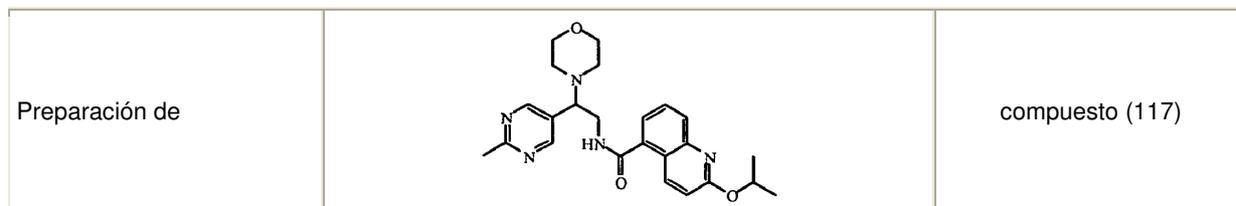
Ejemplo B.16



15 Se agitaron el compuesto (37) (0,001 mol) y piperazina (0,01 mol) en 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) durante 2 horas a $115^\circ C$. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo en diisopropil éter y un poco de 2-propanol, se separó el sólido mediante filtración, se lavó y se secó a vacío, produciendo 0,12 g de compuesto (102).

Ejemplo B.17

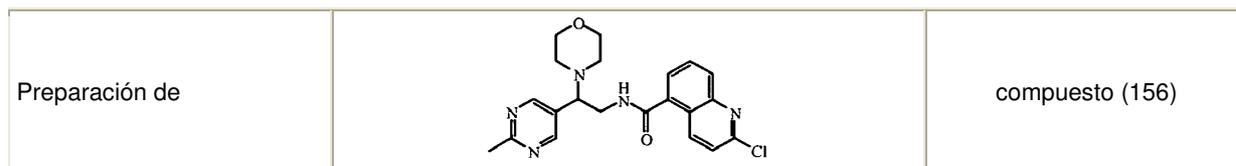
20



25 Se agitó una mezcla de hidruro de sodio (0,0146 mol) y 2-propanol (10 ml) durante 15 minutos. Entonces se añadió una mezcla de compuesto (156) (0,00146 mol) en 2-propanol (5 ml) y se agitó esta mezcla y se sometió a reflujo a $140^\circ C$ durante 30 minutos, en un horno de microondas. Se separó el precipitado mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (eluyente: CH_3CN/H_2O de 75/25 a CH_3CN/H_2O 55/45 con CF_3COOH al 0,1%). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, produciendo 0,17 g de compuesto (117).

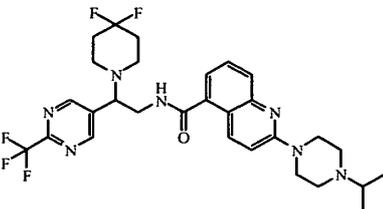
Ejemplo B.18

30



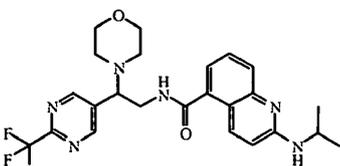
35 Se suspendió el producto intermedio (56) (0,014 mol) en DCM (c.s., anhidro). Se añadió una disolución de producto intermedio (55) (0,011 mol) y trietilamina (0,023 mol) en DCM a la suspensión, se agitó a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: CH_3CN/H_2O desde 25/75 hasta 55/45 + CF_3COOH al 0,1%). Se recogieron las fracciones del producto y entonces se secaron mediante liofilización, produciendo 4,0 g (88%) de compuesto (156).

Ejemplo B.19

Preparación de		compuesto (134)
----------------	--	-----------------

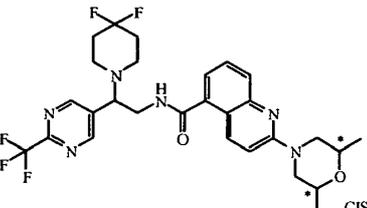
- 5 Se agitaron el compuesto 164 (0,5 mmol), isopropilpiperazina (1 mmol) y dimetilsulfóxido (1 ml) a 100°C durante 6 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con 10 ml de agua y se disolvió adicionalmente a reflujo con adición de metanol (aproximadamente 5 ml). Se agitó la disolución durante la noche, se filtró el precipitado y se secó a vacío, produciendo 218 mg de compuesto (134).

10 Ejemplo B.20

Preparación de		compuesto (168)
----------------	---	-----------------

- 15 Se agitó una mezcla de compuesto 37 (0,644 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,022 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,033 mmol) y terc-butóxido de sodio (2,0812 mmol) en 2-propanamina (5 ml) a 80°C durante la noche. Se filtró la mezcla y se concentró dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (C18, eluyente: CH₃CN /agua desde 22 / 78 hasta 42 / 58 con CF₃COOH al 0,1%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente orgánico. Se obtuvo el producto mediante liofilización, produciendo 0,08 g de compuesto (168).

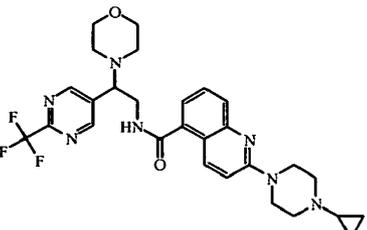
20 Ejemplo B.21

Preparación de		compuesto (140)
----------------	--	-----------------

- 25 Se agitaron el compuesto 164 (0,5 mmol), cis-2,6-dimetilmorfolina (2 mmol) y 2-metoxietanol (2 ml) a 80°C durante 16 horas. Se evaporó la mezcla y se purificó 300 mg de residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (base de sílice desactivada "Base Deactivated Silica") 8 µm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 fases móviles. Fase A: una disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua; fase B: CH₃CN. Se recogieron las correspondientes fracciones y se evaporaron. Se cristalizó el residuo en isopropil éter con CH₃CN al 5%. Se recogieron los cristales mediante filtración y se secaron a vacío, produciendo 120 mg de compuesto (140).

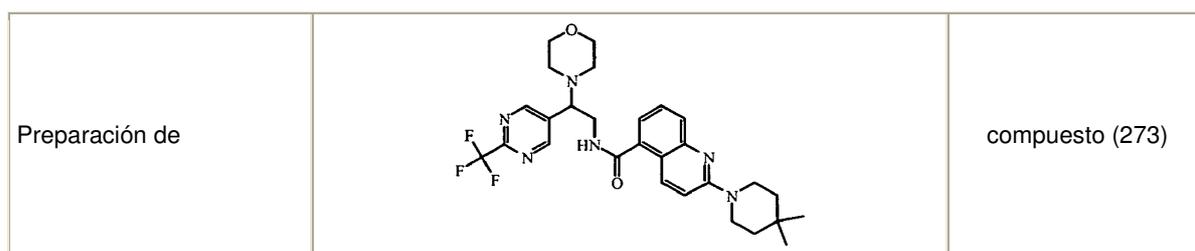
30

Ejemplo B.22

Preparación de		compuesto (173)
----------------	--	-----------------

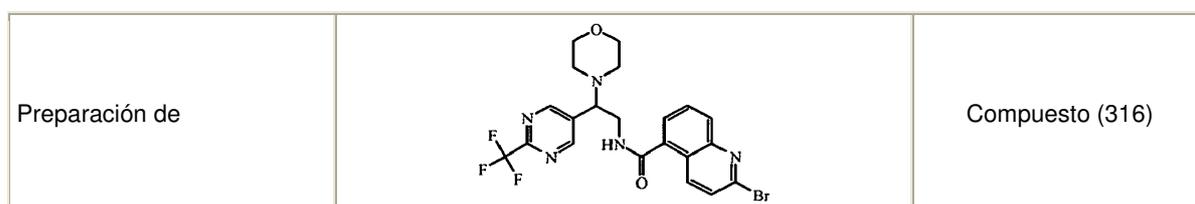
- 5 Se agitó una mezcla de compuesto (37), 1-ciclopropil-piperazina (0,0027 mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,054 mmol), 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenil-fosfina (0,081 mmol) y 2-metil-propanol, sal de sodio (1:1) (0,00162 mol) en THF (5 ml) a 80°C durante 40 minutos con microondas. Se filtró la mezcla y se concentró dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (C18, eluyente: CH₃CN / agua desde 8 / 92 hasta 38 / 62 con CF₃COOH al 0,1%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente orgánico. Se basificó la mezcla acuosa con NaHCO₃ sólido hasta pH = 8. Se extrajo la mezcla acuosa con DCM (40 ml) dos veces. Se lavó las fases orgánicas combinadas con agua desionizada (20 ml). Se secó la fracción orgánica separada sobre sodio sulfato, se separó el sólido mediante filtración y se evaporó el disolvente. Se obtuvo el producto mediante liofilización, produciendo 0,04 g de compuesto (173).

Ejemplo B.23



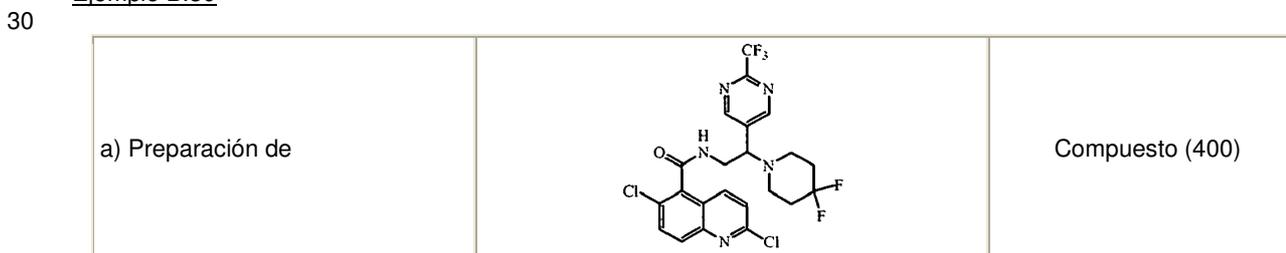
- 15 Se agitó una mezcla de compuesto (316) (0,19 mmol) y 4,4-dimetil-piperidina (0,98 mmol) a 60°C durante 3 días. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (columna de fase inversa, eluyente: CH₃CN / agua desde 10 / 90 hasta 40 / 60 con CF₃COOH al 0,1%). Se recogieron las fracciones puras y se obtuvo el producto mediante liofilización, 25,77 mg de compuesto (273).

20 Ejemplo B.24



- 25 Se agitó una mezcla de compuesto (37) (0,0043 mol) y tribromuro fosfórico (0,0209 mol) a 100°C durante 5 horas. Se añadió agua helada en la mezcla de reacción con agitación. Se acidificó la disolución acuosa mediante NaHCO₃ hasta pH = 10. Se extrajo la disolución acuosa mediante DCM (300 ml, tres veces). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se separaron mediante filtración. Se concentró el disolvente a vacío proporcionando el producto, produciendo 2 g de compuesto (316).

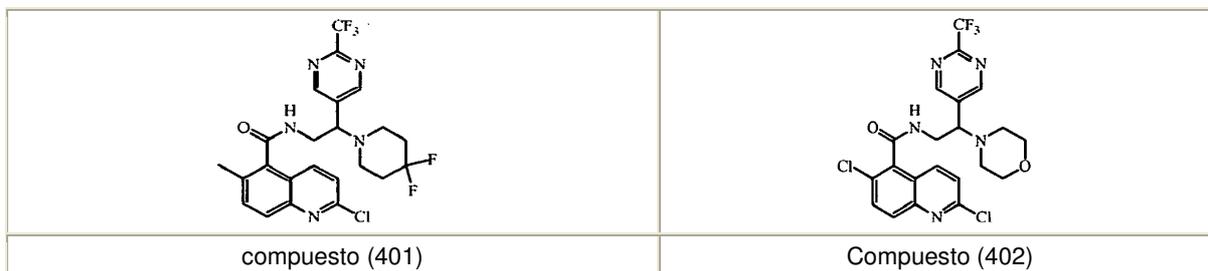
Ejemplo B.30



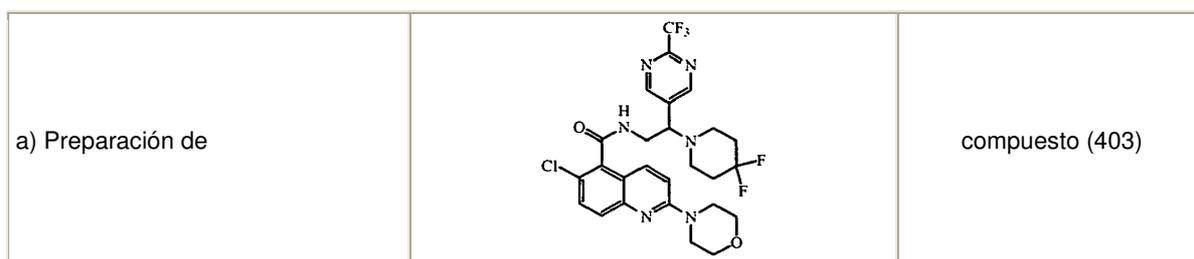
- 35 Al producto intermedio (201) (2,4 g, 9,9 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (4,4 g, 9,9 mmol) en DCM (15 ml), a 0°C se le añadió trietilamina (5,5 ml, 39 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 20 min. Se añadió el producto intermedio 25 (3,1 g, 9,9 mmol) y se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta ta y se agitó durante 12 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con DCM. Se combinaron las fases combinadas, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en hexano) proporcionando el producto deseado (4,5 g, 85%).

- 40 Usando un procedimiento análogo tal como se describe en el ejemplo B.30 se preparó el compuesto (401) partiendo de producto intermedio (202) y se preparó el compuesto (402) partiendo de producto intermedio 201 y producto intermedio (23). Adicionalmente un experto en la técnica reconocerá que los compuestos análogos al compuesto

400 pueden prepararse mediante el acoplamiento de cualquier carboxilato de quinolina o isoquinolina disponible comercialmente, con los productos intermedios de amina apropiados enumerados anteriormente en los ejemplos A1-A43 proporcionando los productos finales de fórmula (I).

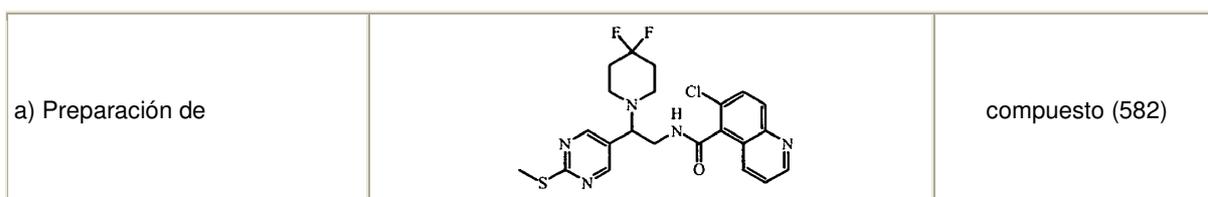


5

Ejemplo B.31

10 Al compuesto (402) (75 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,56 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió morfolina (25 mg, 0,28 mmol). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 120°C durante 14 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se purificó mediante HPLC (C18, eluyente: CH₃CN/agua desde 10/90 hasta 100/0 con CF₃COOH al 0,1%) proporcionando el producto deseado (70 mg, 71 %). Un experto en la técnica se dará cuenta que determinados ejemplos en los que el nucleófilo de amina contiene una funcionalidad nucleófila adicional requerirá el uso de un grupo protector tal como un grupo Boc. En estos casos puede requerirse una etapa de desprotección para revelar el compuesto final.

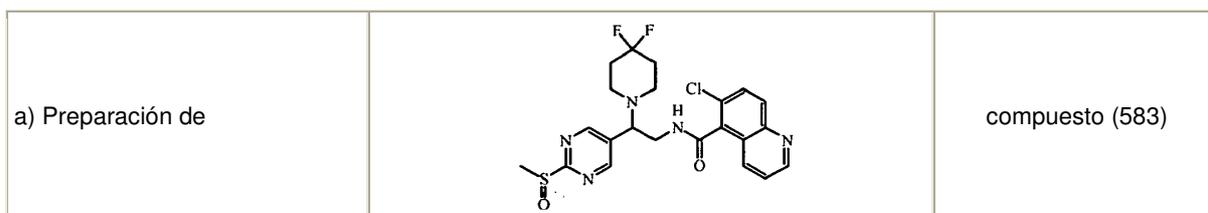
15

Ejemplo B.32

20 Se preparó el compuesto 582, [2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 6-cloro-quinolin-5-carboxílico análogo al ejemplo B.30 acoplando ácido 6-cloro-quinolin-5-carboxílico y 2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-etilamina.

Ejemplo B.33

25

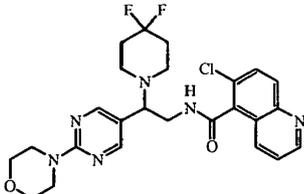


30

A una disolución de [2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido 6-cloro-quinolin-5-carboxílico (400 mg, 0,8 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y DMF (2 ml) se le añadió disolución 1 M de ácido metanosulfónico en CH₂Cl₂ (1,6 ml, 1,6 mmol) a ta. Se enfrió la disolución resultante hasta -20°C y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (máximo del 77% en H₂O) (192 mg, 1,1 mmol) en una única parte. Tras 1 h, se dejó la disolución calentar hasta ta a lo largo de 3 h. Se repartió la mezcla de reacción entre bicarbonato de sodio saturado acuoso (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas

(MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo directamente mediante gel de sílice CH₂Cl₂-MeOH proporcionando un sólido de color blanco (150 mg, 36%). EM (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₂ClF₂N₅O₂S, 493,1; m/z hallada, 494,1 [M+H]⁺. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 9,08 (s, 2H), 9,01 (dd, J = 4,6, 1,6, 1H), 8,42 - 8,31 (m, 1H), 8,12 (dd, J = 9,1, 0,7, 1H), 7,88 (d, J = 9,1, 1H), 7,77 (dd, J = 8,6, 4,6, 1H), 4,35 (t, J = 7,0, 1H), 4,22 (dd, J = 13,8, 6,4, 1H), 4,11 (dd, J = 13,6, 8,0, 1H), 2,99 (s, J = 1,4, 3H), 2,94 - 2,78 (m, 4H), 2,09 (ddd, J = 20,9, 13,2, 6,7, 4H).

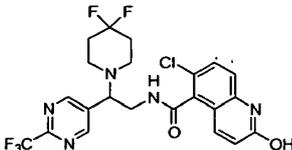
Ejemplo B.34

Preparación de		compuesto (584)
----------------	---	-----------------

10 A una disolución de [2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metanosulfinil-pirimidin-5-il)-etil]-amida de ácido 6-cloro-quinolin-5-carboxílico (20 mg, 0,04 mmol) y CH₃CN (1 ml) se le añadió trietilamina (0,01 ml, 0,08 mmol) seguido por morfolina (7 mg, 0,08 mmol) en un tubo sellado. Se calentó el recipiente de reacción hasta 90°C. Tras 12 h, se enfrió la disolución resultante y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa proporcionando un sólido de color blanco (17 mg, 66%). EM (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₇ClF₂N₆O₂, 516,1; m/z hallada, 517,2 [M+H]⁺. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,97 (dd, J = 4,5, 1,6, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,13 - 8,07 (m, 2H), 7,83 (d, J = 9,1, 1H), 7,65 (dd, J = 8,6, 4,5, 1H), 4,70 (dd, J = 10,4, 5,4, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 2H), 3,89 - 3,84 (m, 4H), 3,76 - 3,72 (m, 4H), 3,56 - 3,40 (m, 4H), 2,44 - 2,34 (m, 4H).

Ejemplo B.35

20

Preparación de		compuesto (593)
----------------	---	-----------------

25 A una disolución de ácido [2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida de 2,6-dicloro-quinolin-5-carboxílico (100 mg, 0,2 mmol) y HCl 4 N en dioxano (3 ml) se le añadió agua (7 µl). Se calentó la mezcla resultante hasta 90°C. Tras 12 h, se concentró la mezcla resultante y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa proporcionando el compuesto del título como un sólido incoloro (56 mg, 58%). EM (ESI): masa calculada para C₂₂H₁₉ClF₅N₅O₂, 515,1; m/z hallada, 516,2 [M+H]⁺. ¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 11,96 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,79 (t, J = 5,8, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,9, 1H), 6,53 (d, J = 9,8, 1H), 4,25 - 4,22 (m, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 2H), 2,75 - 2,54 (m, 4H), 2,06 - 1,93 (m, 4H).

Ejemplo B.36

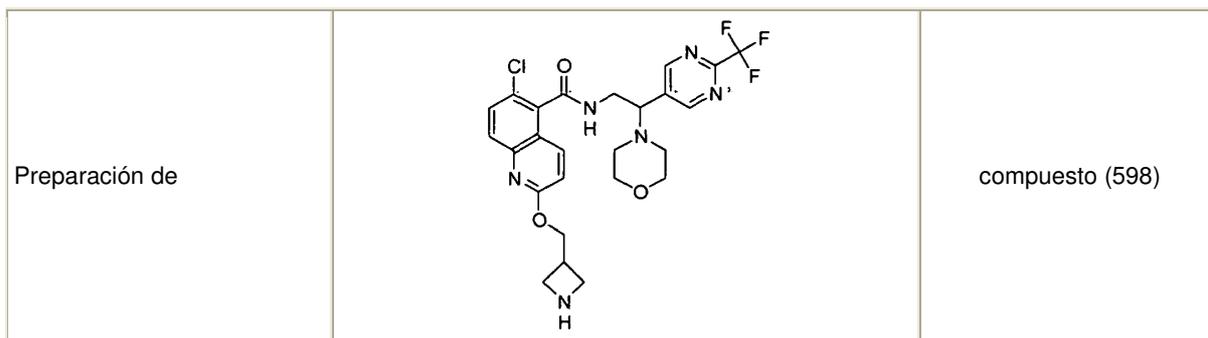
30

Preparación de		compuesto (596)
----------------	---	-----------------

35 Se calentó una disolución de [2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-etil]-amida de ácido 2,6-dicloro-quinolin-5-carboxílico (100 mg, 0,2 mmol) y amoniaco 7 N en MeOH hasta 100°C. Tras 60 h, se enfrió la mezcla resultante, se concentró y se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa preparativa proporcionando el compuesto del título como un sólido incoloro (13 mg, 13%). EM (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₀ClF₅N₆O, 514,1; m/z hallada, 516,2 [M+H]⁺. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,90 (s, 2H), 7,95 (d, J = 9,3, 1H), 7,89 (d, J = 9,2, 1H), 7,68 (d, J = 9,0, 1H), 6,82 (d, J = 9,5, 1H), 6,55 - 6,47 (m, 1H), 4,08 (d, J = 3,7, 3H), 2,70 (d, J = 23,7, 4H), 2,07 (d, J = 2,3, 4H).

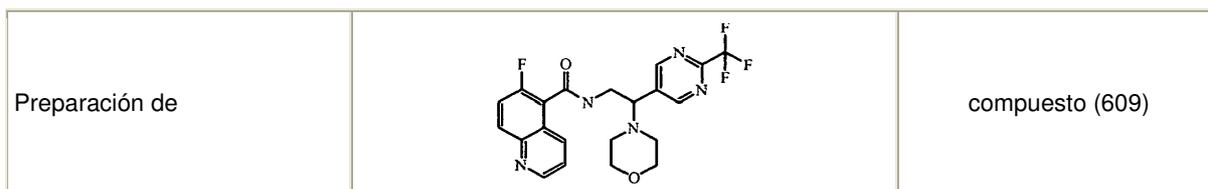
40

Ejemplo B.37



A una mezcla de hidruro de sodio (0,88 mmol) y THF (0,8 ml) se le añadió 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de t-butilo (0,8 mmol), y se dejó la mezcla de reacción agitar durante 15 min. seguido por la adición del compuesto 402 (0,8 mmol). Se selló la mezcla y se calentó hasta 120°C en un bloque de calentamiento durante 12 horas. Tras completar el consumo del material de partida, se vertió la mezcla de reacción sobre salmuera (100 ml) y se extrajo tres veces con DCM (75 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. Se disolvió el residuo resultante en ácido fórmico (1 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (1 ml). Se dejó esta mezcla agitar durante 3 horas, hasta que se observó la eliminación de Boc completa. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó mediante HPLC (eluyente: de CH₃CN/H₂O 10/95 a CH₃CN/H₂O 95/5 con CF₃COOH al 0,1%). Se recogieron las fracciones del producto y se eliminó el disolvente mediante liofilización produciendo 0,009 g de compuesto como la sal de trifluoroacetato. En los ejemplos posteriores algunos alcoholes no tendrán una funcionalidad amina que requiere la protección Boc. En estos casos se delecta la etapa de desprotección Boc ácido.

15 Ejemplo B.38

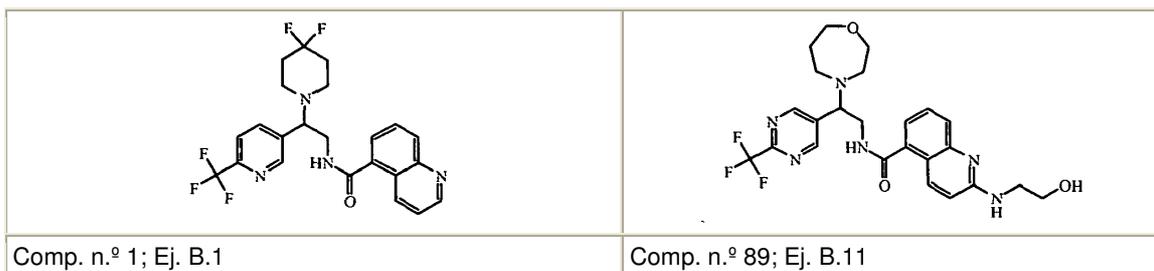


[2-Morfolín-4-il-2-(2-trifluorometil-pirimidín-5-il)-etil]-amida de ácido 6-fluoro-quinolín-5-carboxílico

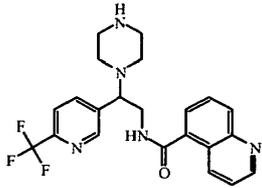
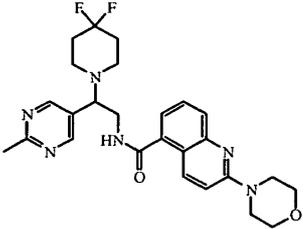
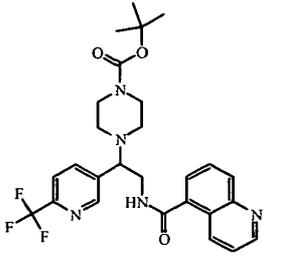
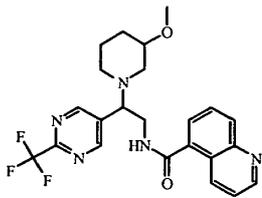
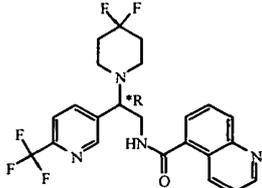
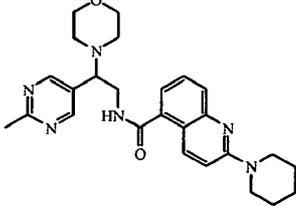
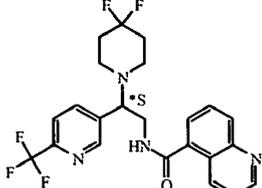
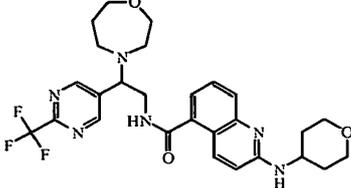
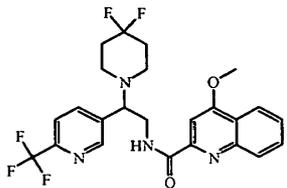
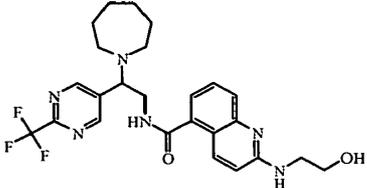
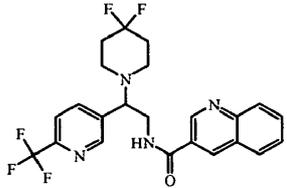
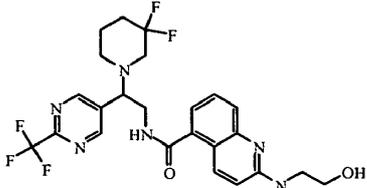
A una disolución de producto intermedio (28) (0,17 g, 0,62 mmol) en THF (0,9 ml), en un vial de microondas de 5 ml que contenía un agitador magnético, se añadió posteriormente 5-bromo-6-fluoro-quinolina (0,10 g, 0,44 mmol), 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (0,05 g, 0,30 mmol), trans-di-*u*-acetobis[2-(di-*o*-tolil-fosfina)-bencil]di-paladio (II) (0,005 g, 0,005 mmol), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (0,004 g, 0,02 mmol) y molibdeno-hexacarbonilo (0,12 mg, 0,44 mmol). Se selló el vial y se calentó hasta 150°C en un reactor de microondas. Se diluyó la mezcla resultante con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró a través de Celite y se evaporó a vacío y se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (eluyente: de CH₃CN/H₂O 10/95 a CH₃CN/H₂O 95/5 con CF₃COOH al 0,1%). Se recogieron las fracciones del producto y se eliminó el disolvente mediante liofilización (0,05 mg, 25%) dando el compuesto del título como la sal de trifluoroacetato.

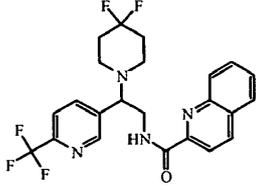
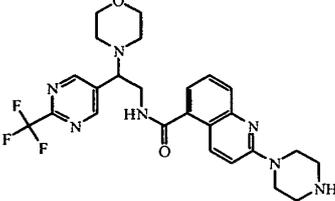
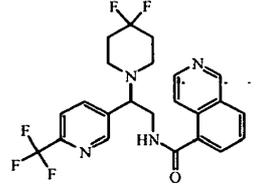
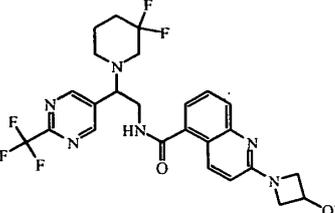
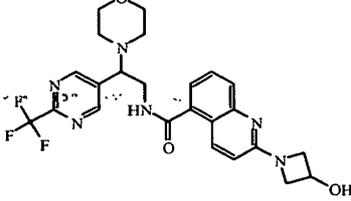
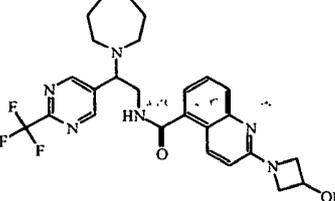
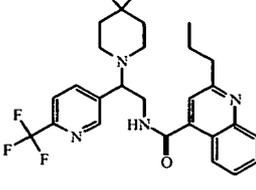
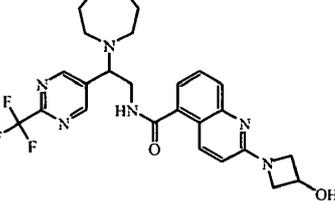
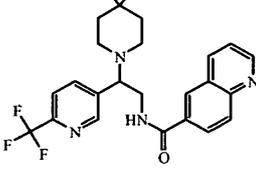
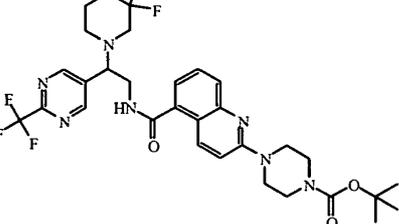
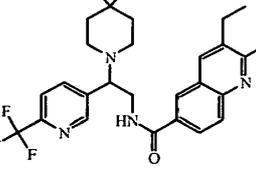
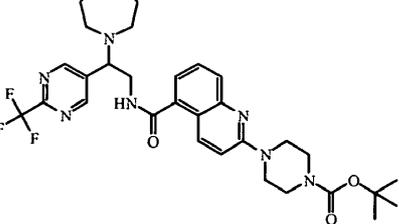
30 Las tablas F-1, F-2, F-3 y F-4 enumeran los compuestos que se prepararon según uno de los ejemplos anteriores.

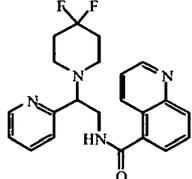
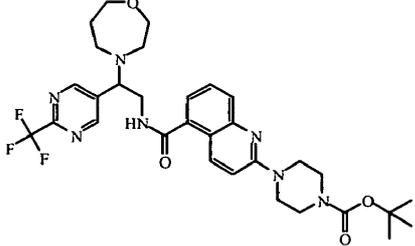
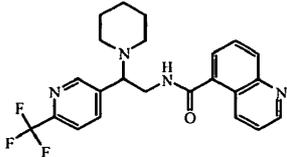
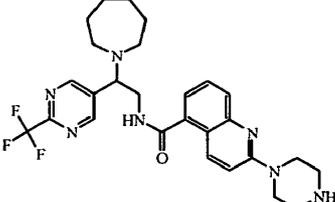
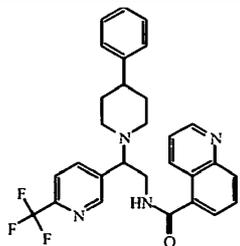
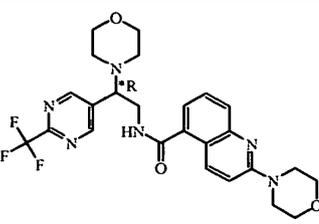
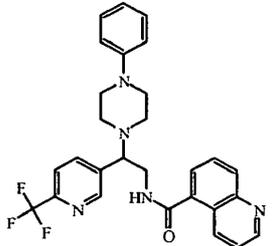
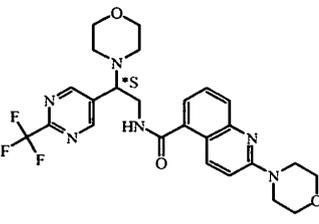
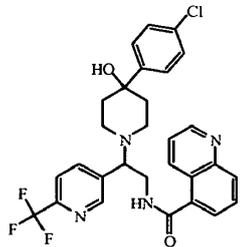
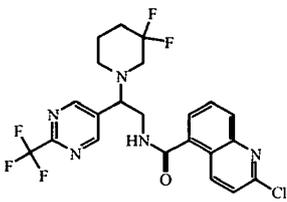
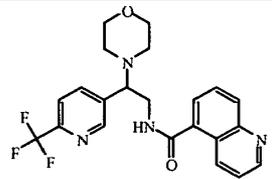
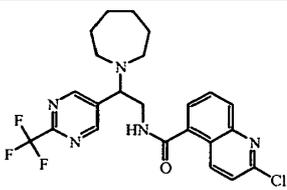
Tabla F-1

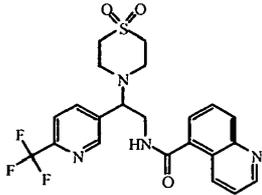
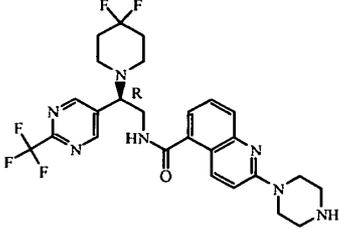
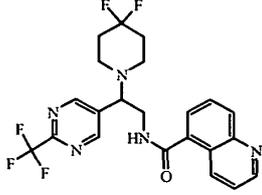
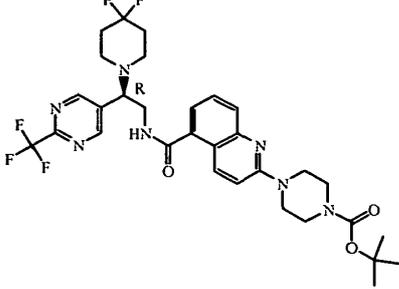
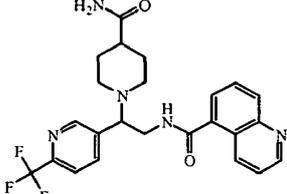
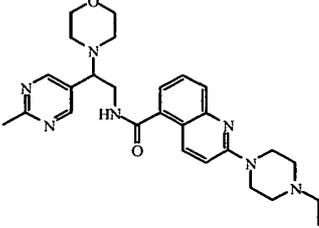
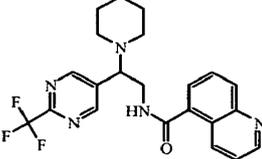
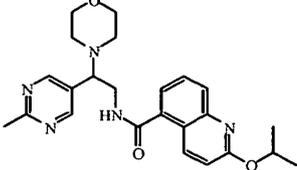
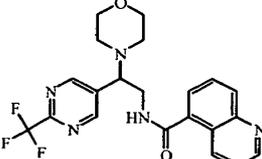
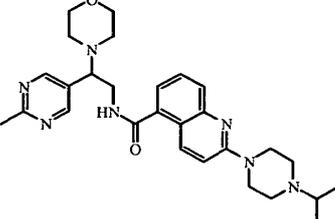
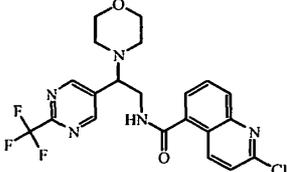
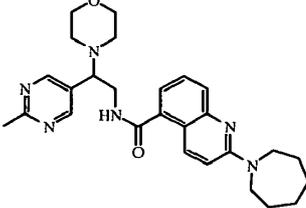


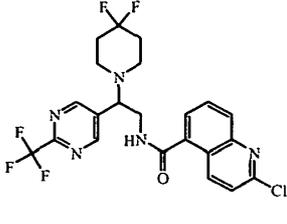
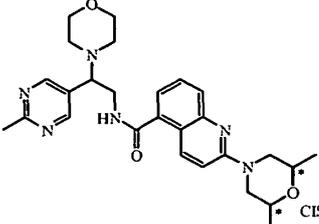
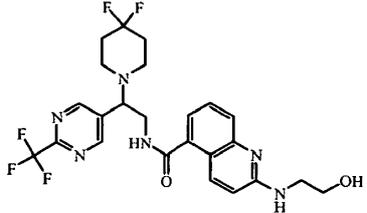
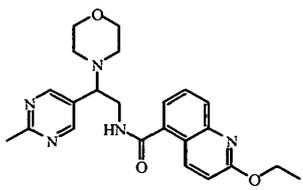
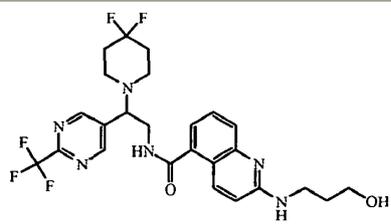
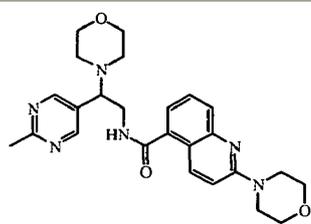
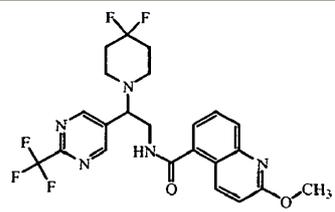
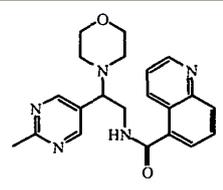
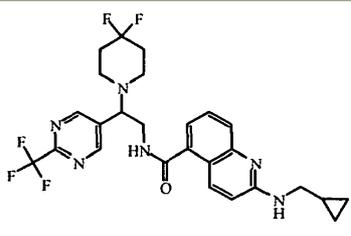
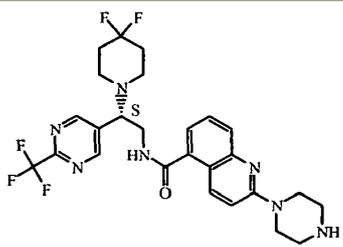
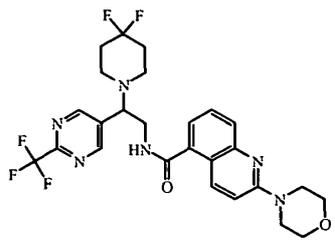
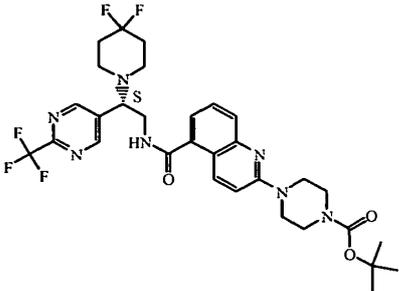
Comp. n.º 2; Ej. B.2	Comp. n.º 90; Ej. B.11
Comp. n.º 3; Ej. B.2	Comp. n.º 91; Ej. B.11
Comp. n.º 4; Ej. B.1	Comp. n.º 92; Ej. B.11
Comp. n.º 5; Ej. B.2	Comp. n.º 93; Ej. B.9
Comp. n.º 6; Ej. B.2	Comp. n.º 94; Ej. B.11
Comp. n.º 7; Ej. B.6	Comp. n.º 95; Ej. B.11

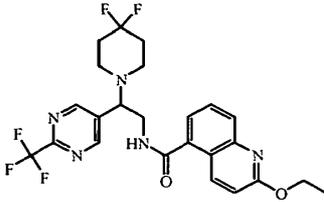
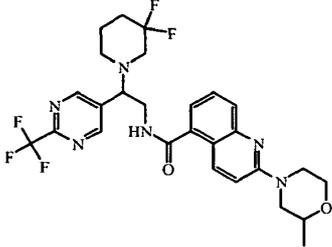
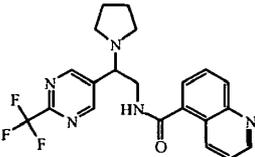
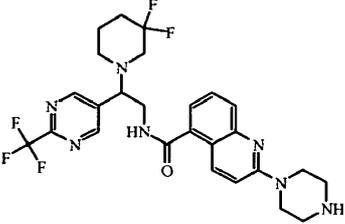
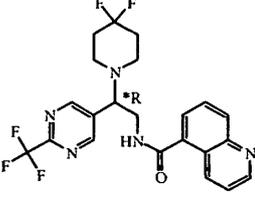
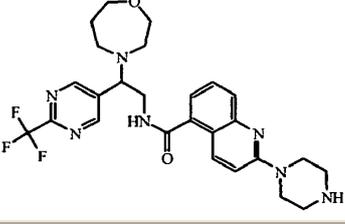
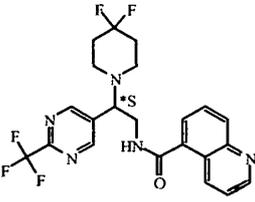
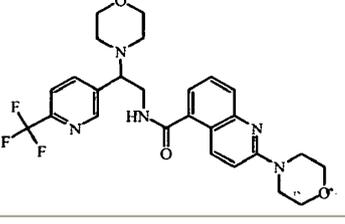
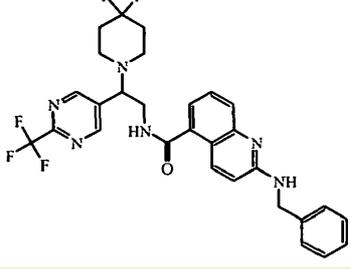
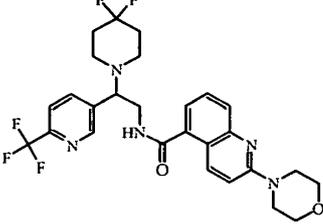
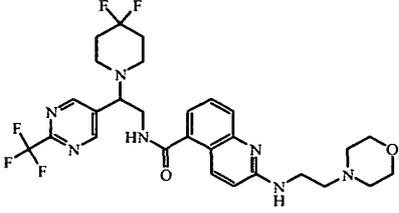
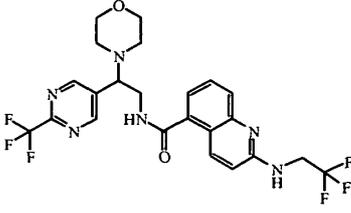
	
<p>Comp. n.º 8; Ej. B.3; .3HCl</p>	<p>Comp. n.º 96; Ej. B.11</p>
	
<p>Comp. n.º 9; Ej. B.1</p>	<p>Comp. n.º 97; Ej. B.2</p>
	
<p>Comp. n.º 10 Ej. B.4</p>	<p>Comp. n.º 98; Ej. B.11</p>
	
<p>Comp. n.º 11; Ej. B.4</p>	<p>Comp. n.º 99; Ej. B.11</p>
	
<p>Comp. n.º 12; Ej. B.5</p>	<p>Comp. n.º 100; Ej. B.11</p>
	
<p>Comp. n.º 13; Ej. B.5</p>	<p>Comp. n.º 101; Ej. B.11</p>

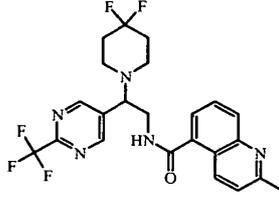
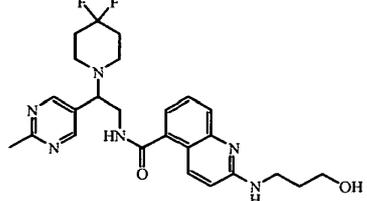
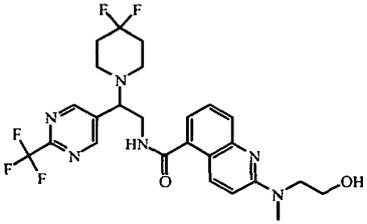
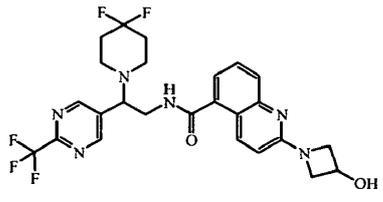
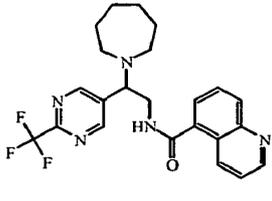
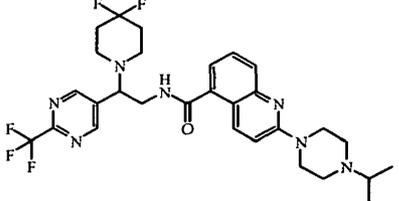
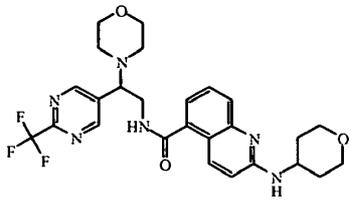
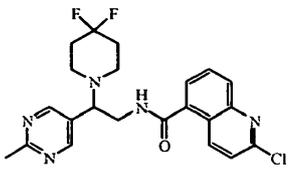
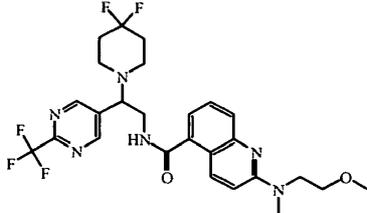
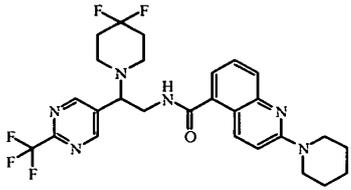
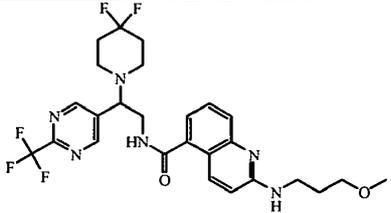
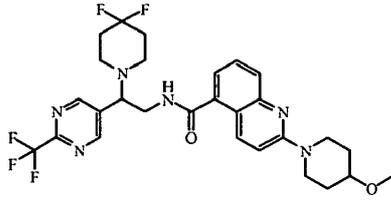
	
Comp. n.º 14; Ej. B.5	Comp. n.º 102; Ej. B.16
	
Comp. n.º 16; Ej. B.5	Comp. n.º 103; Ej. B.16
	
Comp. n.º 17; Ej. B.16	Comp. n.º 104; Ej. B.16
	
Comp. n.º 18; Ej. B.5	Comp. n.º 105; Ej. B.16
	
Comp. n.º 19; Ej. B.5	Comp. n.º 106; Ej. B.16
	
Comp. n.º 24; Ej. B.5	Comp. n.º 107; Ej. B.16

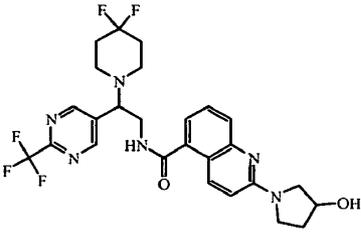
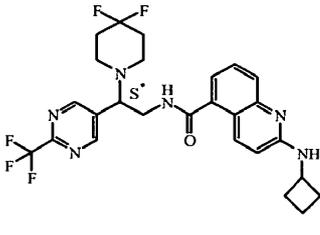
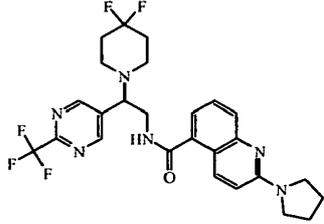
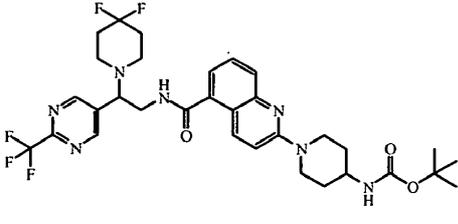
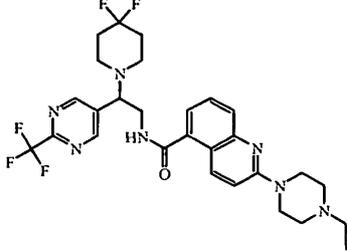
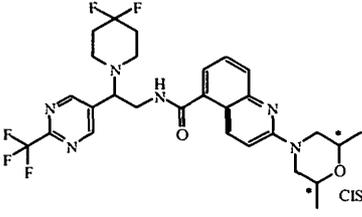
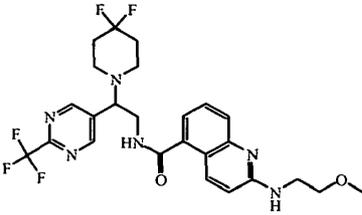
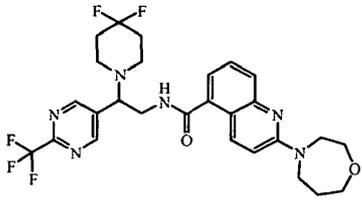
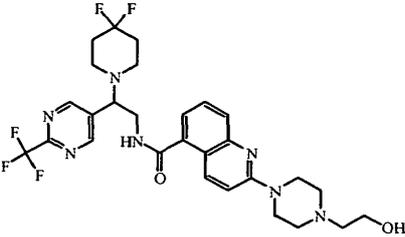
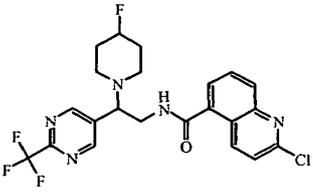
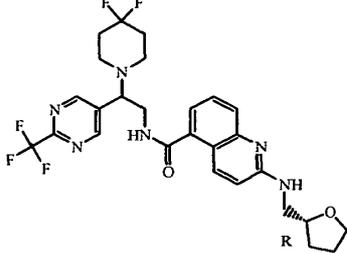
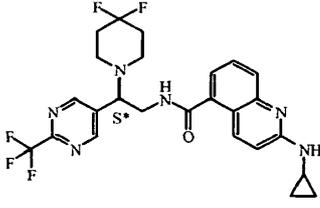
	
Comp. n.º 25; Ej. B.7	Comp. n.º 108; Ej. B.16
	
Comp. n.º 26; Ej. B.7	Comp. n.º 109; Ej. B.14
	
Comp. n.º 27; Ej. B.7	Comp. n.º 110; Ej. B.4
	
Comp. n.º 28; Ej. B.7	Comp. n.º 111; Ej.
	
Comp. n.º 29; Ej. B.7	Comp. n.º 112; Ej. B.9
	
Comp. n.º 31; Ej. B.7	Comp. n.º 113; Ej. B.9

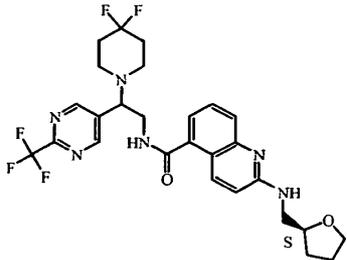
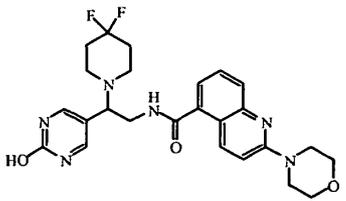
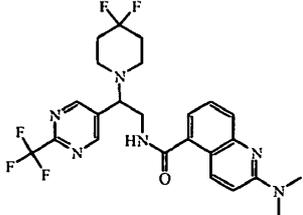
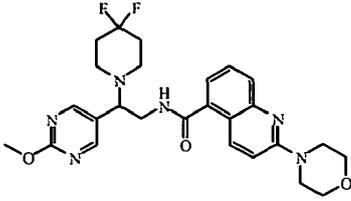
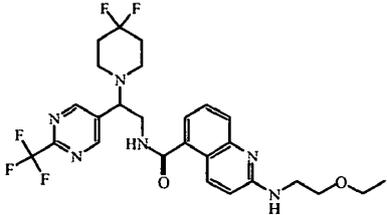
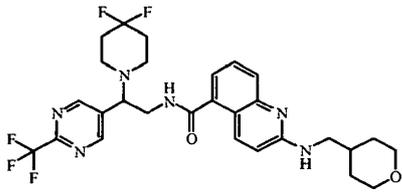
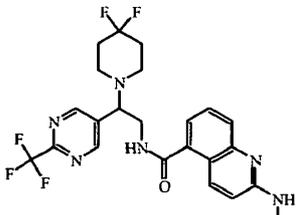
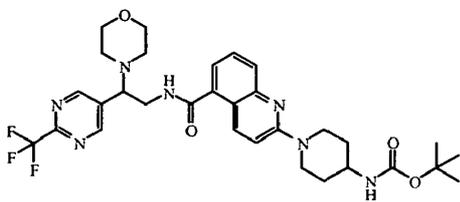
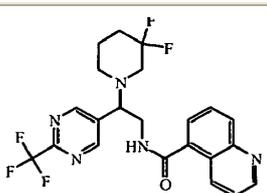
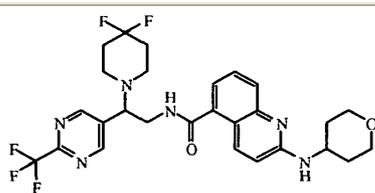
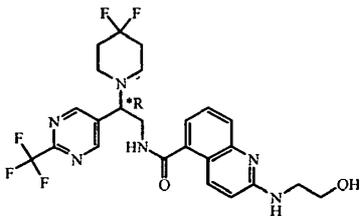
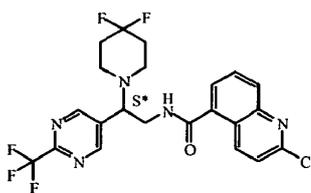
	
Comp. n.º 32; Ej. B.9	Comp. n.º 114; Ej. B.4; (R)
	
Comp. n.º 33; Ej. B.10	Comp. n.º 115; Ej. B.9; (R)
	
Comp. n.º 34; Ej. B.9	Comp. n.º 116; Ej. B.11
	
Comp. n.º 35; Ej. B.10	Comp. n.º 117; Ej. B.17
	
Comp. n.º 36; Ej. B.10	Comp. n.º 118; Ej. B.11
	
Comp. n.º 37; Ej. B.10	Comp. n.º 119; Ej. B.11

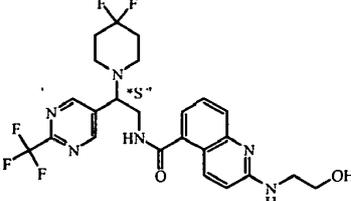
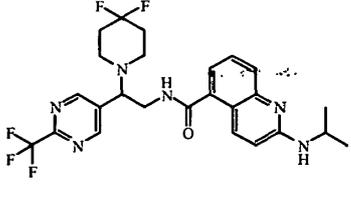
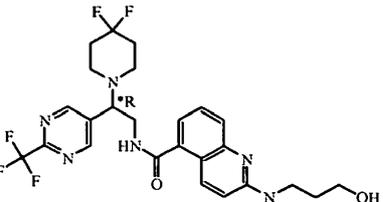
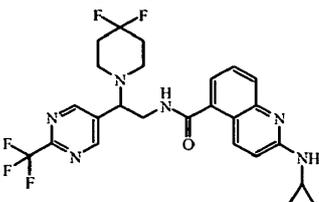
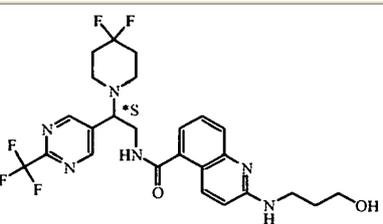
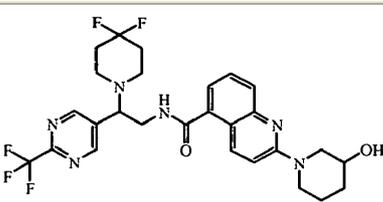
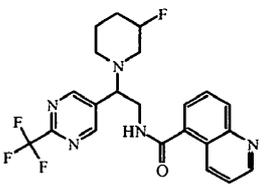
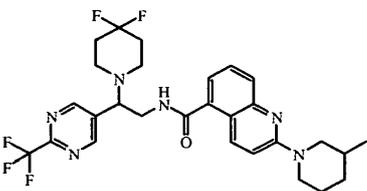
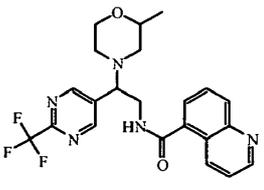
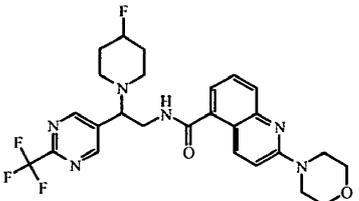
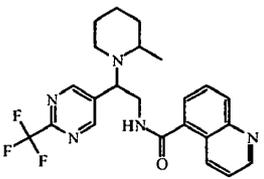
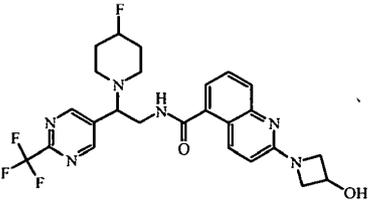
	
<p>Comp. n.º 38; Ej. B.9</p>	<p>Comp. n.º 120; Ej. B.11</p>
	
<p>Comp. n.º 39; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 121; Ej. B.17</p>
	
<p>Comp. n.º 40; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 122; Ej. B.11</p>
	
<p>Comp. n.º 41; Ej. B.12</p>	<p>Comp. n.º 123; Ej. B.18</p>
	
<p>Comp. n.º 42; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 124; Ej. B.4; .HCl; (S)</p>
	
<p>Comp. n.º 43; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 125; Ej. B.9; (S)</p>

	
<p>Comp. n.º 44; Ej. B.12</p>	<p>Comp. n.º 126; Ej. B.16</p>
	
<p>Comp. n.º 45; Ej. B.9</p>	<p>Comp. n.º 127; Ej. B.14</p>
	
<p>Comp. n.º 46; Ej. B.8</p>	<p>Comp. n.º 128; Ej. B.14</p>
	
<p>Comp. n.º 47; Ej. B.8</p>	<p>Comp. n.º 129; Ej. B.9</p>
	
<p>Comp. n.º 48; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 130; Ej. B.9</p>
	
<p>Comp. n.º 49; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 131; Ej. B.11</p>

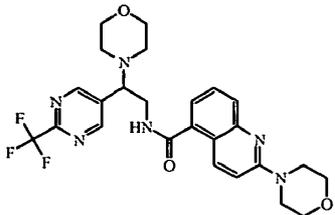
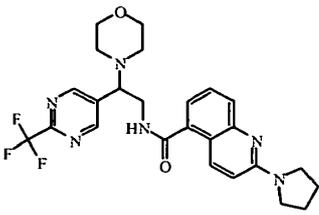
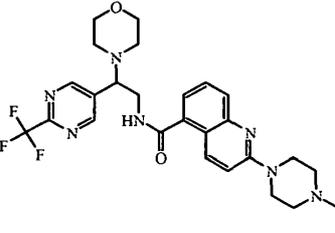
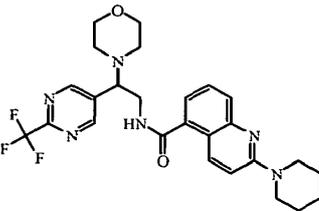
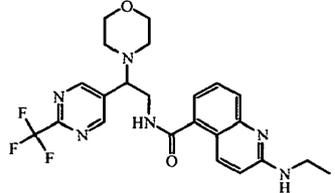
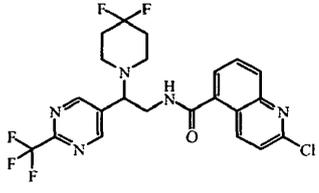
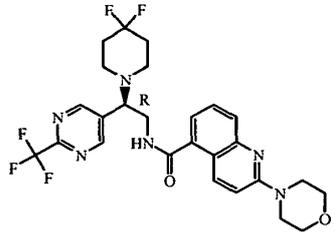
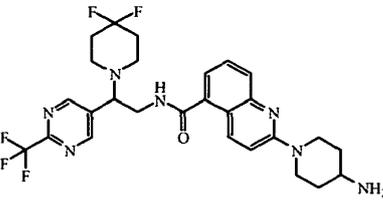
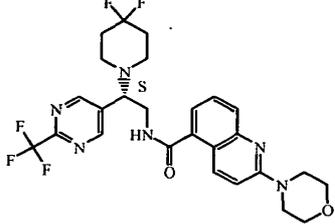
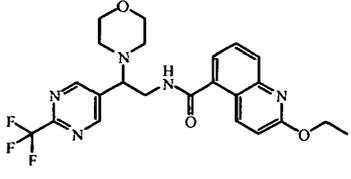
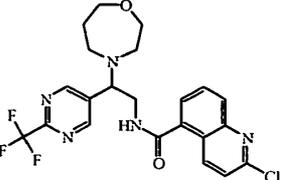
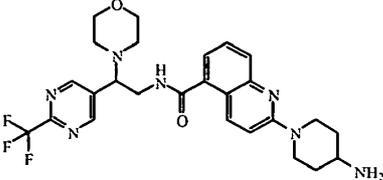
	
Comp. n.º 50; Ej. B.9	Comp. n.º 32; Ej. B.9
	
Comp. n.º 51; Ej. B.11	Comp. n.º 133; Ej. B.21
	
Comp. n.º 52; Ej. B.9	Comp. n.º 134; Ej. B.19
	
Comp. n.º 53; Ej. B.11	Comp. n.º 135; Ej. B.15
	
Comp. n.º 54; Ej. B.11	Comp. n.º 136; Ej. B.19
	
Comp. n.º 55; Ej. B.11	Comp. n.º 137; Ej. B.19

	
<p>Comp. n.º 56; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 138; Ej. B.16</p>
	
<p>Comp. n.º 57; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 139; Ej. B.19</p>
	
<p>Comp. n.º 58; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 140; Ej. B.21</p>
	
<p>Comp. n.º 59; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 141; Ej. B.21</p>
	
<p>Comp. n.º 60; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 142; Ej. B.15</p>
	
<p>Comp. n.º 61; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 143; Ej. B.19</p>

	
Comp. n.º 62; Ej. B.11	Comp. n.º 144; Ej. B.11
	
Comp. n.º 63; Ej. B.11	Comp. n.º 145; Ej. B.11
	
Comp. n.º 64; Ej. B.11	Comp. n.º 146; Ej. B.19
	
Comp. n.º 65; Ej. B.11	Comp. n.º 147; Ej. B.11
	
Comp. n.º 66; Ej. B.9	Comp. n.º 148; Ej. B.19
	
Comp. n.º 67; Ej. B.4	Comp. n.º 149; Ej. B.15

	
Comp. n.º 68; Ej. B.4	Comp. n.º 150; Ej. B.19
	
Comp. n.º 69; Ej. B.4	Comp. n.º 151; Ej. B.9
	
Comp. n.º 70; Ej. B.4	Comp. n.º 152; Ej. B.19
	
Comp. n.º 71; Ej. B.9	Comp. n.º 153; Ej. B.19
	
Comp. n.º 72; Ej. B.9	Comp. n.º 154; Ej. B.11
	
Comp. n.º 73; Ej. B.9	Comp. n.º 155; Ej. B.16

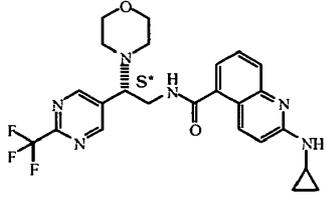
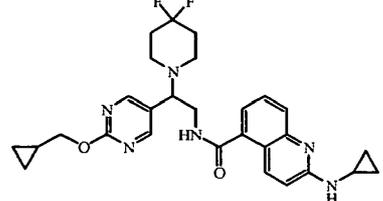
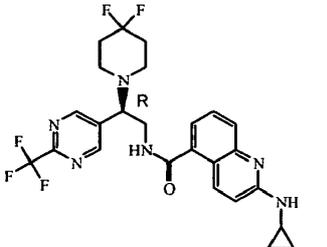
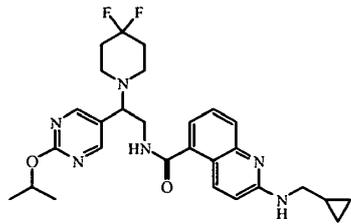
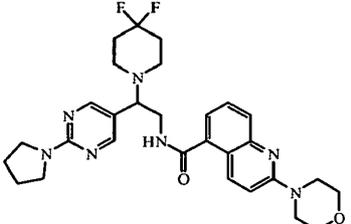
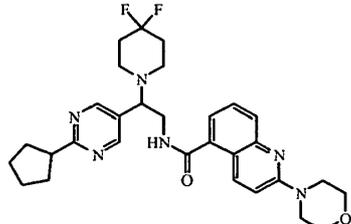
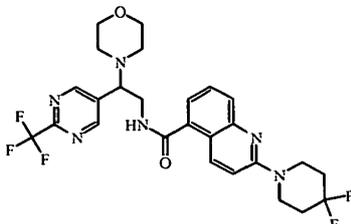
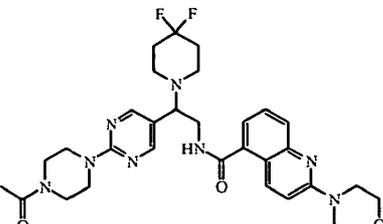
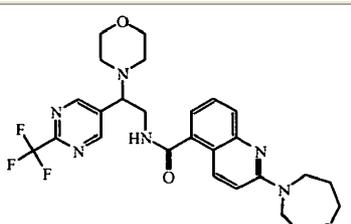
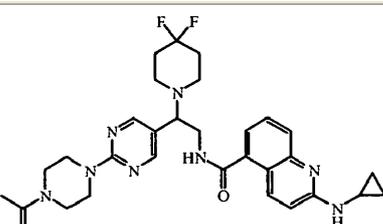
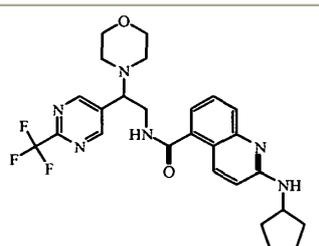
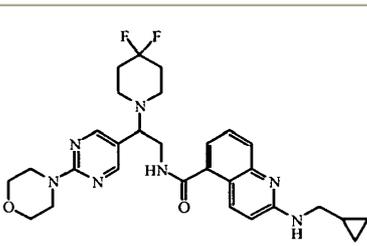
Comp. n.º 74; Ej. B.11	Comp. n.º 156; Ej. B.18
Comp. n.º 75; Ej. B.11	Comp. n.º 157; Ej. B.11
Comp. n.º 76; Ej. B.11	Comp. n.º 158; Ej. B.11
Comp. n.º 77; Ej. B.13	Comp. n.º 159; Ej. B.11
Comp. n.º 78; Ej. B.14	Comp. n.º 160; Ej. B.11
Comp. n.º 79; Ej. B.9	Comp. n.º 161; Ej. B.11

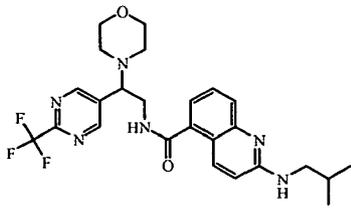
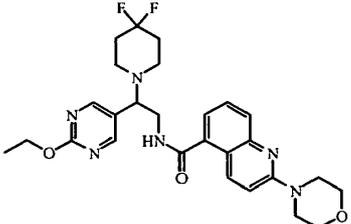
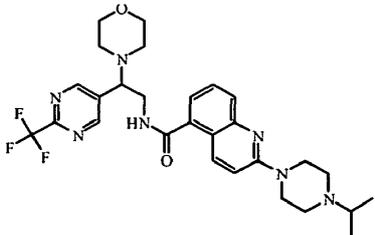
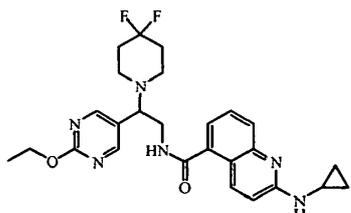
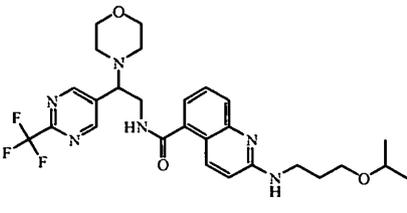
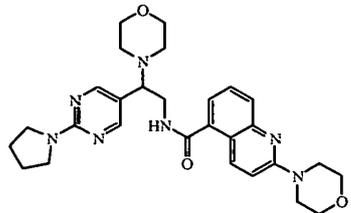
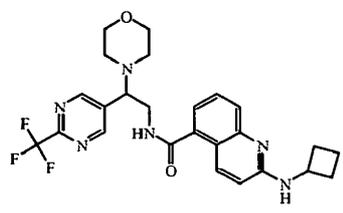
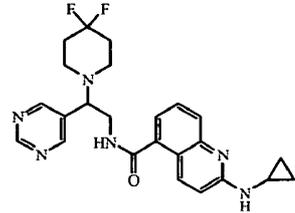
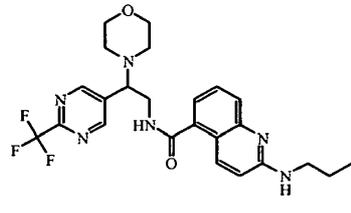
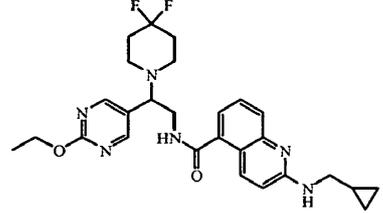
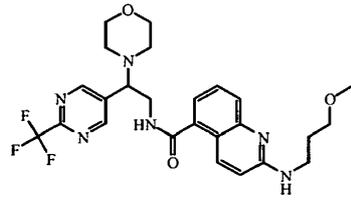
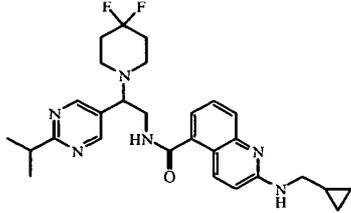
	
Comp. n.º 80; Ej. B.11	Comp. n.º 162; Ej. B.11
	
Comp. n.º 81; Ej. B.11	Comp. n.º 163; Ej. B.11
	
Comp. n.º 82; Ej. B.11	Comp. n.º 164; Ej. B.15
	
Comp. n.º 83; Ej. B.4; (R)	Comp. n.º 165; Ej. B.14
	
Comp. n.º 84; Ej. B.4; (S)	Comp. n.º 166; Ej. B.17
	
Comp. n.º 85; Ej. B.9	Comp. n.º 167; Ej. B.14

<p>Comp. n.º 86; Ej. B.11</p>	<p>.3 C₂HF₃O₂; Comp. n.º 168; Ej. B.20</p>
<p>Comp. n.º 87; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 169; Ej. B.21; [(S),(CIS)]</p>
<p>Comp. n.º 88; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 170; Ej. B.5</p>

Tabla F-2

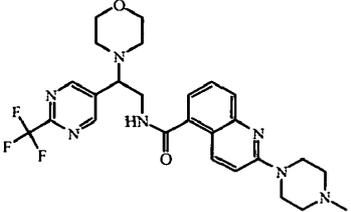
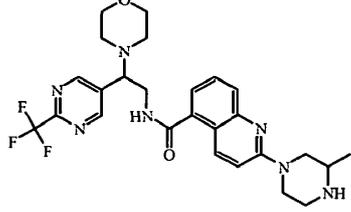
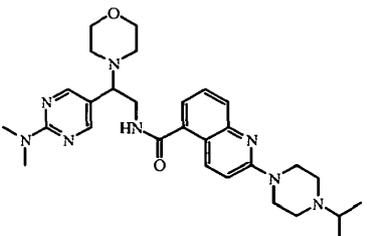
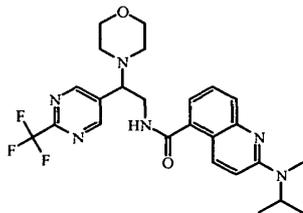
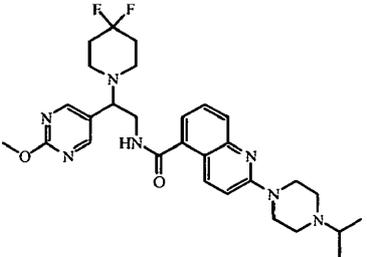
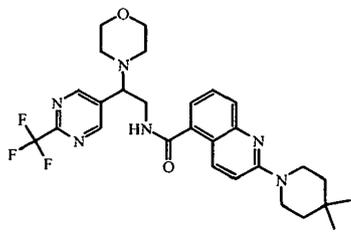
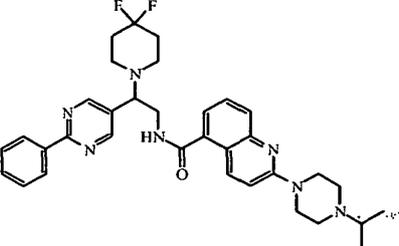
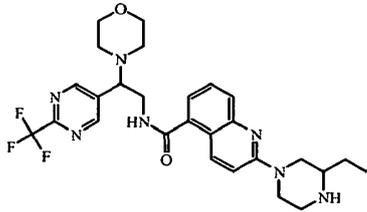
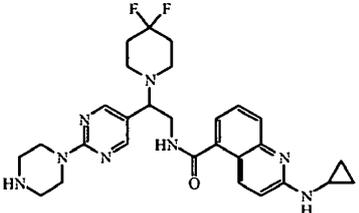
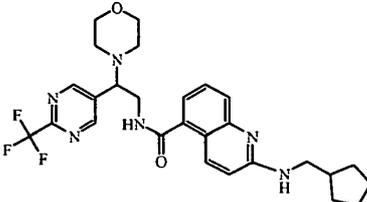
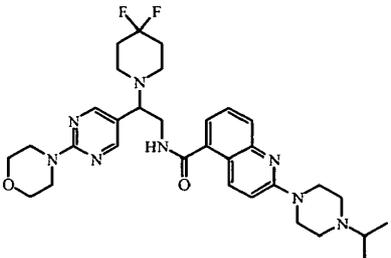
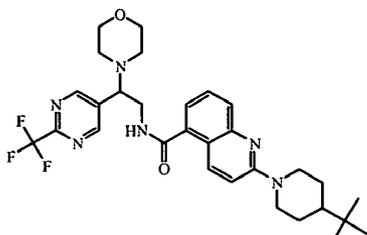
<p>Comp. n.º 171; Ej. B.4; (S)</p>	<p>Comp. n.º 244; Ej. B.7</p>
<p>Comp. n.º 172; Ej. B.21</p>	<p>Comp. n.º 245; Ej. B.7</p>
<p>Comp. n.º 173; Ej. B.22</p>	<p>Comp. n.º 246; Ej. B.7</p>

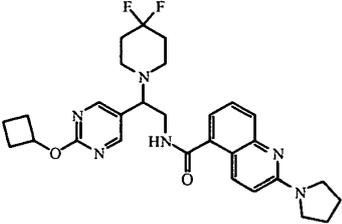
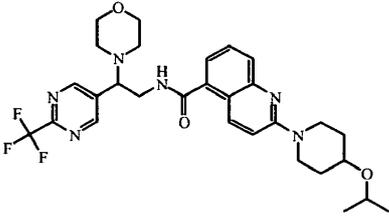
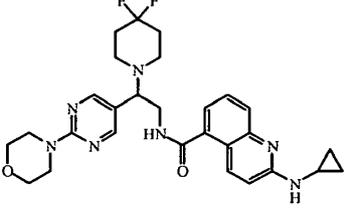
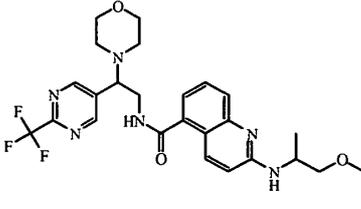
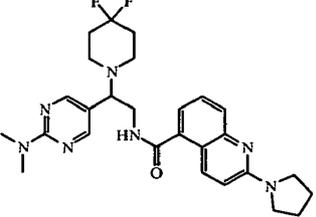
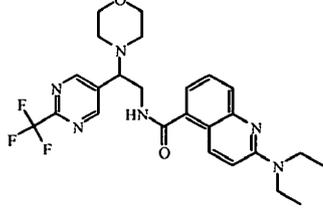
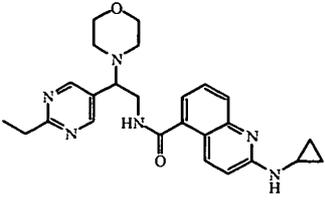
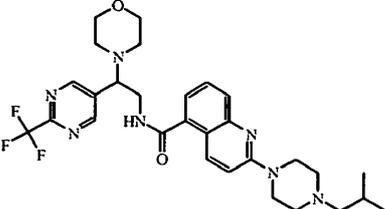
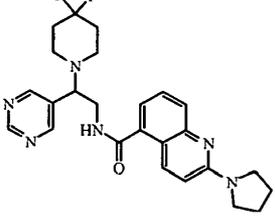
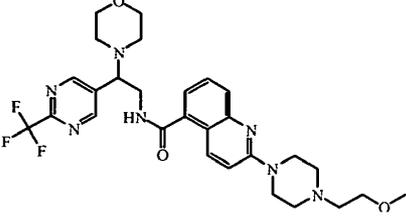
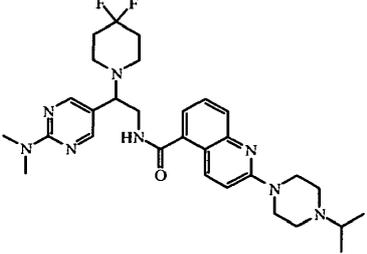
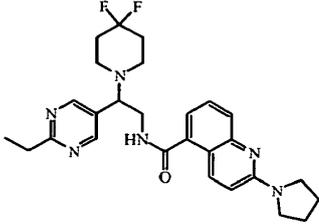
	
Comp. n.º 174; Ej. B.9; (S*)	Comp. n.º 247; Ej. B.7
	
Comp. n.º 175; Ej. B.9; (R)	Comp. n.º 248; Ej. B.7
	
Comp. n.º 176; Ej. B.11	Comp. n.º 249; Ej. B.7
	
Comp. n.º 177; Ej. B.21	Comp. n.º 250; Ej. B.7
	
Comp. n.º 178; Ej. B.21	Comp. n.º 251; Ej. B.7
	
Comp. n.º 179; Ej. B.11; .C ₂ H ₃ F ₃ O ₂	Comp. n.º 252; Ej. B.7

	
<p>Comp. n.º 180; Ej. B.11; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Comp. n.º 253; Ej. B.7</p>
	
<p>Comp. n.º 181; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 254; Ej. B.7</p>
	
<p>Comp. n.º 182; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 255; Ej. B.7</p>
	
<p>Comp. n.º 183; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 256; Ej. B.7</p>
	
<p>Comp. n.º 184; Ej. B.11; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Comp. n.º 257; Ej. B.7</p>
	
<p>Comp. n.º 185; Ej. B.11</p>	<p>Comp. n.º 258; Ej. B.7</p>

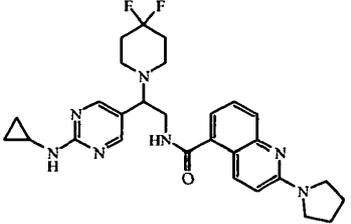
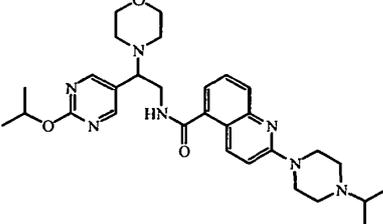
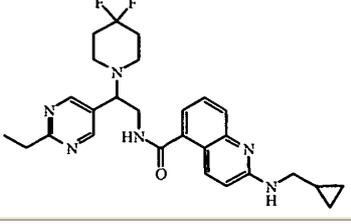
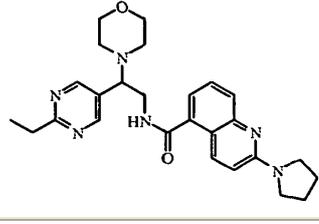
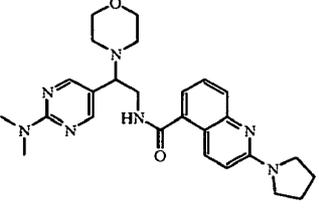
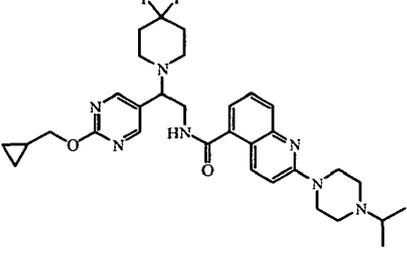
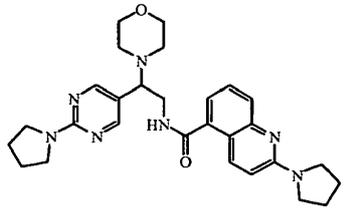
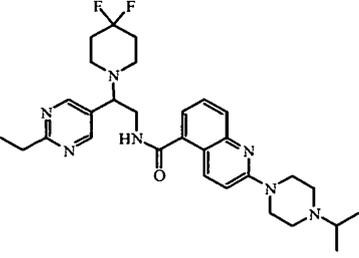
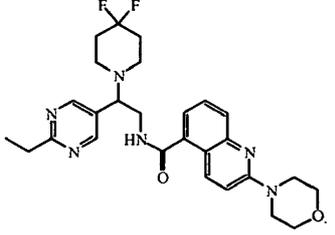
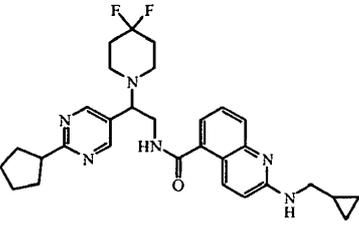
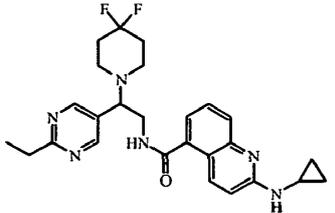
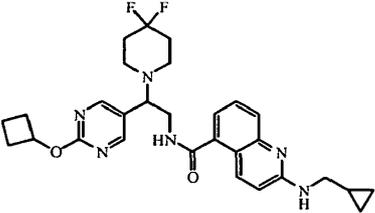
Comp. n.º 186; Ej. B.7	Comp. n.º 259; Ej. B.7
Comp. n.º 187; Ej. B.7	Comp. n.º 260; Ej. B.7
Comp. n.º 188; Ej. B.7	Comp. n.º 261; Ej. B.7
Comp. n.º 189; Ej. B.7	Comp. n.º 262; Ej. B.7
Comp. n.º 190; Ej. B.7	Comp. n.º 263; Ej. B.7
Comp. n.º 191; Ej. B.7	Comp. n.º 264; Ej. B.7

Comp. n.º 192; Ej. B.7; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 265; Ej. B.7
Comp. n.º 193; Ej. B.7	Comp. n.º 266; Ej. B.7
Comp. n.º 194; Ej. B.7	Comp. n.º 267; Ej. B.7
Comp. n.º 195; Ej. B.7	Comp. n.º 268; Ej. B.7
Comp. n.º 196; Ej. B.11; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 269; Ej. B.7
Comp. n.º 197; Ej. B.11	Comp. n.º 270; Ej. B.7

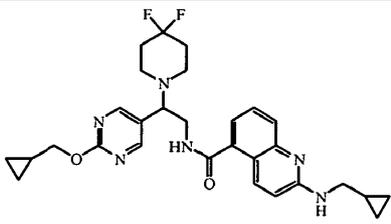
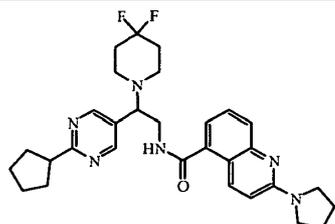
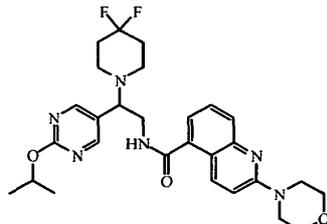
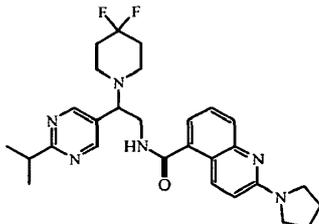
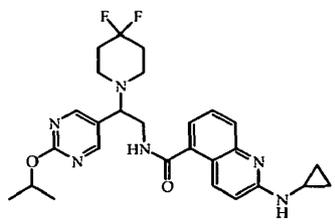
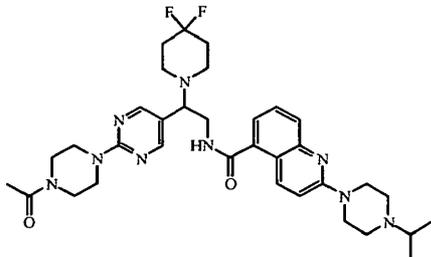
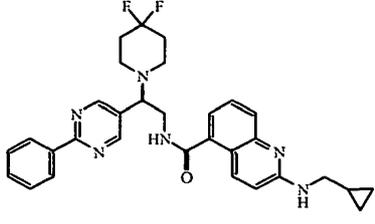
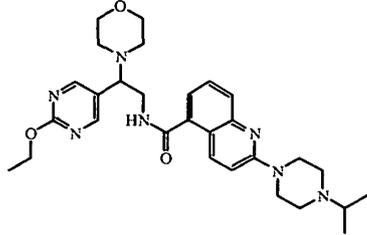
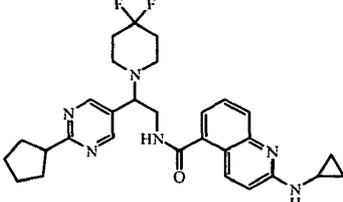
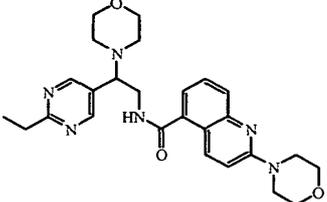
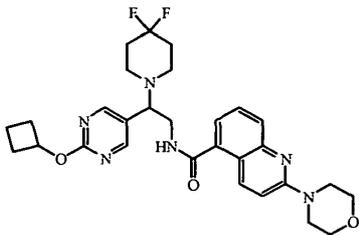
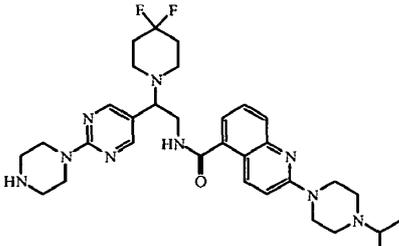
	
Comp. n.º 198; Ej. B.11; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 271; Ej. B.14
	
Comp. n.º 199; Ej. B.7; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 272; Ej. B.11
	
Comp. n.º 200; Ej. B.7; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 273; Ej. B.23
	
Comp. n.º 201; Ej. B.7; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 274; Ej. B.14
	
Comp. n.º 202; Ej. B.14; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 275; Ej. B.23
	
Comp. n.º 203; Ej. B.7; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 276; Ej. B.23

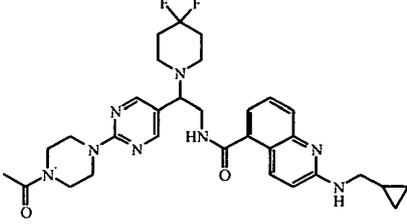
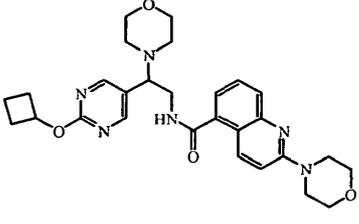
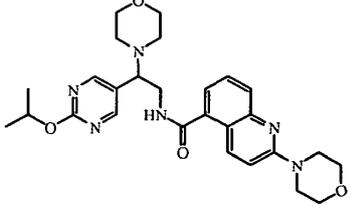
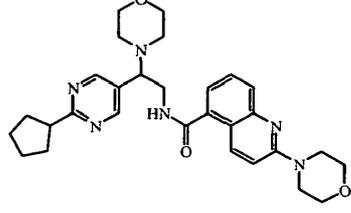
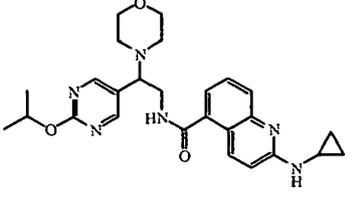
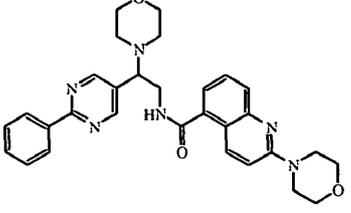
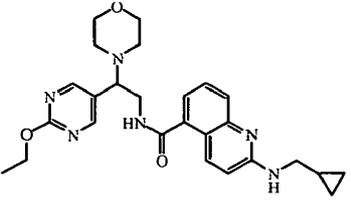
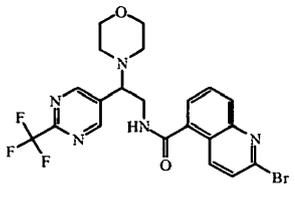
	
Comp. n.º 204; Ej. B.18; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 277; Ej. B.23
	
Comp. n.º 205; Ej. B.7; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 278; Ej. B.11
	
Comp. n.º 206; Ej. B.18; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 279; Ej. B.11
	
Comp. n.º 207; Ej. B.7; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 280; Ej. B.11
	
Comp. n.º 208; Ej. B.18; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 281; Ej. B.11
	
Comp. n.º 209; Ej. B.7; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 282; Ej. B.18; .C ₂ HF ₃ O ₂

Comp. n.º 210; Ej. B.18; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 283; Ej. B.18; .C ₂ HF ₃ O ₂
Comp. n.º 211; Ej. B.7	Comp. n.º 284; Ej. B.18; .C ₂ HF ₃ O ₂
Comp. n.º 212; Ej. B.18; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 285; Ej. B.9; .C ₂ HF ₃ O ₂
Comp. n.º 213; Ej. B.7; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 286; .Ej. B.18; .C ₂ HF ₃ O ₂
Comp. n.º 214; Ej. B.7	Comp. n.º 287; Ej. B.14
Comp. n.º 215; Ej. B.7; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 288; Ej. B.7

	
Comp. n.º 216; Ej. B.18; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 289; Ej. B.7
	
Comp. n.º 217; Ej. B.7; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 290; Ej. B.18; .C ₂ HF ₃ O ₂
	
Comp. n.º 218; Ej. B.18; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 291; Ej. B.7
	
Comp. n.º 219; Ej. B.18; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 292; Ej. B.7
	
Comp. n.º 220; Ej. B.7; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 293; Ej. B.9
	
Comp. n.º 221; Ej. B.7; .C ₂ HF ₃ O ₂	Comp. n.º 294; Ej. B.9

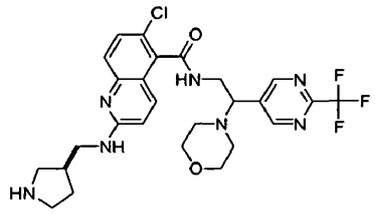
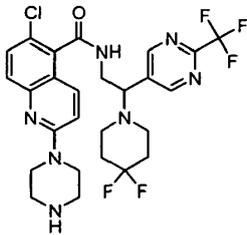
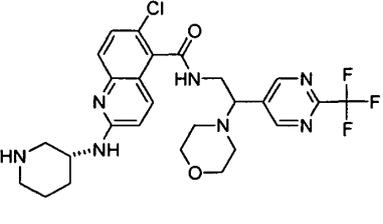
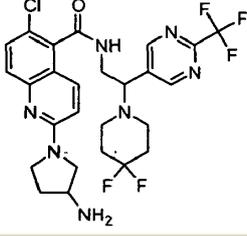
Comp. n.º 227; Ej. B.7	Comp. n.º 300; Ej. B.7
Comp. n.º 228; Ej. B.7	Comp. n.º 301; Ej. B.14; .C ₂ HF ₃ O ₂
Comp. n.º 229; Ej. B.7	Comp. n.º 302; Ej. B.7; .C ₂ HF ₃ O ₂
Comp. n.º 230; Ej. B.7	Comp. n.º 303; Ej. B.18
Comp. n.º 231; Ej. B.7	Comp. n.º 304; Ej. B.18
Comp. n.º 232; Ej. B.7	Comp. n.º 305; Ej. B.18
Comp. n.º 233; Ej. B.7	Comp. n.º 306; Ej. B.7

	
<p>Comp. n.º 234; Ej. B.7</p>	<p>Comp. n.º 307; Ej. B.18</p>
	
<p>Comp. n.º 235; Ej. B.7</p>	<p>Comp. n.º 308; Ej. B.18</p>
	
<p>Comp. n.º 236; Ej. B.7</p>	<p>Comp. n.º 309; Ej. B.7</p>
	
<p>Comp. n.º 237; Ej. B.7</p>	<p>Comp. n.º 310; Ej. B.7</p>
	
<p>Comp. n.º 238; Ej. B.7</p>	<p>Comp. n.º 311; Ej. B.7</p>
	
<p>Comp. n.º 239; Ej. B.7</p>	<p>Comp. n.º 312; Ej. B.14</p>

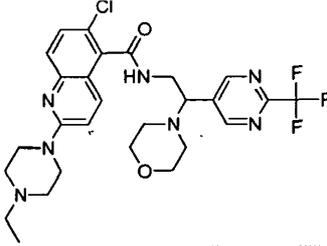
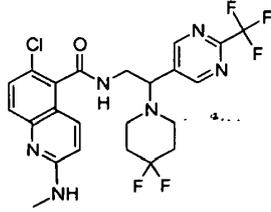
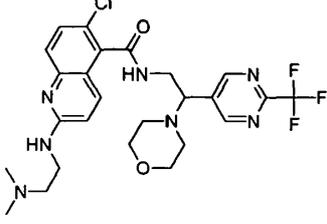
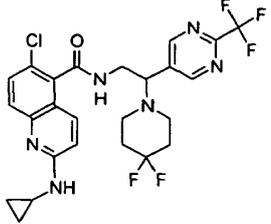
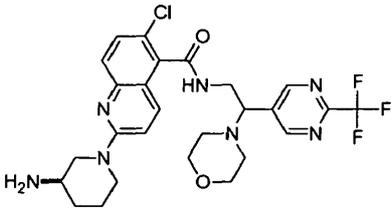
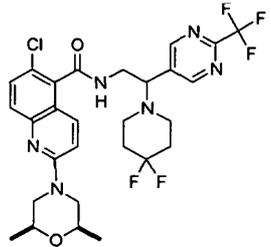
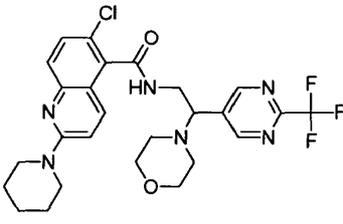
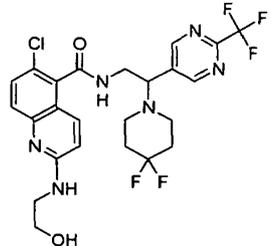
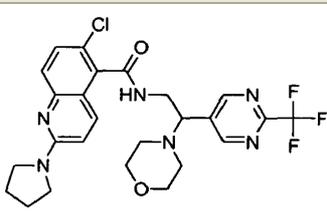
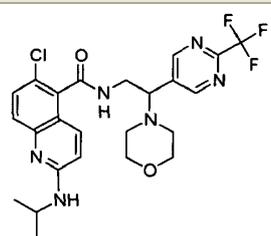
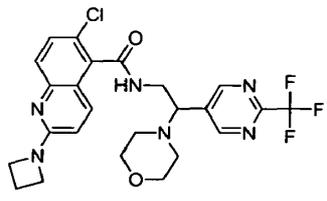
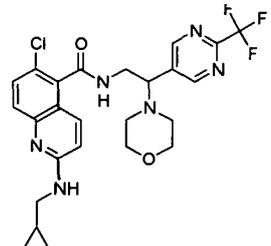
	
Comp. n.º 240; Ej. B.7	Comp. n.º 313; Ej. B.7
	
Comp. n.º 241; Ej. B.7	Comp. n.º 314; Ej. B.7
	
Comp. n.º 242; Ej. B.7	Comp. n.º 315; Ej. B.7
	
Comp. n.º 243; Ej. B.7	Comp. n.º 316; Ej. B.24

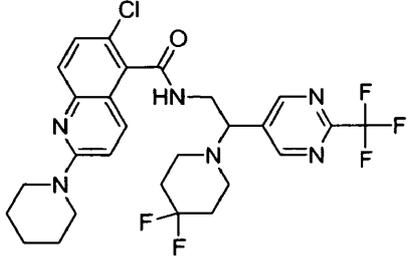
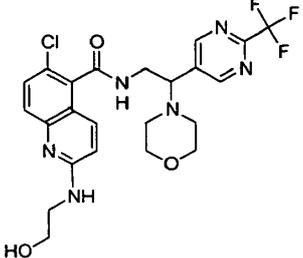
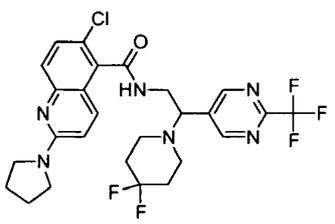
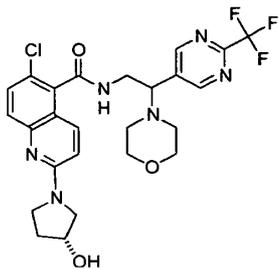
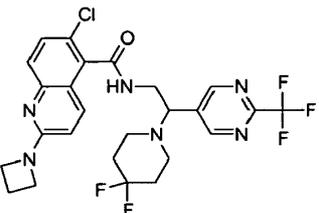
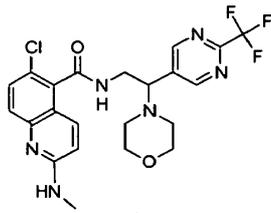
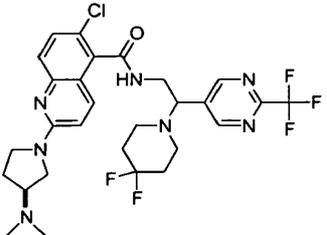
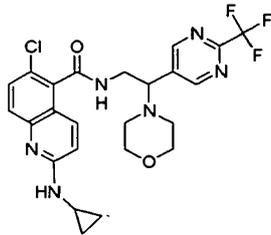
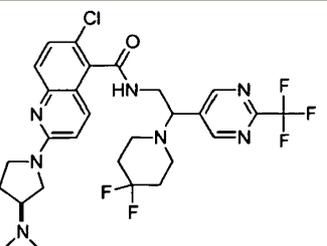
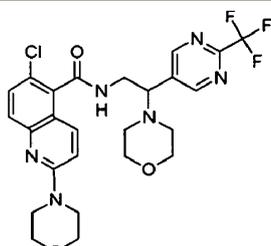
.C₂HF₃O₂: significa la sal de trifluoroacetato

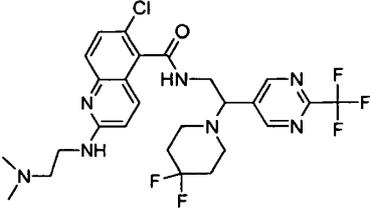
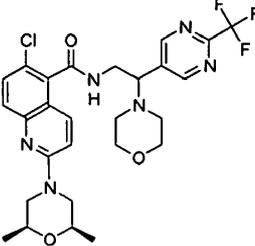
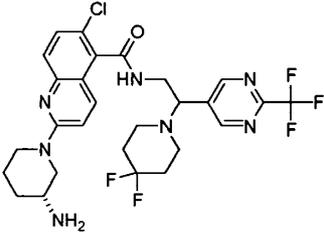
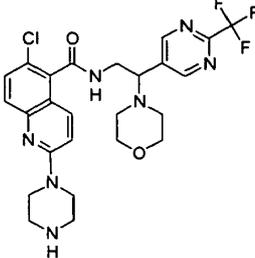
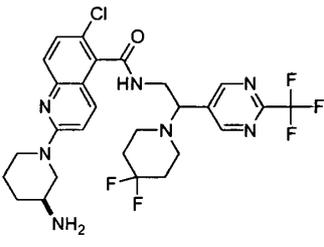
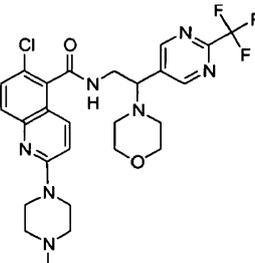
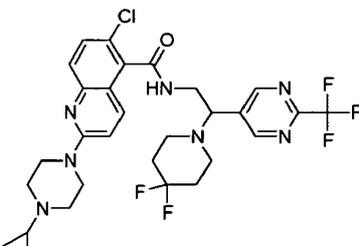
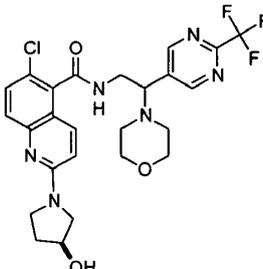
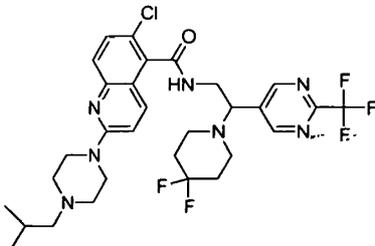
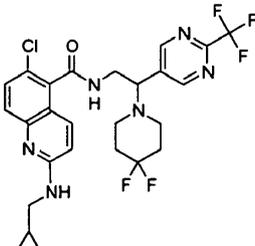
Tabla F-3:

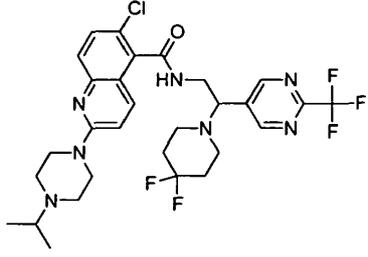
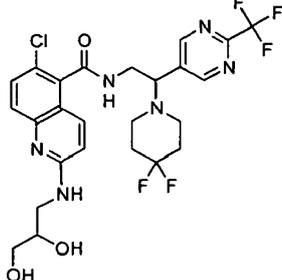
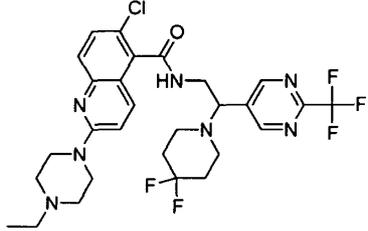
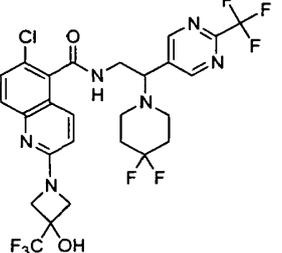
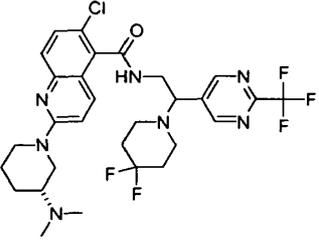
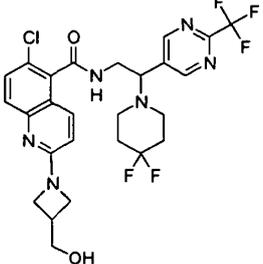
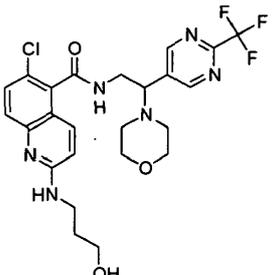
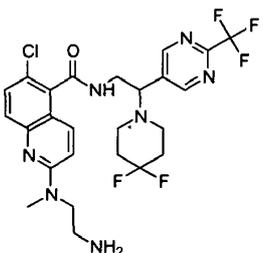
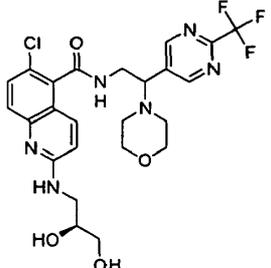
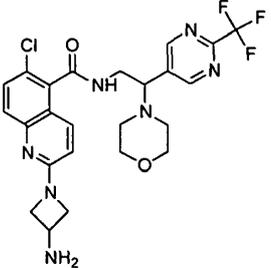
	
Comp. n.º 404; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 485; B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 405; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 486; B.31; CF ₃ CO ₂ H

Comp. n.º 406; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 487; B.31; CF ₃ CO ₂ H
Comp. n.º 407; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 488; B.31; CF ₃ CO ₂ H
Comp. n.º 408; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 489; B.31; CF ₃ CO ₂ H
Comp. n.º 409; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 490; B.31; CF ₃ CO ₂ H
Comp. n.º 410; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 491; B.31; CF ₃ CO ₂ H

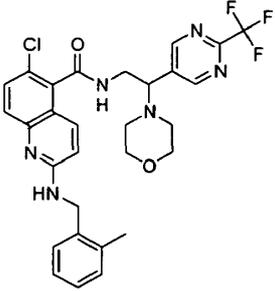
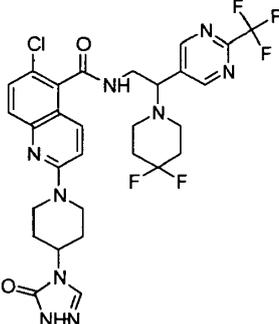
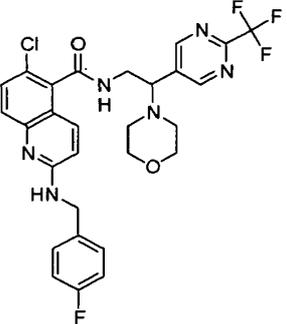
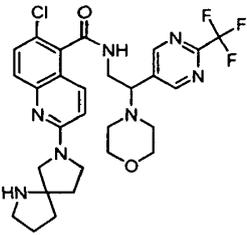
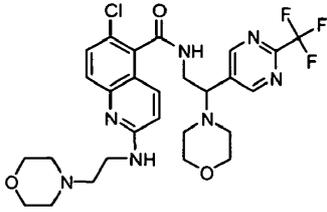
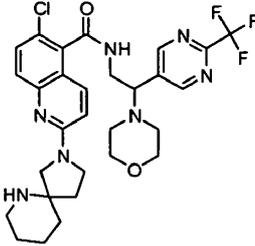
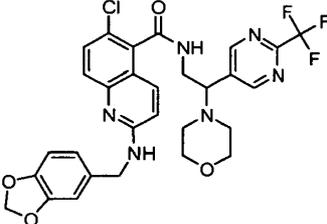
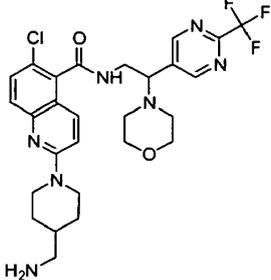
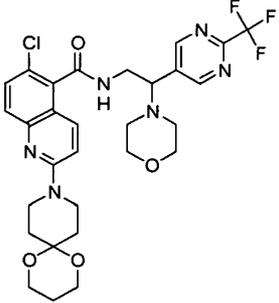
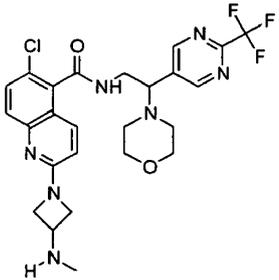
	
Comp. n.º 411; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 492; B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 412; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 493; B.31
	
Comp. n.º 413; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 494; B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 414; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 495; B.31
	
Comp. n.º 415; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 496; B.31; CF ₃ CO ₂ H
	

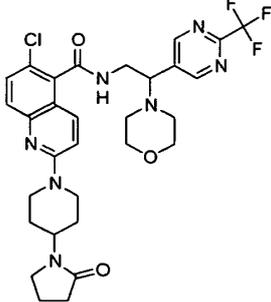
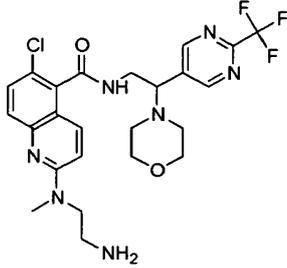
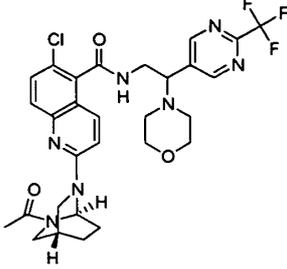
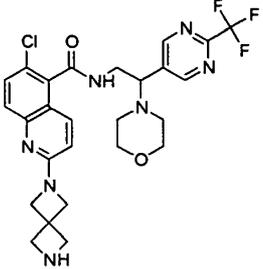
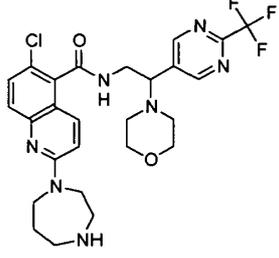
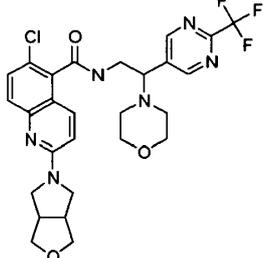
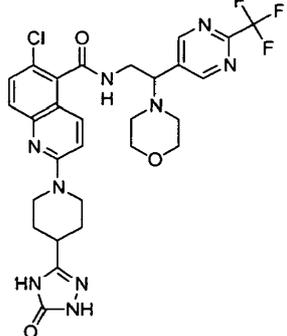
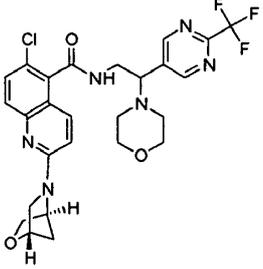
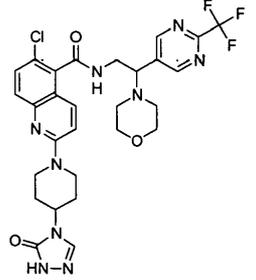
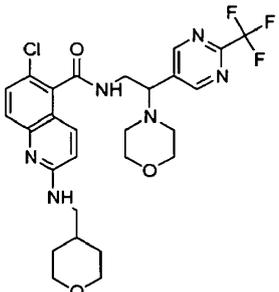
Comp. n.º 416; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 497; B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 417; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 498; B.31
	
Comp. n.º 418; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 499; B.31
	
Comp. n.º 419; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 500; B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 420; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 501; B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 421; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 502; B.31

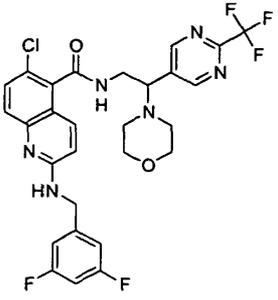
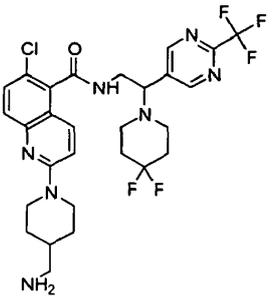
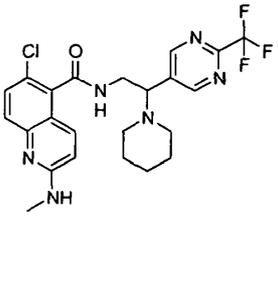
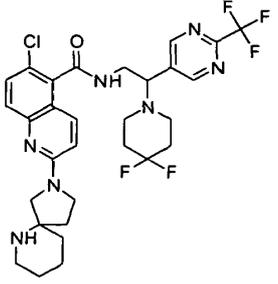
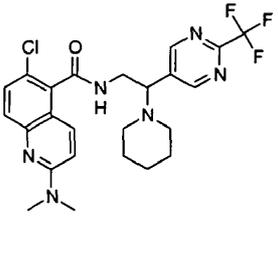
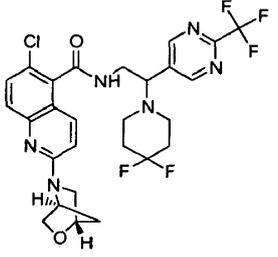
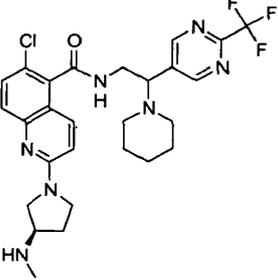
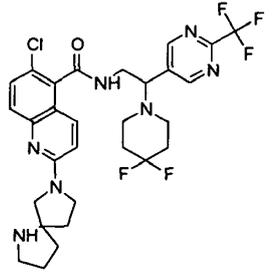
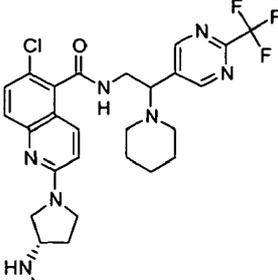
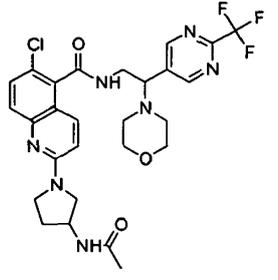
	
Comp. n.º 422; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 503; B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 423; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 504; B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 424; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 505; B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 425; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 506; B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 426; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 507; B.31; CF ₃ CO ₂ H

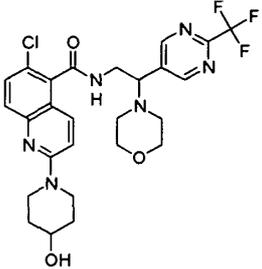
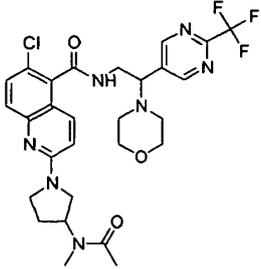
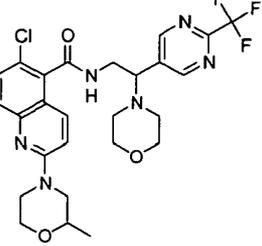
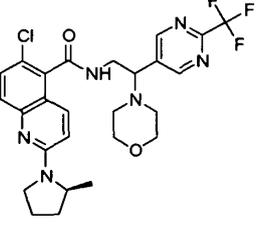
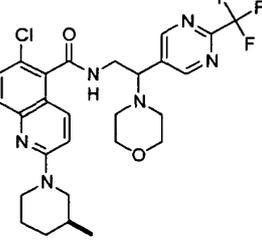
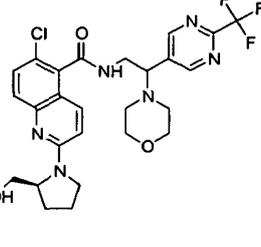
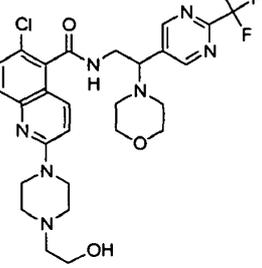
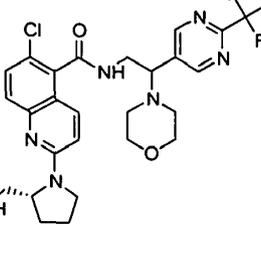
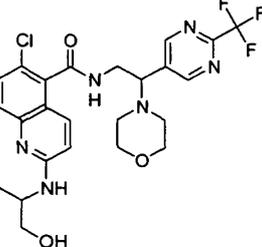
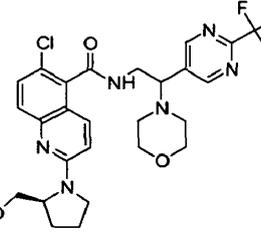
	
Comp. n.º 427; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 508; B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 428; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 509; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 429; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 510; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 430; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 511; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 431; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 512; Ej. B.31

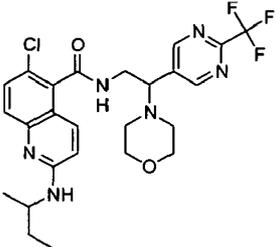
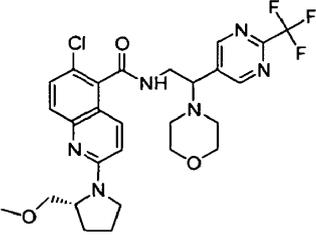
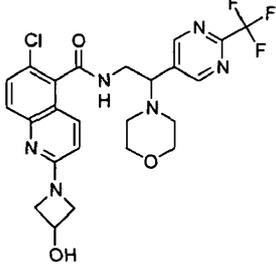
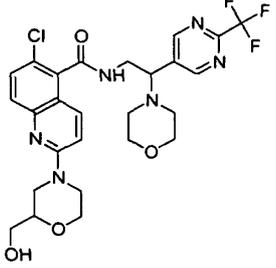
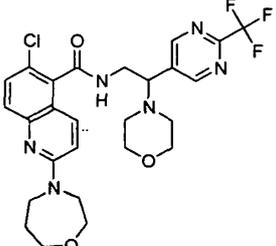
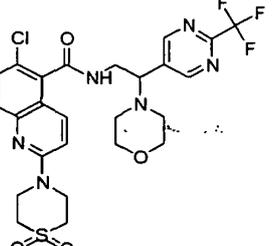
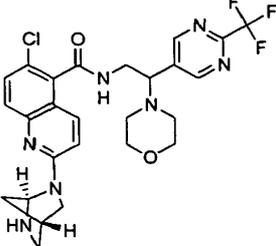
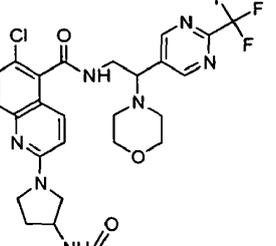
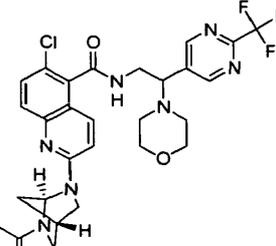
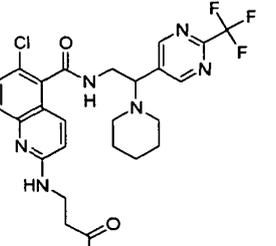
Comp. n.º 432; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 513; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
Comp. n.º 433; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 514; Ej. B.31
Comp. n.º 434; Ej. B.31	Comp. n.º 515; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
Comp. n.º 435; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 516; Ej. B.31
Comp. n.º 436; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 517; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H

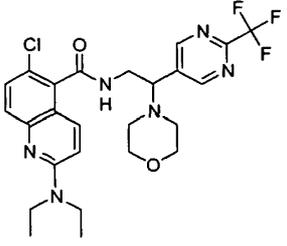
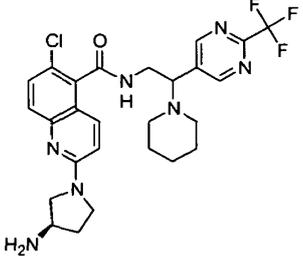
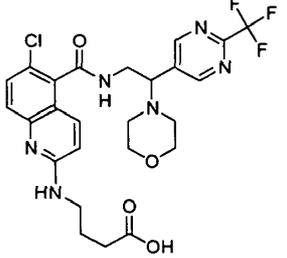
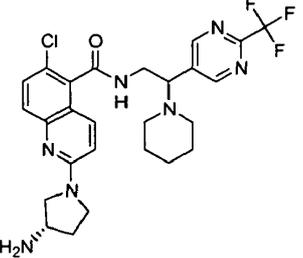
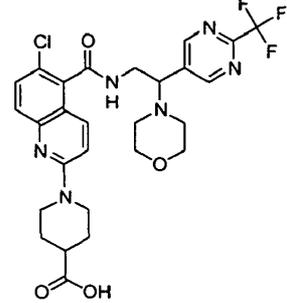
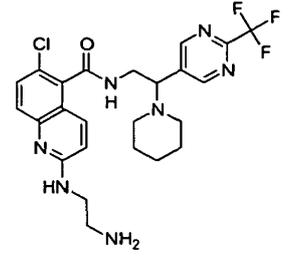
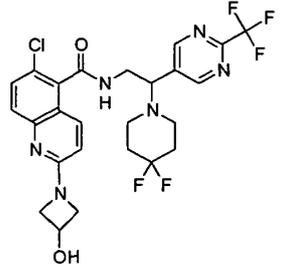
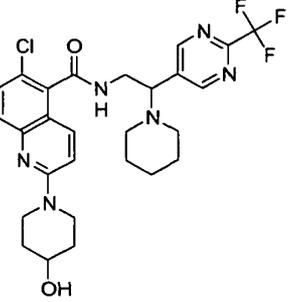
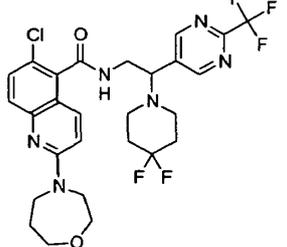
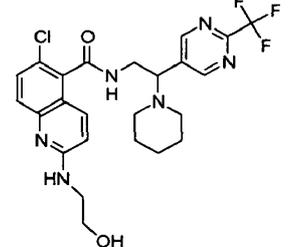
	
Comp. n.º 437; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 518; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 438; Ej. B.31	Comp. n.º 519; Ej. B.31
	
Comp. n.º 439; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 520; Ej. B.31
	
Comp. n.º 440; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 521; Ej. B.31
	
Comp. n.º 441; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 522; Ej. B.31

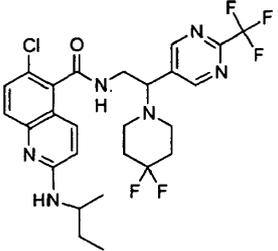
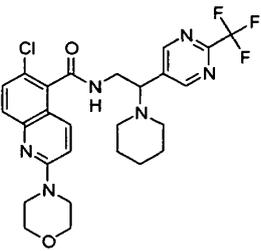
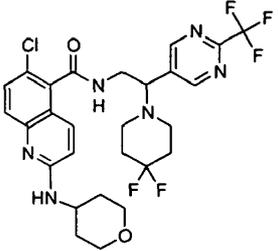
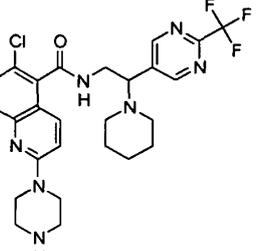
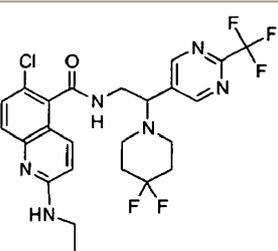
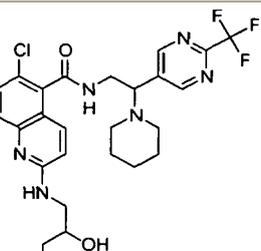
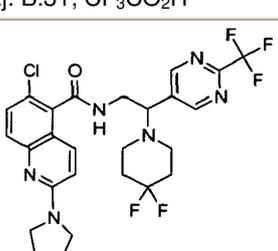
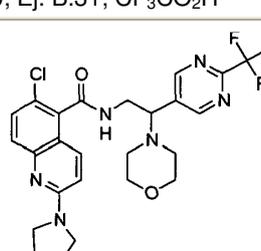
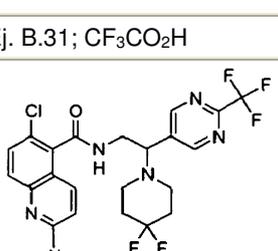
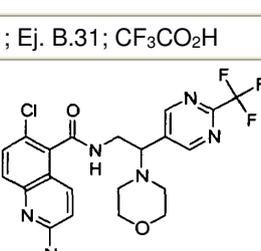
	
Comp. n.º 442; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 523; Ej. B.31
	
Comp. n.º 443; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 524; Ej. B.31
	
Comp. n.º 444; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 525; Ej. B.31
	
Comp. n.º 445; Ej. B.31	Comp. n.º 526; Ej. B.31
	
Comp. n.º 446; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 527; Ej. B.31

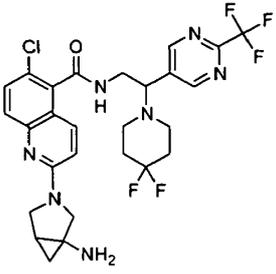
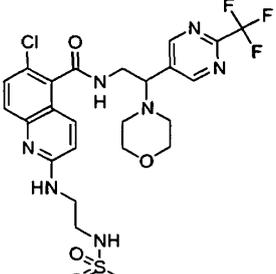
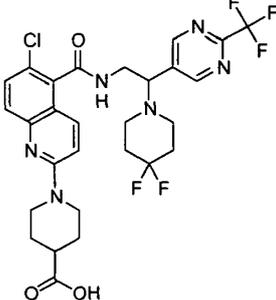
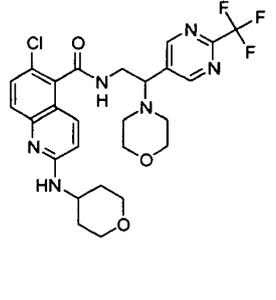
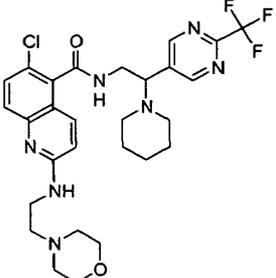
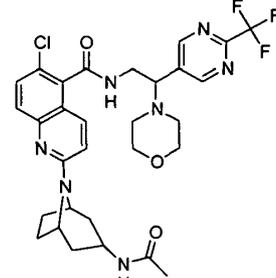
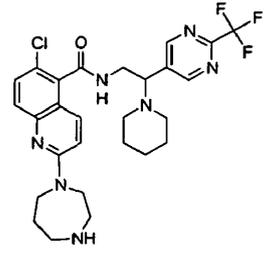
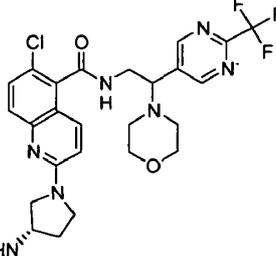
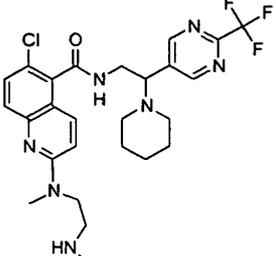
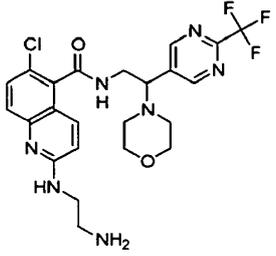
	
Comp. n.º 447; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 528; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 448; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 529; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 449; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 530; Ej. B.31
	
Comp. n.º 450; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 531; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 451; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 532; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H

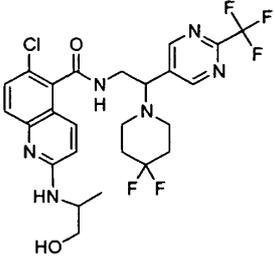
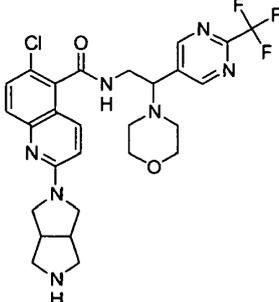
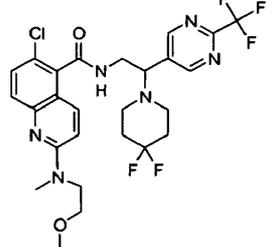
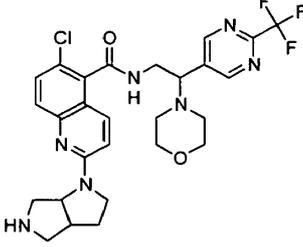
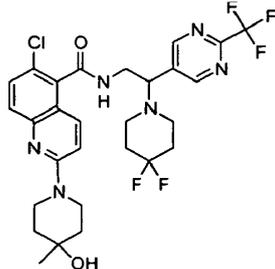
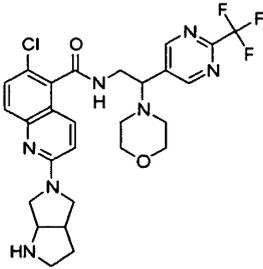
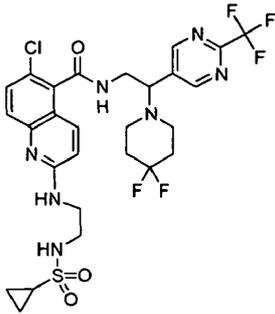
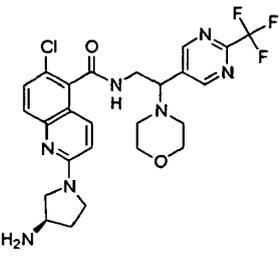
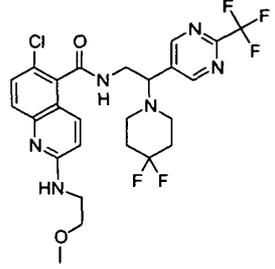
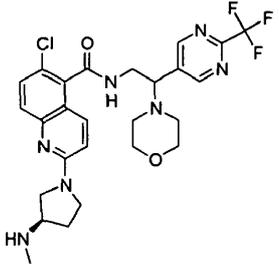
	
Comp. n.º 452; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 533; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 453; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 534; Ej. B.31
	
Comp. n.º 454; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 535; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 455; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 536; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 456; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 537; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H

	
Comp. n.º 457; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 538; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 458; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 539; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 459; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 540; Ej. B.31
	
Comp. n.º 460; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 541; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 461; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 542; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H

	
<p>Comp. n.º 462; Ej. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Comp. n.º 543; Ej. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Comp. n.º 463; Ej. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Comp. n.º 544; Ej. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Comp. n.º 464; Ej. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Comp. n.º 545; Ej. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Comp. n.º 465; Ej. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Comp. n.º 546; Ej. B.31; CF₃CO₂H</p>
	
<p>Comp. n.º 466; Ej. B.31; CF₃CO₂H</p>	<p>Comp. n.º 547; Ej. B.31; CF₃CO₂H</p>

	
Comp. n.º 467; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 548; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 468; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 549; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 469; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 550; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 470; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 551; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 471; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 552; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H

	
Comp. n.º 472; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 553; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 473; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 554; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 474; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 555; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 475; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 556; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 476; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 557; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H

	
Comp. n.º 477; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 558; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 478; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 559; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 479; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 560; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 480; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 561; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 481; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 562; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H

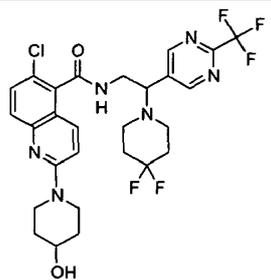
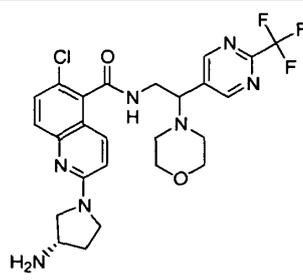
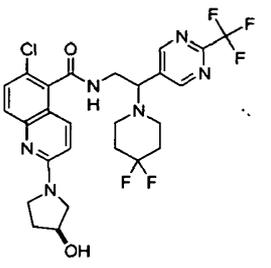
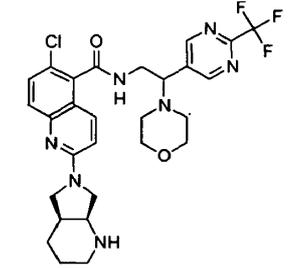
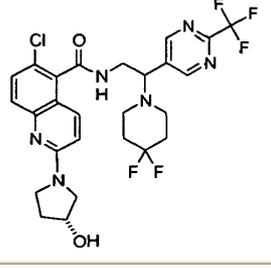
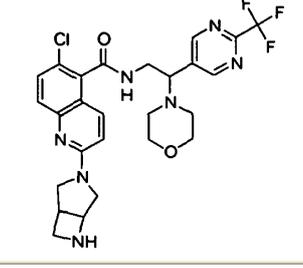
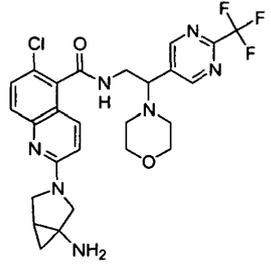
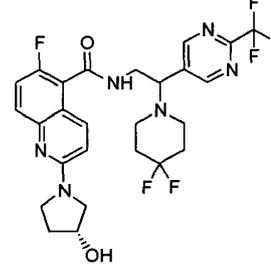
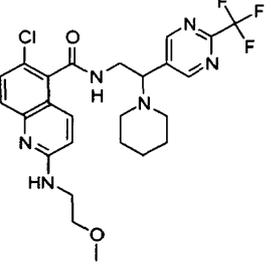
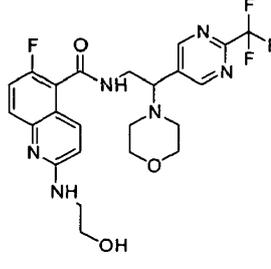
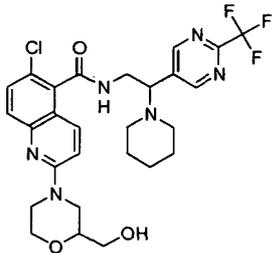
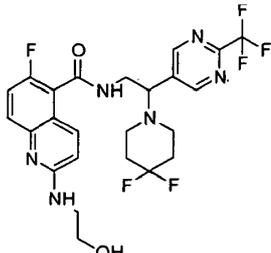
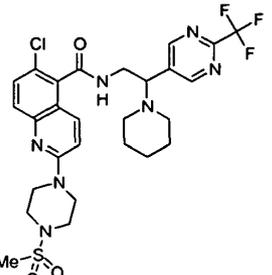
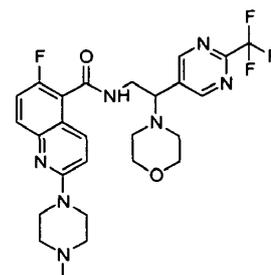
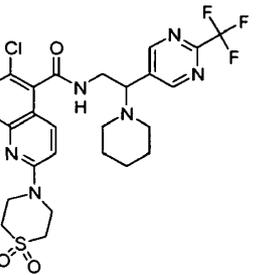
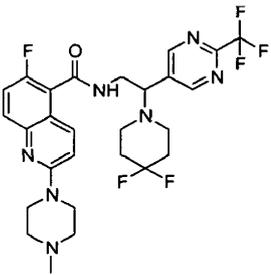
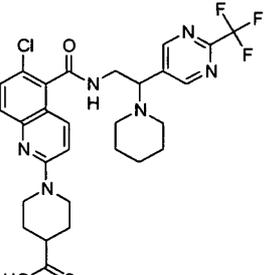
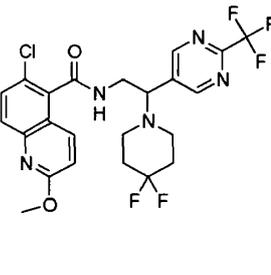
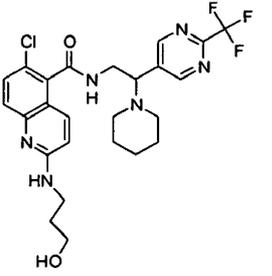
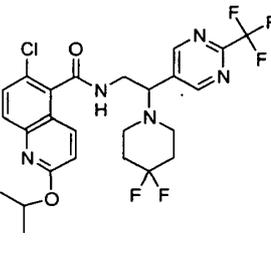
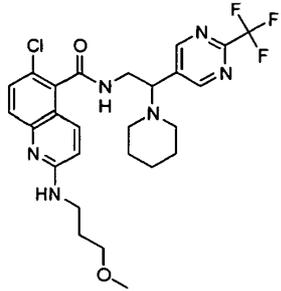
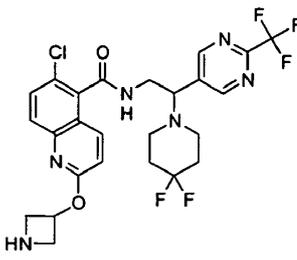
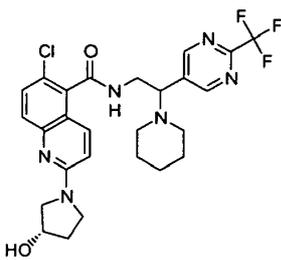
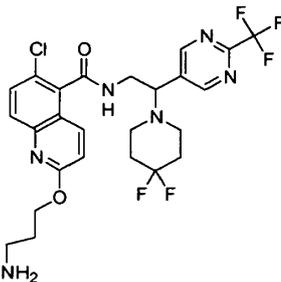
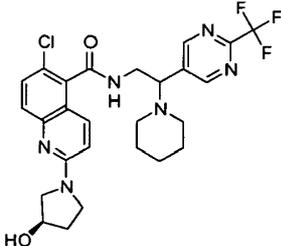
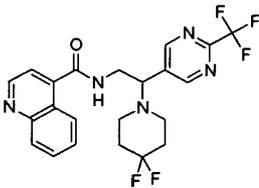
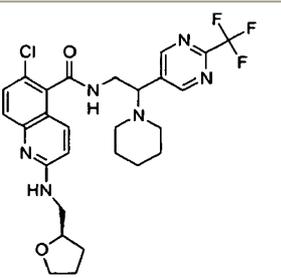
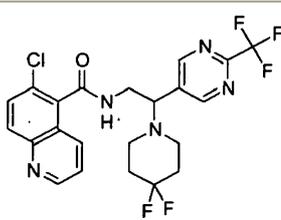
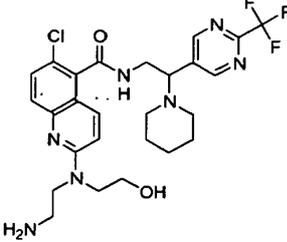
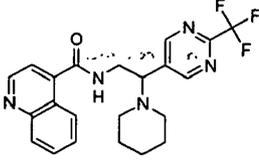
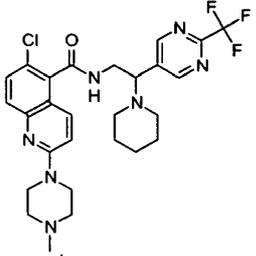
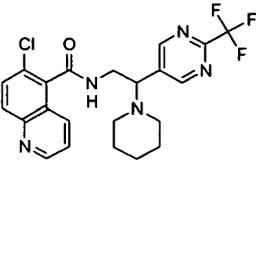
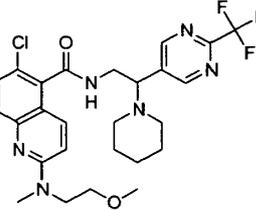
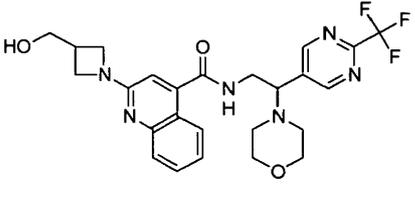
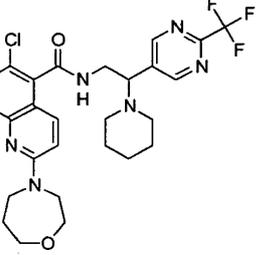
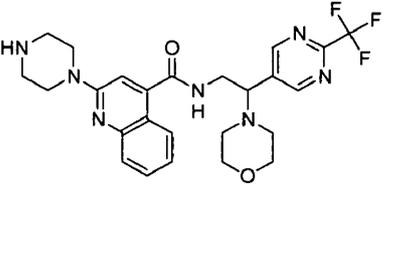
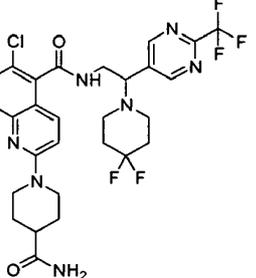
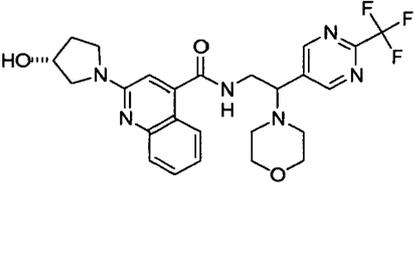
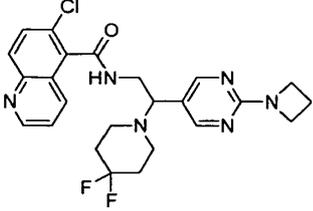
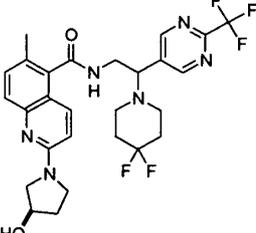
	
Comp. n.º 482; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 563; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 483; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 564; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 484; Ej. B.31	Comp. n.º 565; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H

Tabla F-4:

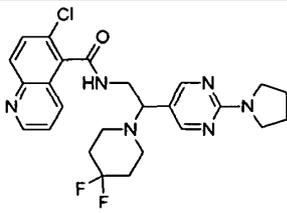
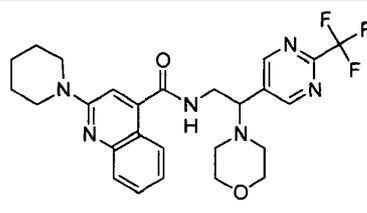
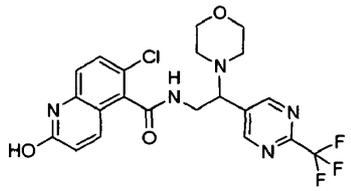
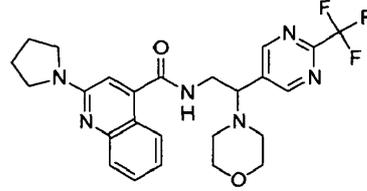
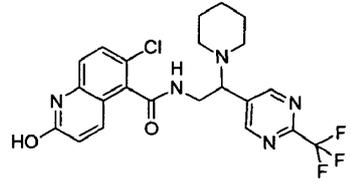
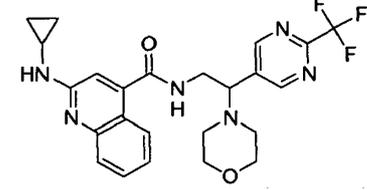
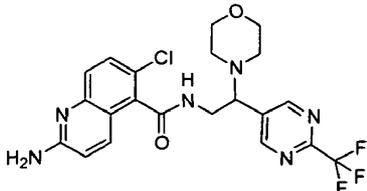
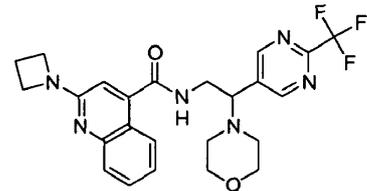
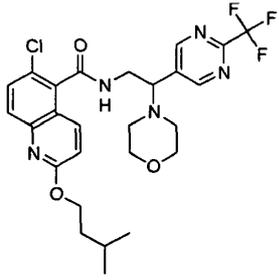
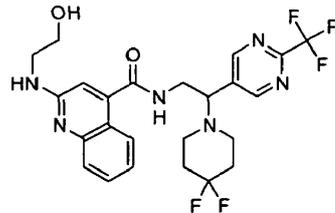
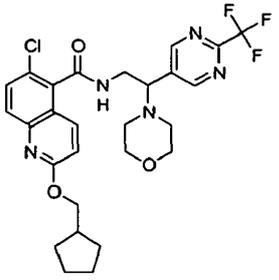
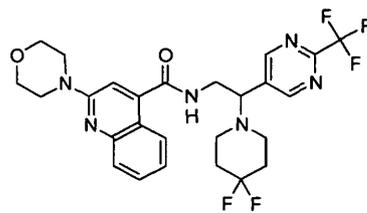
	
Comp. n.º 566; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 617; Ej. B.38; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 567; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 618; Ej. B.38; CF ₃ CO ₂ H

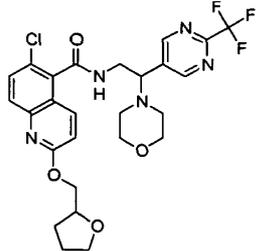
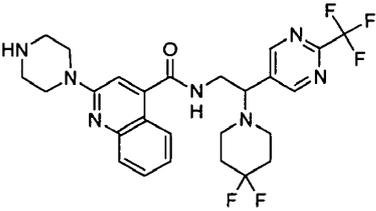
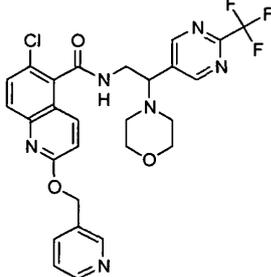
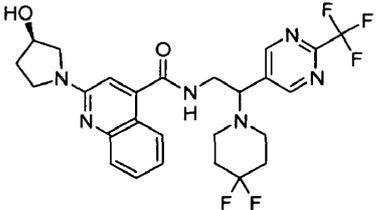
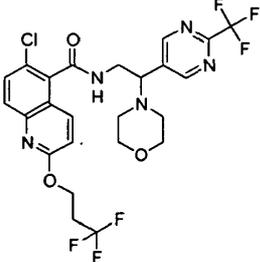
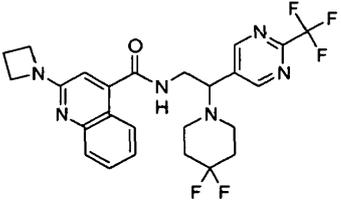
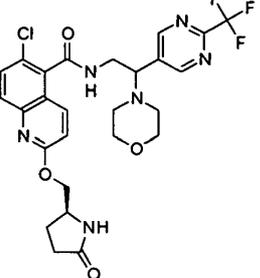
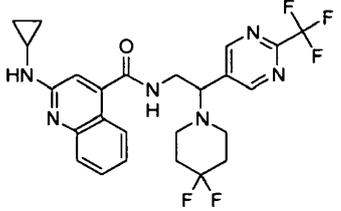
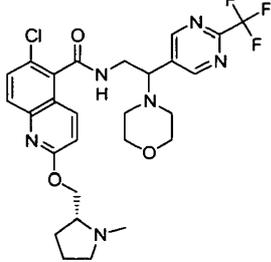
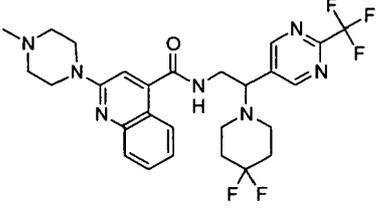
	
Comp. n.º 568; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 619; Ej. B.38; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 569; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 620; Ej. B.38; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 570; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 621; Ej. B.38; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 571; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 622; Ej. 37
	
Comp. n.º 572; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 623; Ej. 37

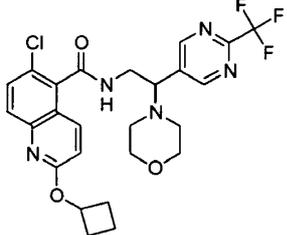
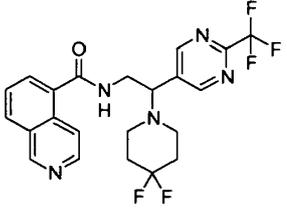
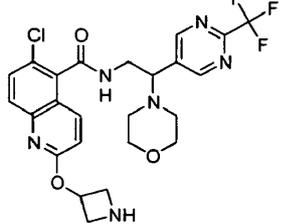
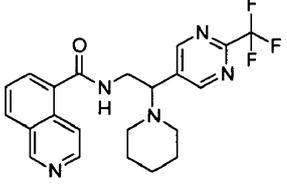
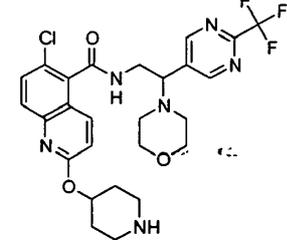
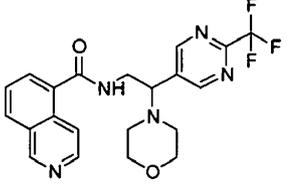
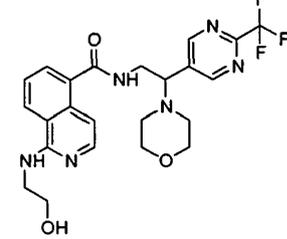
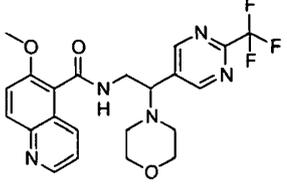
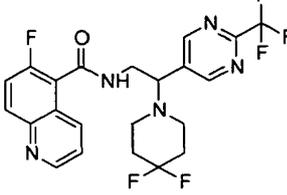
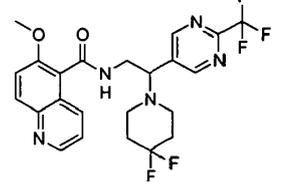
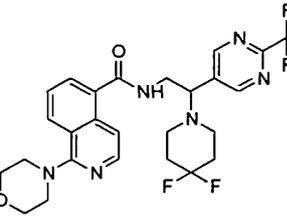
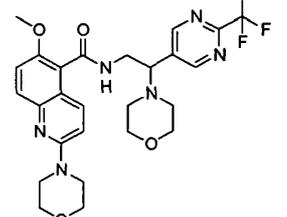
	
Comp. n.º 573; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 624; Ej. B.37; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 574; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 625; Ej. B.37
	
Comp. n.º 575; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 626; Ej. B.30
	
Comp. n.º 576; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 627; Ej. B.30
	
Comp. n.º 577; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 628; Ej. B.30

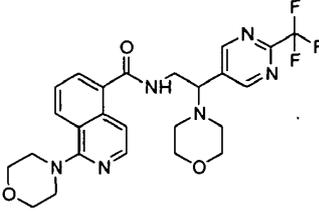
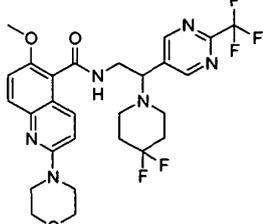
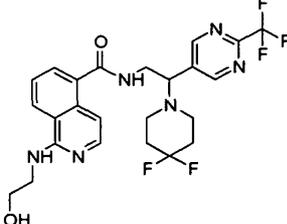
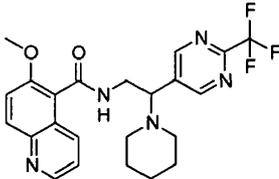
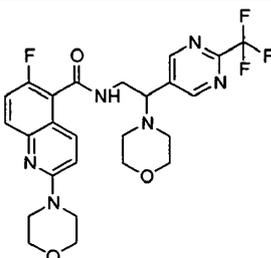
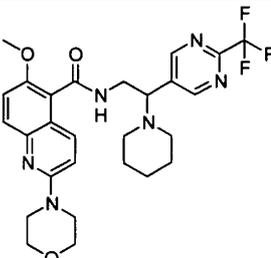
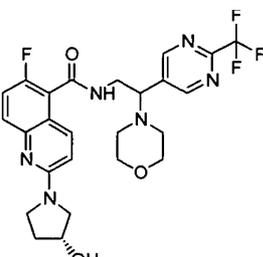
	
Comp. n.º 578; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 629; Ej. B.30
	
Comp. n.º 579; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 630; Ej. B.31
	
Comp. n.º 580; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 631; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 581; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 632; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 585; Ej. B.34; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 633; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H

Comp. n.º 586; Ej. B.34; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 634; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
Comp. n.º 587; Ej. B.34; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 635; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
Comp. n.º 588; Ej. B.34; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 636; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
Comp. n.º 589; Ej. B.34; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 637; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
Comp. n.º 590; Ej. B.34; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 638; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
Comp. n.º 591; Ej. B.34; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 639; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H

	
Comp. n.º 592; Ej. B.34; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 640; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 594; Ej. B.35; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 641; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 595; Ej. B.35; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 642; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 597; Ej. B.36; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 643; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 599; Ej. B.37; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 644; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 600; Ej. B.37; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 645; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H

	
Comp. n.º 601; Ej. B.37; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 646; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 602; Ej. B.37; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 647; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 603; Ej. B.37; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 648; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 604; Ej. B.37; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 649; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 605; Ej. B.37; CF ₂ CO ₂ H	Comp. n.º 650; Ej. B.31; CF ₃ CO ₂ H

	
Comp. n.º 606; Ej. B.37; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 651; Ej. B.30; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 607; Ej. B.37; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 652; Ej. B.30; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 608; Ej. B.37; CF ₃ CO ₂ H	Comp. n.º 653; Ej. B.30; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 610; Ej. B.38;	Comp. n.º 654; Ej. B.38; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 611; Ej. B.38;	Comp. n.º 655; Ej. B.38; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 612; Ej. B.38	Comp. n.º 656; Ej. B.38; CF ₃ CO ₂ H

	
Comp. n.º 613; Ej. B.38	Comp. n.º 657; Ej. B.38; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 614; Ej. B.38	Comp. n.º 658; Ej. B.38, CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 615; Ej. B.38	Comp. n.º 659; Ej. B.38; CF ₃ CO ₂ H
	
Comp. n.º 616; Ej. B.38; CF ₃ CO ₂ H	

C. Parte analítica

C.1 Puntos de fusión

- 5 (a) Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un instrumento DSC823e (Mettler-Toledo). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. Los valores notificados son valores pico.
- 10 (b) Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un aparato de punto de fusión WRS-2A que se adquirió de Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd. Se midieron los puntos de fusión con una velocidad de calentamiento lineal de 0,2-5,0°C/minuto. Los valores notificados son intervalos de fusión. La temperatura máxima era de 300°C.
- 15 (c) Para varios compuestos, se obtuvieron los puntos de fusión con una placa caliente Kofler, que consistía en una placa calentada con gradiente de temperatura lineal, una aguja indicadora deslizante y una escala de temperatura en grados centígrados.
- 20 Se obtuvieron valores con incertidumbres experimentales que están asociadas comúnmente con este método analítico.

Tabla F-5: puntos de fusión

Comp. n.º	p.f. (°C)	Comp. n.º	p.f. (°C)	Comp. n.º	p.f. (°C)
1	199,1 (a)	4	179 (c)	5	176 (c)
6	173 (c)	62	177,9 (a)	104	225,2 (a)
7	187,3 (a)	63	190,4 (a)	105	207,6 (a)
8	198 (c)	64	154,3 (a)	106	159,7 (a)
10	208,9 (a)	65	219,6 (a)	108	163,1 (a)
11	208,7 (a)	67	171,2 (a)	110	213,2 (a)
26	175,8-176,2 (b)	68	173,8 (a)	111	215,9 (a)
28	165,3-165,7 (b)	69	160,6 (a)	114	239,3 (a)
29	155,0-162,2 (b)	70	160,9 (a)	123	126,1-127,0 (b)
32	191,0-195,4 (b)	74	218,2 (a)	129	200,4 (a)
33	219,2 (a)	75	169,4 (a)	130	192,4 (a)
34	253,7-254,3 (b)	76	214,6 (a)	133	217,4 (a)
35	183,6 (a)	77	206,9 (a)	134	236,3 (a)
36	206,6 (a)	78	202,9 (a)	136	193,6 (a)
37	211,9 (a)	79	186,2 (a)	137	189,0 (a)
38	116,8 (a)	80	210,8 (a)	138	136,4 (a)
39	125,3 (a)	81	212,8 (a)	139	225,0 (a)
43	208,3 (a)	82	212,9 (a)	140	191,5 (a)
44	180,9 (a)	83	247,1 (a)	141	204,6 (a)
46	217,7 (a)	84	246,3 (a)	143	222,9 (a)
47	217,7 (a)	86	177,0 (a)	145	193,6-196,0 (b)
48	181,0 (a)	88	231,2 (a)	148	214,5 (a)
49	159,8 (a)	91	200,7 (a)	150	128,3 (a)
50	120,2 (a)	92	167,2 (a)	151	196,4 (a)
51	199,6 (a)	93	218,1 (a)	152	187,1 (a)
54	162,9 (a)	96	160,0 (a)	153	158,1 (a)
55	151,0 (a)	97	125,3 (a)	157	122,7-126,5 (b)
57	202,9 (a)	99	190,3 (a)	158	158,2-161,0 (b)
58	231,6 (a)	100	143,2 (a)	159	120,8-124,0 (b)
59	156,6 (a)	101	165,0 (a)	160	186,6-187,3 (b)
60	228,3 (a)	102	234,3 (a)	165	214,4 (a)
61	184,6 (a)	103	141,3 (a)	315	2461-253,9 (b)

C.2 CLEM

5

Procedimiento general A de CLEM

10

Se realizó la medición de HPLC usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna (fijado a 40°C, a menos que se indique lo contrario), un detector de haz de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se repartió el flujo de la columna a un espectrómetro EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas explorando desde 100 hasta 1000 en 1 segundo usando un tiempo de residencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la

adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general B de CLEM

5 Se realizó la medición de CL usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (fijado a 55°C), un detector de haz de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se repartió el flujo de la columna a un espectrómetro EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas explorando desde 100 hasta 1000 en 0,18 segundos usando un tiempo de
10 residencia de 0,02 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3,5 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general C de CLEM

15 Se realizó la medición de HPLC usando un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de haz de diodos (DAD) (longitud de onda usada 220 nm), un calentador de columna y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se repartió el flujo de la columna a un instrumento Agilent MSD serie G1946C y G1956A. Se configuró el detector de EM con API-ES (ionización por electropulverización a presión atmosférica). Se adquirieron los espectros de masas explorando desde 100 hasta 1000. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 2500 V para el modo de ionización positiva y 3000 V para el modo de ionización negativa. El voltaje de fragmentación era de 50 V. Se mantuvo la temperatura del gas de secado a 350°C a un flujo de 10 l/min.

CLEM - Procedimiento 1

25 Además del procedimiento general A: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra EM C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el
30 1% de A y el 99% de B en 1 minuto y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto y se reequilibra con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

CLEM - Procedimiento 2

35 Además del procedimiento general A: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Atlantis C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 70% de metanol + 30% de H₂O; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de B hasta el 5% de B + el 95% de A en 12 minutos. Se usó
40 un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

CLEM - Procedimiento 3

45 Además del procedimiento general A: se fijó el calentador de columna a 60°C. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra EM C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 50% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el 100% de B en 0,5 minutos y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto y se
50 reequilibra con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

CLEM - Procedimiento 4

55 Además del procedimiento general C: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50x2,0 mm 5 µm con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05%). En primer lugar, se mantuvo el 90% de A y el 10% de B durante 0,8 minutos. Entonces se aplicó un gradiente hasta el 20% de A y el 80% de B en 3,7 minutos y se mantuvo durante 3 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno era de 50°C.
60 (Polaridad de EM: positiva)

CLEM - Procedimiento 5

65 Además del procedimiento general B: se llevó a cabo UPLC de fase inversa (cromatografía de líquidos de ultra resolución) en una columna C18 de híbrido de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con

una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje del cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

CLEM - Procedimiento 6

Además del procedimiento general C: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50x2,0 mm 5 µm con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05%). En primer lugar, se mantuvo el 100% de A durante 1 minuto. Entonces se aplicó un gradiente hasta el 70% de A y el 30% de B en 4,5 minutos y se mantuvo durante 2 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno era de 50°C. (Polaridad de EM: positiva).

CLEM - Procedimiento 7

Además del procedimiento general C: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50x2,0 mm 5 µm con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05%). En primer lugar, se mantuvo el 100% de A durante 1 minuto. Entonces, se aplicó un gradiente hasta el 40% de A y el 60% de B en 4 minutos y se mantuvo durante 2,5 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno era de 50°C. (Polaridad de EM: positiva).

CLEM - Procedimiento 8

Además del procedimiento general A: se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Ultimate XB-C18, 50x2,1 mm 5 µm con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil C: NH₄HCO₃ 10 mmol/l; fase móvil D: acetonitrilo). En primer lugar, se mantuvo el 100% de C durante 1 minuto. Entonces, se aplicó un gradiente hasta el 40% de C y el 60% de D en 4 minutos y se mantuvo durante 2,5 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno era de 50°C. (Polaridad de EM: positiva).

Tabla F-6: Tiempo de retención (R_t) en minutos, pico [M+H]⁺, procedimiento de CLEM

Comp. n.º	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento de CLEM	Comp. n.º	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento de CLEM
3	4,56	431	3	218	4,74	476	8
12	1,44	495	5	219	4,85	502	8
5	1,28	465	5	220	5,27	511	8
14	1,39	465	5	221	5,22	481	8
15	3,30	386	7	222	5,21	593	8
16	1,11	465	5	223	5,17	551	8
18	1,34	507	5	224	5,54	552	8
19	1,22	465	5	225	5,61	536	8
24	1,25	507	5	226	4,88	482	8
25	3,45	397	7	227	5,29	491	8
27	3,36	505	4	228	4,74	493	8
29	3,29	555	4	229	4,67	463	8
31	4,40	431	1	230	4,79	491	8
41	8,00	496	2	231	4,76	461	8
42	6,46	535	2	232	4,66	492	8
45	4,86	416	1	233	4,6	462	8
52	5,00	444	2	234	6,05	537	8
66	5,18	466	1	235	5,72	541	8
71	5,06	448	1	236	5,66	511	8

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento de CLEM	Comp. n.º	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento de CLEM
72	4,62	446	1	237	6,37	543	8
73	5,82	444	1	238	5,86	521	8
87	5,06	531	2	239	5,87	553	8
89	4,37	505	2	240	5,41	593	8
90	4,63	519	2	241	4,97	507	8
94	5,31	559	2	242	4,91	477	8
95	5,10	501	2	243	5,04	477	8
96	5,14	497	2	244	5,12	475	8
98	3,58	461	7	245	4,97	476	8
106	7,52	650	2	246	5,8	553	8
107	6,83	628	2	247	5,74	523	8
109	5,22	528	3	248	5,98	525	8
113	6,35	478	2	249	5,93	551	8
116	3,21	490	7	250	5,13	609	8
117	4,46	436	7	251	5,07	579	8
118	3,29	504	7	252	5,7	552	8
119	3,71	475	7	253	5,52	527	8
120	3,60	491	7	254	5,46	497	8
121	4,17	422	7	255	4,81	518	8
122	3,34	463	7	256	4,92	453	8
124	0,91	550	5	257	5,8	511	8
127	5,61	550	2	258	5,87	509	8
128	4,13	530	2	259	4,74	488	8
132	4,05	485	1	260	5,56	497	8
135	4,71	446	3	261	5,53	495	8
142	7,77	482	2	262	5,86	536	8
144	3,29	499	7	263	5,49	522	8
146	6,33	579	2	264	5,1	502	8
155	4,61	519	3	265	5,6	525	8
161	4,07	545	7	266	5,76	510	8
162	4,13	501	7	267	5,06	482	8
163	3,12	515	4	268	4,97	483	8
164	8,39	500	2	269	5,47	568	8
166	5,15	476	7	270	5,14	508	8
167	4,57	530	6	271	3,47	530	7
168	4,09	489	7	272	3,98	503	7
175	5,57	521	1	273	3,31	543	4
176	3,9	552	7	274	3,58	544	7
177	4,53	551	7	275	5,89	529	8
178	4,03	531	7	276	3,66	571	4

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento de CLEM	Comp. n.º	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento de CLEM
179	3,3	515	4	277	4,28	573	7
180	3,27	503	4	278	3,89	519	7
181	5,15	558	6	279	3,99	503	7
182	4,46	547	7	280	6,41	572	8
183	5,91	501	6	281	3,68	574	7
184	5,52	489	8	282	5,38	495	8
185	4,09	519	7	283	6,23	543	8
186	6,13	536	8	284	5,07	491	8
187	4,8	498	8	285	4,96	559	8
188	5,51	526	8	286	5,38	497	8
189	5,21	538	8	287	4,95	567	8
190	5,52	522	8	288	4,99	532	8
191	3,41	559	4	289	5,15	548	8
192	3,69	483	7	290	3,37	461	7
193	3,49	529	4	291	5,93	594	8
194	4,7	468	8	29	5,42	552	8
195	3,8	496	7	293	5,98	535	8
196	3,64	557	4	294	5,96	537	8
197	4,8	560	8	295	4,74	518	8
198	3,58	530	7	296	4,68	461	8
199	4,83	533	8	297	5,14	524	8
200	5,4	554	8	298	5,64	568	8
201	6,19	600	8	299	5,69	566	8
202	4,86	537	8	300	5,98	594	8
203	5,57	609	8	301	3,28	551	7
204	6,19	537	8	302	4,97	539	8
205	5,39	538	8	303	4,85	477	8
206	5,53	510	8	304	5,92	537	8
207	4,31	447	8	305	5,83	525	8
208	5,09	467	8	306	5,85	582	8
209	5,56	567	8	307	5,99	535	8
210	4,9	475	8	308	5,66	509	8
211	5,27	467	8	309	5,28	650	8
212	5,57	511	8	310	4,94	534	8
213	5,97	592	8	311	4,38	477	8
214	5,82	523	8	312	5,33	608	8
215	5,63	593	8	313	3,67	519	7
216	5,27	522	8	314	3,78	517	7
217	5,56	495	8				

Tabla F-7: Tiempo de retención (R_t) en minutos, pico [M-H], procedimiento de CLEM

Comp. n.º	R _t	[M-H] ⁺	Procedimiento de CLEM
56	4,83	549	3
112	5,53	498	3
154	5,66	531	2
40	4,72	537	3

C.3 Rotación óptica

- 5 Se midió la rotación óptica usando un polarímetro Perkin Elmer 341. $[\alpha]_D^{20}$ indica la rotación óptica medida con luz a la longitud de onda de la línea D de sodio (589 nm) a una temperatura de 20°C*. La longitud de trayectoria de la celda es de 10 cm. Detrás del valor real se mencionan la concentración y el disolvente de la disolución que se usó para medir la rotación óptica.
- 10 * Se midió la rotación óptica del compuesto (10) a 23°C (medido sin regulador de la temperatura).

Tabla F-8: Rotación óptica

Comp. n.º	$[\alpha]_D^{20}$	concentración	disolvente
10	+7,70º	0,4418% p/v	DMF (23°C)
46	+8,07º	0,2726% p/v	MeOH
47	-9,13º	0,4052% p/v	MeOH
67	+9,09º	0,3850% p/v	MeOH
68	-11,25º	0,4444% p/v	MeOH
69	+8,31º	0,4212% p/v	MeOH
70	-11,28º	0,3636% p/v	MeOH
83	+9,77º	0,5934% p/v	MeOH
84	-10,70º	0,3926% p/v	MeOH
114	+9,56º	0,3662% p/v	MeOH
124	-8,08º	0,3838% p/v	MeOH
169	-9,35º	0,3744% p/v	MeOH
174	-10,88º	0,3954% p/v	MeOH
175	+9,98º	0,4310% p/v	MeOH

15 C.4 SFC-EM

Para algunos compuestos, se midió la SFC-EM (cromatografía de fluidos supercríticos-espectrometría de masas) con un sistema de SFC analítico de Berger Instruments (Newark, DE, EE.UU.) que comprende un módulo de control de doble bomba (FCM-1200) para el suministro de dióxido de carbono (CO₂) y un modificador, un módulo de control térmico para el calentamiento de la columna (TCM2100) con control de temperatura en el intervalo de 1-150°C y válvulas de selección de columna (Valco, VICI, Houston, TX, EE.UU.) para seis columnas diferentes. El detector de haz de fotodiodos (Agilent 1100, Waldbronn, Alemania) está equipado con una celda de flujo de alta presión (hasta 400 bares) y configurado con un automuestreador CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, EE.UU.). Se acopla un espectrómetro de masas A ZQ (Waters, Milford, MA, EE.UU.) con una interfaz de electropulverización Z ortogonal con el sistema de SFC. Se realizaron el control de los instrumentos, la recogida de datos y el procesamiento con una plataforma integrada que consistía en el software SFC ProNTo y el software Masslynx.

30 Para el comp. n.º (10) se detectó un exceso enantiomérico del 100,0% cuando se llevó a cabo SFC-EM en una columna Chiralpak AD-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: metanol que contenía 2-propilamina al 0,2%) para ejecutar un gradiente de desde el 10% de B hasta el 40% de B a una velocidad del 1,6%/minuto. Entonces se aplicó un gradiente de desde el 40% de B hasta el 50% de B en 2 minutos y se mantuvo durante 3,6 minutos. Se fijó la temperatura de la columna a 50°C. Se comparó esta medición frente a la mezcla racémica.

Para el comp. n.º (67) se detectó un exceso enantiomérico del 100,0% cuando se llevó a cabo SFC-EM en una columna Chiralpak AD-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: metanol que contenía 2-propilamina al 0,2%). En primer lugar, se mantuvo el 30% de B (y el 70% de A) durante 18,5 minutos. Entonces se aplicó un gradiente de
5 desde el 30% de B hasta el 50% de B en 2 minutos y se mantuvo durante 4,1 minutos. Se fijó la temperatura de la columna a 50°C. Se comparó esta medición frente a la mezcla racémica.

Se usaron condiciones de SFC-EM idénticas que para el comp. n.º (67) para las mediciones de SFC-EM del comp. n.º (68), (69), (70).

Para el comp. n.º (83) se detectó un exceso enantiomérico del 100,0% cuando se llevó a cabo SFC-EM en una columna Chiralpak AD-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: metanol que contenía 2-propilamina al 0,2%). En primer lugar, se mantuvo el 40% de B (y el 60% de A) durante 19,5 minutos. Entonces se aplicó un gradiente de
15 desde el 40% de B hasta el 50% de B en 2 minutos y se mantuvo durante 4,1 minutos. Se fijó la temperatura de la columna a 50°C. Se comparó esta medición frente a la mezcla racémica.

Se usaron condiciones de SFC-EM idénticas que para el comp. n.º (83) para las mediciones de SFC-EM del comp. n.º (84).

Para el comp. n.º (110) se detectó un exceso enantiomérico del 100,0% cuando se llevó a cabo SFC-EM en una columna Chiralpak AD-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: metanol que contenía 2-propilamina al 0,2%). En primer lugar, se mantuvo el 35% de B (y el 65% de A) durante 19,0 minutos. Entonces se aplicó un gradiente de
25 desde el 35% de B hasta el 50% de B en 1,5 minutos y se mantuvo durante 4,1 minutos. Se fijó la temperatura de la columna a 50°C. Se comparó esta medición frente a la mezcla racémica.

Se usaron condiciones de SFC-EM idénticas que para el comp. n.º (110) para las mediciones de SFC-EM del comp. n.º (111).

Para el comp. n.º (114) se detectó un exceso enantiomérico del 100,0% cuando se llevó a cabo SFC-EM en una columna Chiralpak AD-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: etanol que contenía 2-propilamina al 0,2%). En primer lugar, se mantuvo el 25% de B (y el 75% de A) durante 18,0 minutos. Entonces se aplicó un gradiente de desde el
35 25% de B hasta el 50% de B en 2,5 minutos y se mantuvo durante 4,1 minutos. Se fijó la temperatura de la columna a 50°C. Se comparó esta medición frente a la mezcla racémica.

Se usaron condiciones de SFC-EM idénticas que para el comp. n.º (114) para la medición de SFC-EM del comp. n.º (124).

Para el comp. n.º (115) se detectó un exceso enantiomérico del 100,0% cuando se llevó a cabo SFC-EM en una columna Chiralpak AD-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: metanol que contenía 2-propilamina al 0,2%). En primer lugar, se mantuvo el 40% de B (y el 60% de A) durante 19,5 minutos. Entonces se aplicó un gradiente de
45 desde el 40% de B hasta el 50% de B en 1 minuto y se mantuvo durante 4,1 minutos. Se fijó la temperatura de la columna a 50°C. Se comparó esta medición frente a la mezcla racémica.

Para el comp. n.º (138) se encontró un exceso enantiomérico del 100% cuando se realizó un examen (no estaba disponible la mezcla racémica para comparar) con 4 columnas diferentes (Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, Chiralcel OD-H, Chiralpak AS-H; 500 x 4,6 mm; Daicel Chemical Industries Ltd) y 3 disolventes diferentes (MeOH, EtOH, 2-propanol; el disolvente contiene 2-propilamina al 0,2%). Se llevó a cabo SFC-EM con una de las columnas mencionadas anteriormente con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: uno de los disolventes mencionados anteriormente que contenía 2-propilamina al 0,2%) para ejecutar una condición de desde el 10% de B hasta el 40% de B en 18,75 minutos. Entonces se aplicó un gradiente de desde el 40% de B hasta el 50% de B en 2 minutos y se mantuvo durante 3,6 minutos. Se fijó la temperatura de la columna a 50°C.

C.5 RMN

Para varios compuestos, se registraron los espectros de ¹H-RMN en un espectrómetro Bruker DPX-360, en un espectrómetro Bruker DPX-400 o en un espectrómetro Bruker Avance 500 con secuencias de pulso convencionales, que funcionaban a 360 MHz, 400 MHz y 500 MHz respectivamente, usando CLOROFORMO-d o DMSO-d₆ como disolventes. Se notifican los desplazamientos químicos (δ) en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
83	CDCl ₃	δ ppm 1,98-2,10 (m, 4 H), 2,59 - 2,73 (m, 4 H), 3,73 (t, J=4,8 Hz, 4 H), 3,85 (t, J=4,8 Hz, 4 H), 3,89 - 4,08 (m, 3 H), 6,26 (t, J=5,3 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=7,1 Hz, 1 H), 7,51 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 8,88 (s, 2 H)
127	CDCl ₃	δ ppm 1,76 - 1,96 (m, 4 H), 2,46 - 2,53 (m, 1 H), 2,56 - 2,64 (m, 1 H), 2,65 - 2,72 (m, 1 H), 2,82 (q, J=10,9 Hz, 1 H), 3,00 - 3,05 (m, 4 H), 3,72 - 3,80 (m, 4 H), 3,95 - 4,01 (m, 2 H), 4,04 - 4,08 (m, 1 H), 6,46 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 7,01 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J=8,5, 7,1 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,37 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 8,87 (s, 2 H)
175	CDCl ₃	δ ppm 0,59 - 0,65 (m, 2 H), 0,85 - 0,92 (m, 2 H), 1,97 - 2,11 (m, 4 H), 2,58 - 2,74 (m, 5 H), 3,89 - 4,08 (m, 3 H), 5,37 (s a, 1 H), 6,32 (t, J=5,2 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=9,3 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J=7,1, 1,1 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J=8,5, 7,1 Hz, 1 H), 7,71 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=9,3 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H)
403	(CD ₃) ₂ SO	9,12 (s, 2H), 8,72 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,4, 1H), 7,56 (d, J = 9,0, 1H), 7,51 (d, J = 9,0, 1H), 7,24 (d, J = 9,5, 1H), 4,19 (t, J = 7,3, 1H), 4,06-3,95 (m, J = 16,3, 6,6, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 3,75 - 3,69 (m, J = 5,1, 4H), 3,68 - 3,62 (m, J = 5,2, 4H), 2,71 - 2,60 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,05 - 1,91 (m, 4H).
404	CD ₃ OD	9,11 (s, 2H), 8,07 - 7,72 (m, 3H), 7,16 (s a, 1H), 4,33 -4,08 (m, 3H), 3,79 (t, J = 4,6, 4H), 3,68 (d, J = 7,4, 2H), 3,58 (dd, J = 11,9, 7,9, 1H), 3,46 (ddd, J = 8,1, 6,5, 3,3, 1H), 3,37 - 3,33 (m, 1H), 3,19 - 3,05 (m, 1H), 2,97 - 2,74 (m, 5H), 2,35 (td, J = 12,8, 7,6, 1H), 1,86 (dq, J = 13,4, 8,4, 1H).
406	CD ₃ OD	9,09 (s, 2H), 8,05 (d, J = 9,7, 1H), 7,96 - 7,84 (m, 1H), 7,74 (d, J = 9,1, 1H), 7,22 (d, J = 9,7, 1H), 4,37 - 3,97 (m, 7H), 3,89 - 3,71 (m, 5H), 3,03 (s, 6H), 2,90 - 2,64 (m, 5H), 2,53 - 2,37 (m, 1H).
407	CD ₃ OD	9,15 (s, 2H), 8,11 (d, J = 9,8, 1H), 7,95 (d, J = 9,1, 1H), 7,77 (d, J = 9,1, 1H), 7,28 (d, J = 9,8, 1H), 4,45 (dd, J = 8,9, 5,5, 1H), 4,38 - 4,03 (m, 6H), 3,93 - 3,77 (m, 5H), 3,10 - 2,96 (m, 7H), 2,96 - 2,81 (m, 2H), 2,80 - 2,64 (m, 1H), 2,56 - 2,41 (m, 1H).
408	CD ₃ OD	9,09 (s, 2H), 7,83 (d, J = 9,4, 1H), 7,68 (dd, J = 9,1, 0,6, 1H), 7,54 (d, J = 0,9, 1H), 7,27 (d, J = 9,4, 1H), 4,35 - 4,03 (m, 3 H), 3,82 - 3,75 (m, 4H), 3,71 - 3,33 (m, 8H), 3,07 (d, J = 7,3, 2H), 2,93 - 2,69 (m, 4H), 2,23 (dt, J = 13,6, 6,8, 1H), 1,09 (d, J = 6,6, 6H).
409	CD ₃ OD	9,11 (s, 2H), 7,84 (d, J = 9,4, 1H), 7,70 (d, J = 9,1, 1H), 7,54 (d, J = 9,0, 1H), 7,30 (d, J = 9,5, 1H), 4,34 (dd, J = 8,9, 5,5, 1H), 4,26 - 3,87 (m, 5H), 3,87 - 3,73 (m, 4H), 3,66 - 3,50 (m, 4H), 3,04 - 2,72 (m, 6H), 1,16 - 0,92 (m, 4H).
410	CD ₃ OD	9,12 (s, 2H), 7,83 (d, J = 9,5, 1H), 7,69 (d, J = 9,1, 1H), 7,54 (d, J = 9,0, 1H), 7,28 (d, J = 9,4, 1H), 4,35 (dd, J = 8,9, 5,5, 1H), 4,18 (ddd, J = 22,7, 13,7, 7,2, 2H), 3,87 - 3,75 (m, 4H), 3,73 - 3,37 (m, 9H), 3,04 - 2,75 (m, 4H), 1,41 (d, J = 6,6, 6H).
411	CD ₃ OD	9,07 (s, 2H), 7,83 (d, J = 9,4, 1H), 7,68 (d, J = 9,1, 1H), 7,54 (d, J = 9,0, 1H), 7,27 (d, J = 9,4, 1H), 4,27 - 4,02 (m, 3H), 3,83 3,15 (m, 14H), 2,88 -2,62 (m, 4H), 1,40 (t, J = 7,3, 3H).
412	CD ₃ OD	9,10 (s, 2H), 7,76 (d, J = 9,2, 1H), 7,71 (d, J = 9,0, 1H), 7,61 (d, J = 9,0, 1H), 6,97 (d, J = 9,3, 1H), 4,27 (dd, J = 8,7, 5,5, 1H), 4,23 - 4,03 (m, 2H), 3,94 - 3,86 (m, 2H), 3,81 - 3,71 (m, 4H), 3,52 - 3,43 (m, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,92 - 2,81 (m, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 2H).
413	CD ₃ OD	9,14 (s, 2H), 7,89 (d, J = 9,6, 1H), 7,77 (d, J = 9,0, 1H), 7,60 (d, J = 9,0, 1H), 7,35 (d, J = 9,7, 1H), 4,51 (d, J = 13,3, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 13,7, 5,4, 1H), 4,18 (dd, J = 13,6, 9,4, 1H), 4,05 (d, J = 13,8, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 4H), 3,66 - 3,39 (m, 3H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,95 - 2,81 (m, 2H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 2,04 - 1,88 (m, 1H), 1,86 - 1,67 (m, 2H).
414	CD ₃ OD	9,02 (s, 2H), 7,66 - 7,51 (m, 2H), 7,43 (d, J = 9,0, 1H), 7,12 (d, J = 9,5, 1H), 4,13 - 3,91 (m, 3H), 3,82 - 3,61 (m, 8H), 2,69 - 2,46 (m, 4H), 1,79-1,53 (m, 6H).
415	(CD ₃) ₂ SO	9,04 (s, J = 20,3, 2H), 8,66 (t, J = 5,5, 1H), 7,63 (d, J = 9,3, 1H), 7,51 (d, J = 9,0, 1H), 7,44 (d, J = 9,0, 1H), 6,86 (d, J = 9,3, 1H), 4,06 - 3,78 (m, 3H), 3,68 - 3,44 (m, 8H), 2,56 - 2,43 (m, 4H), 2,03 - 1,85 (m, 4H).
416	(CD ₃) ₂ SO	9,06 (s, 2H), 8,65 (t, J = 5,5, 1H), 7,66 (d, J = 9,2, 1H), 7,53 (d, J = 9,1, 1H), 7,46 (d,

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
		J = 9,1, 1H), 6,68 (d, J = 9,2, 1H), 4,09 (app t, J = 7,5, 4H), 4,04 - 3,78 (m, 3H), 3,64 - 3,50 (m, 4H), 2,47 - 2,24 (m, 6H).
417	(CD ₃) ₂ SO	9,12 (s, J = 10,6, 2H), 8,81 - 8,75 (m, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,54 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 1H), 3,95 - 3,88 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 4H), 2,72 - 2,64 (m, 2H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,04 - 1,95 (m, 4H), 1,71 - 1,65 (m, 2H), 1,64 - 1,58 (m, 4H).
418	(CD ₃) ₂ SO	9,13 (s, 2H), 8,92 - 8,84 (m, 1H), 8,00 - 7,80 (m, 2H), 7,78 - 7,69 (m, 1H), 7,28 - 7,10 (m, 1H), 4,22 (t, J = 7,2, 1H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 3,96 - 3,89 (m, 1H), 3,68 (s, 4H), 2,69 - 2,63 (m, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,09 - 2,03 (m, 4H), 2,03 - 1,94 (m, 4H).
419	(CD ₃) ₂ SO	9,13 (s, 2H), 8,89 (t, J = 5,7, 1H), 7,90 (d, J = 9,4, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 6,94 (d, J = 9,3, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 4H), 4,23 (t, J = 7,3, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 2,70 - 2,55 (m, 3H), 2,49 - 2,44 (m, 3H), 2,03 - 1,93 (m, 4H).
420	(CD ₃) ₂ SO	10,01 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,78 (t, J = 5,8, 1H), 7,77 (d, J = 9,2, 1H), 7,61 (d, J = 9,0, 1H), 7,56 (d, J = 9,0, 1H), 6,98 (d, J = 9,3, 1H), 4,24 (t, J = 7,4, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 3H), 3,96 - 3,89 (m, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 1H), 3,56 (dd, J = 18,5, 8,2, 1H), 2,89 (s, J = 4,3, 6H), 2,72 - 2,54 (m, 4H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 4H).
421	(CD ₃) ₂ SO	10,00 - 9,89 (m, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,77 (t, J = 5,8, 1H), 7,77 (d, J = 7,1, 1H), 7,60 (d, J = 9,1, 1H), 7,55 (d, J = 9,0, 1H), 6,97 (d, J = 9,3, 1H), 4,26 - 4,20 (m, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 3H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,75 - 3,65 (m, 1H), 3,55 (dd, J = 18,4, 8,2, 1H), 2,89 (s, J = 5,0, 6H), 2,71 - 2,55 (m, 4H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 4H).
422	(CD ₃) ₂ SO	9,71 - 9,53 (m, 1H), 9,14 (d, J = 6,1, 2H), 8,78 (t, J = 5,8, 1H), 7,67 (d, J = 9,3, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 6,87 (d, J = 9,3, 1H), 4,25 (t, J = 7,1, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,76 - 2,56 (m, 4H), 2,08 - 1,93 (m, 4H).
423	(CD ₃) ₂ SO	9,14 (s, 2H), 8,77 (t, J = 5,8, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,77 (d, J = 9,4, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,27 (d, J = 9,5, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 3H), 2,77 - 2,56 (m, 4H), 2,08 - 1,94 (m, 5H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,70 - 1,49 (m, 2H).
424	(CD ₃) ₂ SO	9,14 (s, 2H), 8,77 (t, J = 5,7, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 2H), 7,77 (d, J = 9,4, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,27 (d, J = 9,5, 1H), 4,50 (d, J = 9,2, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,12 - 3,97 (m, 2H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 3,31 - 3,18 (m, 3H), 2,76 - 2,56 (m, 4H), 2,10 - 1,94 (m, 5H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,69 - 1,48 (m, 2H).
425	(CD ₃) ₂ SO	9,14 (s, 2H), 8,79 (t, J = 5,8, 1H), 7,85 (d, J = 9,5, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,57 (d, J = 9,0, 1H), 7,38 (d, J = 9,5, 1H), 4,83 - 4,53 (m, 2H), 4,26 (t, J = 7,1, 1H), 4,09 - 3,88 (m, 2H), 3,74 - 3,51 (m, 2H), 3,44 - 3,14 (m, 4H), 2,99 - 2,88 (m, 1H), 2,77 - 2,55 (m, 4H), 2,01 (t, J = 14,0, 4H), 1,05 - 0,96 (m, 2H), 0,91 - 0,81 (m, 2H).
426	(CD ₃) ₂ SO	9,41 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,78 (t, J = 5,9, 1H), 7,84 (d, J = 9,4, 1H), 7,61 (d, J = 9,1, 1H), 7,57 (d, J = 9,0, 1H), 7,35 (d, J = 9,5, 1H), 4,59 (d, J = 14,0, 2H), 4,24 (t, J = 7,1, 1H), 4,08 - 3,87 (m, 2H), 3,62 (d, J = 11,6, 2H), 3,44 - 3,33 (m, 2H), 3,17 - 2,97 (m, 4H), 2,74 - 2,55 (m, 4H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 4H), 0,99 (d, J = 6,6, 6H).
427	(CD ₃) ₂ SO	9,55 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,78 (t, J = 5,9, 1H), 7,84 (d, J = 9,5, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,36 (d, J = 9,5, 1H), 4,70 (d, J = 13,9, 2H), 4,23 (t, J = 7,2, 1H), 4,08 - 3,86 (m, 2H), 3,62 - 3,49 (m, 3H), 3,33 - 3,19 (m, 2H), 3,18 - 3,04 (m, 2H), 2,75 - 2,53 (m, 4H), 2,05 - 1,94 (m, 4H), 1,29 (d, J = 6,6, 6H).
428	(CD ₃) ₂ SO	9,65 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,78 (t, J = 5,9, 1H), 7,85 (d, J = 9,4, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 2H), 7,36 (d, J = 9,5, 1H), 4,65 (d, J = 14,2, 2H), 4,24 (t, J = 7,2, 1H), 4,08 - 3,86 (m, 2H), 3,62 (d, J = 11,9, 2H), 3,34 - 3,14 (m, 4H), 3,07 (d, J = 11,6, 2H), 2,64 (d, J = 22,2, 4H), 2,00 (t, J = 14,0, 4H), 1,26 (t, J = 7,3, 3H).
429	(CD ₃) ₂ SO	9,74 - 9,62 (m, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,73 (t, J = 5,1, 1H), 7,77 (d, J = 9,4, 1H), 7,58 (d, J = 9,0, 1H), 7,54 (d, J = 9,0, 1H), 7,29 (d, J = 9,5, 1H), 4,68 (d, J = 12,7, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 1H), 4,08 - 3,86 (m, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 2,87 (s, 6H), 2,74 - 2,57 (m, 4H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 4H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,59 - 1,46 (m,

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
		1H).
430	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,06 (s, 2H), 8,00 - 7,91 (m, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,5, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 2H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,75 (t, J = 4,7, 4H), 3,73 - 3,63 (m, 3H), 3,61 - 3,55 (m, 1H), 3,37 - 3,34 (m, 1H), 2,79 - 2,70 (m, 2H), 2,70 - 2,63 (m, 2H).
431	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,09 (s, 2H), 7,91 (d, J = 9,3, 1H), 7,84 (d, J = 8,5, 1H), 7,76 (d, J = 9,0, 1H), 7,11 (d, J = 9,4, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 2H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 3,77 (t, J = 4,6, 4H), 3,73 (t, J = 5,9, 2H), 3,67 (t, J = 6,9, 2H), 2,87 - 2,76 (m, 2H), 2,76 - 2,69 (m, 2H), 2,02 - 1,91 (m, 2H).
432	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,06 (s, 2H), 7,95 (d, J = 7,5, 1H), 7,83 (d, J = 7,5, 1H), 7,78 (d, J = 8,9, 1H), 7,16 (d, J = 7,5, 1H), 4,24 - 4,09 (m, 3H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,83 - 3,71 (m, 6H), 3,66 - 3,52 (m, 1H), 2,79 - 2,58 (m, 4H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 3H), 1,78 - 1,67 (m, 1H).
433	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,16 (s, 2H), 8,01 (d, J = 9,8, 1H), 7,92 (d, J = 9,1, 1H), 7,71 (d, J = 9,1, 1H), 7,40 (d, J = 9,9, 1H), 4,48 - 4,4 (m, 1H), 4,31 - 4,16 (m, 2H), 3,94 - 3,87 (m, 2H), 3,82 (t, J = 4,7, 4H), 3,40 (s, 3H), 3,14 - 3,08 (m, 2H), 3,06 - 2,99 (m, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,7 (s, 3H), 2,18 - 2,08 (m, 2H).
434	CD3OD	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,01 (s, 2H), 7,58 (dd, J = 9,1, 3,7, 2H), 7,50 - 7,18 (m, 6H), 6,82 (d, J = 9,2, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,14 - 3,95 (m, 3H), 3,82 - 3,67 (m, 4H), 2,70 - 2,51 (m, 4H).
435	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,11 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,1, 1H), 8,49 (d, J = 8,1, 1H), 7,92 (dd, J = 8,0, 5,5, 1H), 7,87 (d, J = 9,3, 1H), 7,74 (d, J = 9,1, 1H), 7,65 (d, J = 9,0, 1H), 7,10 (d, J = 8,7, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,32 - 4,26 (m, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 3,78 (t, J = 4,6, 4H), 2,93 - 2,84 (m, 2H), 2,82 - 2,74 (m, 2H).
436	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,12 (s, 2H), 7,85 (d, J = 9,5, 1H), 7,69 (dt, J = 5,8, 2,9, 1H), 7,53 (d, J = 9,0, 1H), 7,33 (d, J = 9,5, 1H), 4,80 - 4,73 (m, 2H), 4,39 - 4,31 (m, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 1H), 3,80 (t, J = 4,7, 4H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,04 - 2,91 (m, 4H), 2,87 - 2,78 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,6, 6H).
437	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,06 (s, 2H), 8,01 - 7,94 (m, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,79 (d, J = 9,0, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 6H), 7,16 (d, J = 9,6, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,20 - 4,11 (m, 2H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 3,75 (t, J = 4,6, 4H), 2,78 - 2,63 (m, 4H), 2,40 (s, 4H), 2,37 - 2,31 (m, 1H).
438	CD3OD	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,01 (s, 2H), 7,58 (d, J = 9,3, 2H), 7,49 - 7,35 (m, 3H), 7,07 - 6,98 (m, 2H), 6,81 (d, J = 9,3, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,13 - 3,94 (m, 3H), 3,71 (t, J = 4,5, 4H), 2,69 - 2,51 (m, 4H).
439	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,08 (s, 2H), 7,78 (d, J = 9,3, 1H), 7,74 (d, J = 9,1, 1H), 7,62 (d, J = 9,0, 1H), 6,98 (d, J = 9,3, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 3,96 (t, J = 5,9, 2H), 3,94 - 3,92 (m, 4H), 3,77 (t, J = 4,6, 4H), 3,50 (t, J = 5,9, 2H), 3,48 - 3,43 (m, 4H), 2,87 - 2,79 (m, 2H), 2,78 - 2,71 (m, 2H).
440	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,10 (s, 2H), 8,06 - 7,91 (m, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 1H), 7,78 (d, J = 9,0, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 2H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 6,04 - 5,95 (m, 2H), 4,64 (d, J = 21,3, 2H), 4,32 - 4,17 (m, 2H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,77 (t, J = 4,6, 4H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 2,80 - 2,68 (m, 2H).
441	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,13 (s, 2H), 8,04 (d, J = 9,9, 1H), 7,88 (d, J = 9,1, 1H), 7,74 (d, J = 9,1, 1H), 7,53 (d, J = 10,0, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 4,00 - 3,96 (m, 4H), 3,94 - 3,90 (m, 4H), 3,81 (t, J = 4,6, 4H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 2H), 2,16 - 2,11 (m, 4H), 1,82 - 1,70 (m, 2H).
442	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,12 (s, 2H), 8,07 (d, J = 10,0, 1H), 7,88 (dd, J = 9,1, 0,6, 1H), 7,75 (d, J = 9,1, 1H), 7,55 (d, J = 10,0, 1H), 4,61 - 4,54 (m, 2H), 4,36 - 4,30 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,80 (t, J = 4,7, 4H), 3,51 - 3,39 (m, 4H), 2,96 - 2,87 (m, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 2H), 2,40 (t, J = 8,1, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,98 - 1,89 (m, 4H).

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
443	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,09 (s, 2H), 8,13 - 8,06 (m, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,6, 1H), 7,67 - 7,23 (m, 1H), 5,02 - 4,87 (m, 2H), 4,29 - 4,17 (m, 2H), 4,16 - 4,04 (m, 2H), 4,01 - 3,84 (m, 3H), 3,78 (t, J = 4,6, 4H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 2,92 - 2,80 (m, 2H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 2,26 - 2,15 (m, 3H), 2,15 - 1,90 (m, 4H).
444	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,12 (s, 2H), 7,85 (d, J = 9,6, 1H), 7,74 (d, J = 9,1, 1H), 7,58 (d, J = 9,0, 1H), 7,26 (d, J = 9,6, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 4,25 - 4,11 (m, 4H), 3,94 (t, J = 6,1, 2H), 3,80 (t, J = 4,6, 4H), 3,55 - 3,49 (m, 2H), 3,36 - 3,34 (m, 2H), 2,98 - 2,88 (m, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 2H), 2,31 - 2,21 (m, 2H).
445	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,02 (s, 2H), 7,68 (d, J = 9,4, 1H), 7,59 (dd, J = 9,0, 0,6, 1H), 7,46 (d, J = 9,0, 1H), 7,18 (d, J = 9, 1H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 4,09 - 3,96 (m, 3H), 3,71 (t, J = 4,6, 4H), 3,17 - 3,10 (m, 2H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,66 - 2,50 (m, 4H), 2,07 - 2,01 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 2H).
446	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,10 (s, 2H), 8,07 (d, J = 9,9, 1H), 7,87 (d, J = 9,1, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, J = 9,0, 1H), 7,55 (d, J = 10,0, 1H), 4,64 (d, J = 13,8, 2H), 4,35 - 4,25 (m, 2H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 3,78 (t, J = 4,6, 4H), 3,49 (t, J = 12,3, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 2H), 2,83 - 2,74 (m, 2H), 2,28 - 2,19 (m, 2H), 2,18 - 2,06 (m, 2H).
447	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,05 (s, 2H), 7,98 (d, J = 9,3, 1H), 7,81 (d, J = 9,0, 1H), 7,75 (d, J = 9,0, 1H), 7,15 (d, J = 9,6, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,17 - 4,01 (m, 3H), 3,73 (t, J = 4,6, 4H), 2,72 - 2,66 (m, 2H), 2,66 - 2,59 (m, 2H).
448	CD3OD	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,28 (s, 2H), 7,94 - 7,81 (m, 2H), 7,72 (d, J = 9,0, 1H), 7,09 (d, J = 9,3, 1H), 4,96 - 4,85 (m, 1H), 4,58 - 4,31 (m, 2H), 3,42 - 3,21 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 1,97 - 1,83 (m, 4H), 1,63 (s, 2H).
449	CD3OD	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,30 (s, 2H), 7,99 (d, J = 10,0, 1H), 7,92 (d, J = 9,1, 1H), 7,72 (d, J = 9,1, 1H), 7,39 (d, J = 10,0, 1H), 4,94 (dd, J = 10,3, 4,9, 1H), 4,63 - 4,29 (m, 2H), 3,44 (s, 6H), 3,42 - 3,25 (m, 4H), 1,93 (d, J = 5,0, 4H), 1,65 (s, 2H).
450	CD3OD	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,30 (s, 2H), 7,93 (d, J = 9,6, 1H), 7,84 (d, J = 9,1, 1H), 7,66 (dd, J = 9,1, 1,1, 1H), 7,17 (d, J = 9,6, 1H), 4,95 (dd, J = 10,1, 5,0, 1H), 4,55 - 4,35 (m, 2H), 4,16 - 3,83 (m, 5H), 3,56 - 3,30 (m, 4H), 2,83 (d, J = 1,1, 3H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,48 - 2,33 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 4H), 1,76 - 1,58 (m, 2H).
451	CD3OD	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,30 (s, 2H), 7,94 (dd, J = 9,6, 1,8, 1H), 7,85 (d, J = 9,1, 1 H), 7,66 (d, J = 9,1, 1H), 7,17 (d, J = 9,7, 1H), 4,95 (dd, J = 10,2, 5,2, 1H), 4,60 - 4,35 (m, 2H), 4,21 - 3,82 (m, 6H), 3,59 - 3,30 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,72 - 2,57 (m, 1H), 2,49 - 2,33 (m, 1H), 1,99 - 1,84 (m, 4H), 1,73 - 1,55 (m, 2H).
452	CD3OD	9,13 - 8,94 (m, 2H), 8,11 - 7,96 (m, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 1H), 4,21 - 3,97 (m, 6H), 3,85 - 3,68 (m, 6H), 2,70 (d, J = 25,6, 4H), 2,06 (s, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 2H)
453	CD3OD	9,07 (s, 2H), 8,06 (d, J = 9,9, 1H), 7,79 (dd, J = 52,8, 9,1, 2H), 7,49 (d, J = 9,9, 1H), 4,40 - 4,22 (m, 2H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 4,12 - 4,02 (m, 2H), 3,81 - 3,68 (m, 6H), 3,46 - 3,35 (m, 1H), 3,10 - 3,01 (m, 1H), 2,84 - 2,60 (m, 4H), 1,29 (d, J = 6,2, 3H)
454	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,04 (d, J = 10,0, 1H), 7,81 (dd, J = 42,0, 9,1, 2H), 7,52 (d, J = 10,0, 1H), 4,18 - 3,87 (m, 7H), 3,84 - 3,69 (m, 5H), 2,74 - 2,57 (m, 4H), 2,05 (t, J = 15,4, 2H), 1,79 (d, J = 14,7, 2H)
455	CD3OD	8,98 (s, 2H), 7,74 (d, J = 9,5, 1H), 7,59 (d, J = 9,0, 1H), 7,44 (d, J = 9,0, 1H), 7,18 (d, J = 9,5, 1H), 4,17 - 3,94 (m, 3H), 3,89 - 3,77 (m, 2H), 3,68. (t, J = 4,5, 4H), 3,60 - 3,21 (m, 10H), 2,82 - 2,56 (m, 4H)
456	CD3OD	9,12 - 9,01 (m, 2H), 8,01 - 7,87 (m, 1H), 7,86 - 7,73 (m, 2H), 7,21 - 7,07 (m, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 4,19 - 3,97 (m, 3H), 3,87 - 3,66 (m, 5H), 3,66 - 3,55 (m, 1H), 2,77 - 2,58 (m, 4H), 1,40 - 1,30 (m, 3H)
457	CD3OD	9,22 - 8,91 (m, 2H), 8,07 - 7,67 (m, 3H), 7,20 - 6,97 (m, 1H), 4,20 - 3,96 (m, 4H), 3,81 - 3,67 (m, 4H), 2,75 - 2,54 (m, 4H), 1,81 - 1,67 (m, 2H), 1,42 - 1,30 (m, 3H), 1,11 - 0,97 (m, 3H)

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
458	CD3OD	9,10 - 8,99 (m, 2H), 8,08 - 7,98 (m, 1H), 7,83 - 7,69 (m, 2H), 7,05 - 6,95 (m, 1H), 4,76 - 4,65 (m, 2H), 4,33 - 4,22 (m, 2H), 4,19 - 3,99 (m, 3H), 3,79 - 3,67 (m, 4H), 2,76 - 2,55 (m, 4H)
459	CD3OD	9,06 (s, 2H), 8,05 (d, J = 9,9, 1H), 7,84 (dd, J = 71,9, 9,1, 2H), 7,47 (d, J = 10,0, 1H), 4,19 - 3,93 (m, 9H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 3,74 (t, J = 4,6, 4H), 2,76 - 2,58 (m, 4H), 2,12 - 2,02 (m, 2H)
460	CD3OD	9,10 (s, 2H), 7,96 - 7,87 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 51,7, 9,1, 2H), 7,13 (d, J = 9,3, 1H), 5,32 - 5,23 (m, 1H), 4,69 - 4,62 (m, 1H), 4,32 - 4,06 (m, 3H), 3,98 - 3,81 (m, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 4H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 2,93 - 2,69 (m, 4H), 2,27 (dd, J = 69,9, 11,2, 2H)
461	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,14 - 8,01 (m, 1H), 7,90 - 7,73 (m, 2H), 5,33 - 5,21 (m, 1H), 5,13 - 5,05 (m, 1H), 4,99 - 4,90 (m, 1H), 4,17 - 3,51 (m, 10H), 2,71 - 2,54 (m, 4H), 2,31 - 2,14 (m, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 2H)
462	CD3OD	9,05 (s, 2H), 8,01 (d, J = 10,0, 1H), 7,87 (dd, J = 68,4, 9,1, 2H), 7,38 (d, J = 10,0, 1H), 4,19 - 3,99 (m, 3H), 3,83 (q, J = 7,2, 4H), 3,73 (t, J = 4,6, 4H), 2,62 (dt, J = 11,5, 8,9, 4H), 1,37 (t, J = 7,2, 6H)
463	CD3OD	9,03 (s, 2H), 8,06 - 7,67 (m, 3H), 7,24 - 7,01 (m, 1H), 4,19 - 3,94 (m, 3H), 3,72 (t, J = 4,5, 4H), 3,66 - 3,53 (m, 2H), 2,68 - 2,45 (m, 6H), 2,13 - 1,96 (m, 2H)
464	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,05 (d, J = 9,9, 1H), 7,81 (dd, J = 38,4, 9,1, 2H), 7,52 (d, J = 10,0, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 2H), 4,19 - 3,96 (m, 3H), 3,74 (t, J = 4,6, 4H), 3,57 (t, J = 10,9, 2H), 2,91 - 2,75 (m, 1H), 2,75 - 2,55 (m, 4H), 2,27 - 2,11 (m, 2H), 2,00 - 1,81 (m, 2H)
465	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,02 (d, J = 9,7, 1H), 7,77 (dd, J = 19,7, 9,0, 2H), 6,99 (d, J = 9,7, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 3H), 4,36 - 3,97 (m, 5H), 2,80 - 2,61 (m, 4H), 2,11 - 1,92 (m, 4H)
466	CD3OD	9,05 (s, 2H), 8,05 (d, J = 10,0, 1H), 7,84 (dd, J = 55,4, 9,1, 2H), 7,46 (d, J = 10,0, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 4,14 - 3,93 (m, 8H), 3,86 - 3,77 (m, 2H), 2,79 - 2,62 (m, 4H), 2,13 - 1,93 (m, 6H)
467	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,01 - 7,71 (m, 3H), 7,18 - 7,00 (m, 1H), 4,27 - 3,95 (m, 4H), 2,81 - 2,59 (m, 4H), 2,13 - 1,93 (m, 4H), 1,82 - 1,66 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,4, 3H), 1,03 (t, J = 7,4, 3H)
468	CD3OD	9,05 (s, 2H), 8,00 - 7,74 (m, 3H), 7,16 - 7,04 (m, 1H), 4,23 - 3,98 (m, 6H), 3,66 - 3,50 (m, 2H), 2,81 - 2,60 (m, 4H), 2,12 - 1,95 (m, 6H), 1,81 - 1,63 (m, 2H)
469	CD3OD	9,05 (s, 2H), 7,81 (d, J = 9,3, 1H), 7,69 (dd, J = 52,3, 9,0, 2H), 6,98 (d, J = 9,4, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 2H), 3,82 (t, J = 5,7, 2H), 3,30 - 3,24 (m, 2H), 2,83 - 2,62 (m, 4H), 2,12 - 1,95 (m, 4H)
470	CD3OD	9,05 (s, 2H), 7,96 (dd, J = 9,6, 4,0, 1H), 7,76 (dd, J = 55,3, 9,1, 2H), 7,14 (d, J = 9,6, 1H), 4,26 - 3,79 (m, 8H), 2,83 (s, 3H), 2,80 - 2,55 (m, 5H), 2,46 - 2,32 (m, 1H), 2,11 - 1,93 (m, 4H)
471	CD3OD	9,05 (s, 2H), 7,98 (dd, J = 9,6, 3,8, 1H), 7,84 (d, J = 9,1, 1H), 7,70 (d, J = 9,1, 1H), 7,15 (d, J = 9,6, 1H), 4,26 - 3,76 (m, 8H), 2,84 (s, 3H), 2,79 - 2,53 (m, 5H), 2,46 - 2,31 (m, 1H), 2,13 - 1,89 (m, 4H)
472	CD3OD	9,05 (s, 2H), 7,93 (d, J = 9,6, 1H), 7,82 (d, J = 9,1, 1H), 7,68 (d, J = 9,1, 1H), 7,09 (d, J = 9,6, 1H), 4,36 (d, J = 10,7, 1H), 4,22 (t, J = 7,1, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 2H), 3,98 - 3,83 (m, 3H), 2,82 - 2,62 (m, 4H), 2,35 - 2,17 (m, 1H), 2,15 - 1,92 (m, 4H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,11 - 0,93 (m, 1H)
473	CD3OD	9,05 (s, 2H), 8,07 (d, J = 10,0, 1H), 7,87 (d, J = 9,1, 1H), 7,78 (d, J = 9,1, 1H), 7,53 (d, J = 10,0, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 4,17 - 3,91 (m, 2H), 3,65 - 3,51 (m, 2H), 2,90 - 2,49 (m, 5H), 2,26 - 2,11 (m, -2H), 2,11 - 1,81 (m, 6H)
474	CD3OD	9,28 (s, 2H), 7,72 - 7,47 (m, 3H), 6,89 (d, J = 9,3, 1H), 4,92 (dd, J = 10,2, 5,4, 1H), 4,48 - 4,31 (m, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 6H), 3,53 - 3,41 (m, 6H), 3,41 - 3,20 (m, 4H), 1,92 (s, 4H), 1,64 (s, 2H)
475	CD3OD	9,29 (s, 2H), 7,76 - 7,44 (m, 3H), 7,16 (d, J = 9,5, 1H), 4,98 - 4,90 (m, 1H), 4,51 - 4,33 (m, 2H), 4,22 - 4,12 (m, 2H), 3,90 (t, J = 6,1, 2H), 3,51 - 3,45 (m, 2H), 3,44 - 3,21 (m, 6H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 1,99 - 1,87 (m, 4H), 1,72 - 1,59 (m, 2H)

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
476	CD3OD	9,30 (s, 2H), 7,74 - 7,64 (m, 2H), 7,48 (d, J = 9,1, 1H), 7,13 (d, J = 9,5, 1H), 5,01 - 4,91 (m, 1H), 4,51 - 4,34 (m, 2H), 4,10 - 3,99 (m, 2H), 3,49 - 3,26 (m, 6H), 3,23 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,93 (s, 4H), 1,66 (s, 2H)
477	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,01 - 7,90 (m, 1H), 7,86 - 7,73 (m, 2H), 7,20 - 7,07 (m, 1H), 4,31 - 3,98 (m, 4H), 3,86 - 3,76 (m, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 2,81 - 2,60 (m, 4H), 2,12 - 1,94 (m, 4H), 1,34 (d, J = 6,6, 3H)
478	CD3OD	9,05 (s, 2H), 8,05 (d, J = 9,9, 1H), 7,86 (dd, J = 51,4, 9,1, 2H), 7,49 (d, J = 10,1, 1H), 4,24 - 3,97 (m, 5H), 3,74 (t, J = 4,9, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,79 - 2,61 (m, 4H), 2,10 - 1,94 (m, 4H)
479	CD3OD	9,05 (s, 2H), 8,05 (d, J = 9,9, 1H), 7,90 - 7,73 (m, 2H), 7,54 (d, J = 10,1, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 3H), 4,15 - 4,00 (m, 2H), 3,82 - 3,69 (m, 2H), 2,80 - 2,62 (m, 4H), 2,12 - 1,94 (m, 4H), 1,89 - 1,74 (m, 4H), 1,31 (s, 3H)
480	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,06 - 7,75 (m, 3H), 7,23 - 7,10 (m, 1H), 4,24 - 3,97 (m, 3H), 3,75 (t, J = 5,6, 2H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 2,80 - 2,61 (m, 4H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 4H), 1,08 - 0,96 (m, 4H)
481	CD3OD	9,05 (s; 2H), 8,02 - 7,76 (m, 3H), 7,22 - 7,11 (m, 1H), 4,24 - 3,98 (m, 3H), 3,73 (dt, J = 9,7, 4,3, 4H), 3,41 (s, 3H), 2,80 - 2,61 (m, 4H), 2,11 - 1,95 (m, 4H)
482	(CD3)2SO	δ 9,14 (s, 2H), 8,80 (dd, J = 15,1, 9,4, 1H), 7,80(d, J=9,4, 1H), 7,69 (d, J = 8,8, 1H), 7,61 (d, J = 8,7, 1H), 7,40 (d, J = 9,0, 1H), 4,27 (t, J = 6,9, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 2H), 4,09 - 4,00 (m, 2H), 4,00 - 3,89 (m, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 1H), 3,54 - 3,37 (m, 2H), 2,79 - 2,57 (m, 4H), 2,08 - 1,95 (m, 5H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,51 - 1,41 (m, 2H).
483	(CD3)2SO	9,11 (d, J = 10,2, 2H), 8,72 (t, J = 5,7, 1H), 7,63 (d, J = 9,3, 1H), 7,52 (d, J = 9,0, 1H), 7,46 (d, J = 9,0, 1H), 6,85 (d, J = 9,3, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,20 (t, J = 7,3, 1H), 4,04 - 3,85 (m, 2H), 3,69 - 3,52 (m, 3H), 3,51 - 3,39 (m, 1H), 2,72 - 2,52 (m, 4H), 2,07 - 1,88 (m, 6H).
484	(CD3)2SO	9,11 (d, J = 10,2, 2H), 8,72 (t, J = 5,7, 1H), 7,63 (d, J = 9,3, 1H), 7,52 (d, J = 9,0, 1H), 7,46 (d, J = 9,0, 1H), 6,85 (d, J = 9,3, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,20 (t, J = 7,3, 1H), 4,04 - 3,85 (m, 2H), 3,69 - 3,52 (m, 3H), 3,51 - 3,39 (m, 1H), 2,72 - 2,52 (m, 4H), 2,07 - 1,88 (m, 6H).
485	(CD3)2SO	9,14 (s, 2H), 8,95 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,4, 1H), 7,61 (d, J = 9,0, 1H), 7,56 (d, J = 9,0, 1H), 7,33 (d, J = 9,5, 1H), 4,35 - 4,21 (m, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 1H), 3,99 - 3,83 (m, 5H), 3,33 - 3,11 (m, 4H), 2,79 - 2,58 (m, J = 23,7, 4H), 2,13 - 1,92 (m, 4H).
486	(CD3)2SO	9,14 (s, 2H), 8,91 - 8,79 (m, 1H), 8,29 (sa, 2H), 7,87 - 7,77 (m, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 1H), 7,62 (d, J = 9,0, 1H), 7,11 - 6,97 (m, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 2H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,83 - 3,64 (m, 3H), 2,79 - 2,57 (m, J = 32,3, 4H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 4H).
487	(CD3)2SO	10,10 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,79 (t, J = 5,9, 1H), 7,85 (d, J = 9,5, 1H), 7,61 (d, J = 9,0, 1H), 7,57 (d, J = 9,0, 1H), 7,36 (d, J = 9,5, 1H), 4,74 - 4,52 (m, J = 13,8, 2H), 4,37 - 4,21 (m, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 4,00 - 3,86 (m, 1H), 3,66 - 3,49 (m, 2H), 3,36 - 3,21 (m, 2H), 3,21 - 3,00 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,79 - 2,55 (m, J = 32,4, 4H), 2,10 - 1,93 (m, 4H).
488	(CD3)2SO	9,15 (s, 2H), 8,79 (t, J = 5,9, 1H), 7,79 (d, J = 9,5, 1H), 7,63 (d, J = 9,0, 1H), 7,57 (d, J = 9,0, 1H), 7,32 (d, J = 9,5, 1H), 4,41 - 4,34 (m, J = 12,7, 1H), 4,33 - 4,25 (m, J = 13,1, 2H), 4,12 - 4,00 (m, 1H), 4,00 - 3,87 (m, J = 8,1, 2H), 3,65 - 3,50 (m, J = 12,9, 10,3, 2H), 3,12 - 2,92 (m, 1H), 2,83 - 2,60 (m, 4H), 2,13 - 1,92 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,2, 3H)
489	(CD3)2SO	9,14 (s, 2H), 9,05 (s, 1H), 8,87 - 8,77 (m, 1H), 8,64 (d, J = 4,7, 1H), 8,10 - 7,94 (m, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 3H), 7,56 - 7,45 (m, 1H), 7,15 (d, J = 9,4, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,30 - 4,19 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,95 - 3,86 (m, J = 7,6, 1H), 2,76 - 2,55 (m, J = 39,2, 4H), 2,07 - 1,91 (m, 4H)
490		
491	(CD3)2SO	9,17 - 9,09 (m, 2H), 8,91 - 8,78 (m, 1H), 7,96 - 7,64 (m, 3H), 7,13 - 6,92 (m, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 3H), 4,09 - 4,01 (m, 2H), 3,91 - 3,83 (m, 2H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 2,75 - 2,52 (m, 5H), 2,07 - 1,90 (m, 5H), 1,30 - 1,25 (m, 6H).

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
492	(CD ₃) ₂ SO	9,21 - 9,05 (m, 2H), 8,90 (t, J = 5,8, 1H), 7,94 - 7,80 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,7, 1H), 7,17 - 7,00 (m, 1H), 4,23 (t, J = 7,3, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,75 - 2,52 (m, 4H), 2,06 - 1,91 (m, 4H).
493	(CD ₃) ₂ SO	9,18 - 9,09 (m, 2H), 8,73 (s, 1H), 7,68 - 7,34 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 4,20 (t, J = 7,3, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,69 - 2,53 (m, 4H), 2,04 - 1,90 (m, 4H), 0,85 - 0,65 (m, 2H), 0,57 - 0,39 (m, 2H).
494	(CD ₃) ₂ SO	9,14 (s, 2H), 8,82 - 8,72 (m, 1H), 7,78 (d, J = 9,5, 1H), 7,61 (d, J = 8,9, 1H), 7,55 (d, J = 9,0, 1H), 7,32 (d, J = 9,5, 1H), 4,45 - 4,32 (m, J = 12,8, 2H), 4,32 - 4,21 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 1H), 3,72 - 3,59 (m, 2H), 2,79 - 2,54 (m, 6H), 2,13 - 1,92 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,2, 6H).
495	(CD ₃) ₂ SO	9,92 - 9,26 (m, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,90 (t, J = 5,9, 1H), 7,97 - 7,80 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,9, 1H), 7,28 - 7,11 (m, 1H), 4,31 - 4,17 (m, J = 7,2, 1H), 4,13 - 4,00 (m, 1H), 3,95 - 3,77 (m, J = 7,3, 1H), 3,78 - 3,65 (m, 2H), 3,65 - 3,51 (m, 2H), 2,76 - 2,55 (m, 4H), 2,08 - 1,89 (m, 5H).
496	(CD ₃) ₂ SO	9,13 (s, 2H), 8,91 - 8,79 (m, 1H), 7,97 - 7,64 (m, 3H), 7,16 - 6,97 (m, 1H), 4,29 - 4,14 (m, 2H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 1H), 3,65 (s, 4H), 2,76 - 2,55 (m, 4H), 1,28 (d, J = 6,4, 6H).
497	(CD ₃) ₂ SO	9,12 (s, J = 21,1, 2H), 8,93 - 8,81 (m, 1H), 7,96 - 7,78 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,9, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 4H), 3,38 (d, J = 6,3, 2H), 2,74 - 2,57 (m, 4H), 1,16 (td, J = 7,5, 3,9, 1H), 0,63 - 0,53 (m, 2H), 0,37 - 0,30 (m, 2H).
498	(CD ₃) ₂ SO	9,07 (s, 2H), 8,65 (t, J = 5,6, 1H), 7,55 (d, J = 9,2, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,42 (d, J = 9,0, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 6,84 (d, J = 9,2, 1H), 4,78 (t, J = 5,3, 1H), 4,03 - 3,94 (m, 2H), 3,89 - 3,78 (m, 1H), 3,65 - 3,53 (m, 6H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 2,50 - 2,39 (m, 4H).
499	(CD ₃) ₂ SO	9,06 (s, J = 9,1, 2H), 8,69 (d, J = 5,6, 1H), 7,63 (d, J = 9,3, 1H), 7,51 (d, J = 9,1, 1H), 7,45 (d, J = 9,0, 1H), 6,86 (d, J = 9,3, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,49 - 4,33 (m, 1H), 4,08 - 3,93 (m, 2H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,71 - 3,53 (m, 7H), 3,53 - 3,39 (m, 1H), 2,50 - 2,39 (m, 4H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H).
500	(CD ₃) ₂ SO	9,12 (s, 2H), 8,86 (s, 1H), 7,87 (d, J = 19,3, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,18 - 4,02 (m, 2H), 4,02 (sa, 2H), 3,95 - 3,81 (m, 1H), 3,72 - 3,57 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 2,69 - 2,52 (m, 4H).
501	(CD ₃) ₂ SO	9,84 (sa, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,88 (t, J = 5,6, 1H), 8,10 - 7,84 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,6, 1H), 7,16 - 7,00 (m, 1H), 4,29 - 4,03 (m, 3H), 3,99 - 3,82 (m, 1H), 3,72 - 3,55 (m, 4H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 2,74 - 2,54 (m, 4H), 1,06 - 0,92 (m, 2H), 0,81 - 0,68 (m, 2H).
502	(CD ₃) ₂ SO	9,07 (s, 2H), 8,69 (t, J = 5,6, 1H), 7,80 (d, J = 9,5, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,51 (d, J = 9,0, 1H), 7,26 (d, J = 9,5, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,93 - 3,82 (m, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 4H), 3,69 - 3,63 (m, 4H), 3,63 - 3,56 (m, 4H), 2,50 - 2,40 (m, 4H).
503	(CD ₃) ₂ SO	9,16 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,2, 1H), 7,61 (d, J = 9,0, 1H), 7,54 (d, J = 9,0, 1H), 7,33 (d, J = 9,6, 1H), 5,80 (sa, 2H), 4,38 (d, J = 12,9, 3H), 4,22 - 4,09 (m, 1H), 4,07 - 3,94 (m, 1H), 3,71 (s, 4H), 3,65 - 3,57 (m, 2H), 3,01 - 2,70 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 1,22 - 1,15 (m, 6H).
504	(CD ₃) ₂ SO	9,14 (s, 2H), 8,91 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,4, 1H), 7,60 (dd, J = 9,0, 0,5, 1H), 7,55 (d, J = 9,0, 1H), 7,33 (d, J = 9,5, 1H), 4,38 - 4,19 (m, 1H), 4,18 - 4,03 (m, 1H), 4,04 - 3,94 (m, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 4H), 3,76 - 3,60 (m, 4H), 3,27 - 3,17 (m, 4H), 2,88 - 2,63 (m, 4H).
505	(CD ₃) ₂ SO	10,04 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,78 (t, J = 5,6, 1H), 7,85 (d, J = 9,4, 1H), 7,61 (dd, J = 9,0, 0,6, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,36 (d, J = 9,5, 1H), 6,60 (sa, J = 528,3, 1H), 4,64 (d, J = 13,6, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 1H), 4,05 - 3,90 (m, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,57 (d, J = 11,3, 2H), 3,32 - 3,19 (m, 2H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,86 - 2,61 (m, 4H).
506	(CD ₃) ₂ SO	9,13 (s, 2H), 8,88 (t, J = 5,7, 1H), 7,93 (d, J = 9,6, 1H), 7,88 (d, J = 9,0, 1H), 7,74 (d, J = 9,0, 1H), 7,23 (d, J = 9,6, 1H), 5,74 (sa, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,16 - 4,03 (m, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 1H), 3,90 - 3,71 (m, 3H), 3,71 (s, 5H), 2,86 - 2,56 (m,

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
		4H), 2,21 - 1,96 (m, 2H).
507	(CD ₃) ₂ SO	10,28 - 9,18 (m, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 7,99 - 7,66 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 1H), 4,05 (dm, J = 6,5, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,62 (d, J = 35,4, 4H), 2,00 (s, 4H), 1,16 (s, 1H), 0,59 (d, J = 7,1, 2H), 0,34 (d, J = 5,0, 2H).
508	(CD ₃) ₂ SO	9,83 - 9,42 (m, 1H), 9,15 (s, 2H), 9,01 - 8,84 (m, 1H), 8,03 - 7,71 (m, 3H), 7,38 - 7,20 (m, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,50 (dd, J = 10,9, 5,1, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 2,76 - 2,53 (m, 4H), 2,09 - 1,88 (m, 4H).
509	(CD ₃) ₂ SO	9,14 (s, 2H), 8,81 (t, J = 5,8, 1H), 7,83 (d, J = 9,2, 1H), 7,65 (d, J = 9,1, 1H), 7,60 (d, J = 9,0, 1H), 7,58 - 7,41 (m, 1H), 6,91 (d, J = 9,3, 1H), 4,45 (d, J = 10,3, 3H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 4,19 (d, J = 10,3, 2H), 4,12 - 3,98 (m, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 2,78 - 2,55 (m, 4H), 2,10 - 1,92 (m, 4H).
510	(CD ₃) ₂ SO	9,17 - 9,07 (m, 2H), 8,90 (t, J = 5,6, 1H), 7,91 (d, J = 9,4, 1H), 7,81 - 7,67 (m, 2H), 6,98 (d, J = 9,6, 1H), 4,49 - 4,31 (m, 2H), 4,23 (t, J = 7,2, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,63 (d, J = 5,7, 2H), 3,00 - 2,87 (m, 1H), 2,72 - 2,63 (m, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 4H).
511	CD ₃ OD	9,04 (s, 2H), 7,76 - 7,60 (m, 2H), 7,58 - 7,43 (m, 1H), 6,86 (d, J = 9,3, 1H), 4,27 - 4,12 (m, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 2H), 3,85 - 3,71 (m, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,76 - 2,62 (m, 4H), 2,15 - 1,91 (m, 4H)
512	CD ₃ OD	9,01 (s, 2H), 7,71-7,52 (m, 2H), 7,48 (d, J = 9,0, 1H), 6,69 (d, J = 9,0, 1H), 4,40 (dd, J = 8,7, 7,6, 2H), 4,11 - 3,90 (m, 4H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 3,71 (t, J = 4,6, 4H), 2,66 - 2,48 (m, 4H)
513	CD ₃ OD	9,04 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 12,5, 9,2, 2H), 7,57 (d, J = 9,0, 1H), 6,89 (d, J = 9,3, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 6H), 3,54 - 3,41 (m, 6H), 2,81 - 2,60 (m, 4H), 2,12 - 1,92 (m, 4H)
514	CD ₃ OD	9,01 (s, 2H), 7,58 (dd, J = 15,6, 9,2, 2H), 7,55-7,42 (m, 1H), 6,78 (d, J = 9,2, 1H), 4,14 - 3,93 (m, 2H), 3,88 - 3,75 (m, 1H), 3,76 - 3,58 (m, 8H), 3,00 - 2,87 (m, 2H), 2,82 (t, J = 5,5, 2H), 2,66 - 2,47 (m, 4H)
515	CD ₃ OD	9,05 (s, 2H), 8,05 (d, J = 10,0, 1H), 7,85 (d, J = 9,0, 1H), 7,76 (d, J = 9,0, 1H), 7,52 (d, J = 10,0, 1H), 4,52 - 4,38 (m, 2H), 4,19 (dd, J = 7,7, 6,4, 1H), 4,14 - 3,96 (m, 2H), 3,65 - 3,52 (m, 2H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,81 - 2,54 (m, 4H), 2,31 - 2,14
516	CD ₃ OD	9,02 (s, 2H), 7,63 (d, J = 9,9, 1H), 7,57 (dd, J = 9,1, 0,6, 1H), 7,44 (d, J = 9,1, 1H), 7,15 (d, J = 9,5, 1H), 4,14 - 3,94 (m, 5H), 3,76 - 3,66 (m, 4H), 3,61 - 3,45 (m, 2H), 2,65 - 2,44 (m, 4H), 1,64 (dt, J = 13,7, 8,9, 4H), 1,26 (s, 3H)
517	CD ₃ OD	9,04 (s, 2H), 7,93 (d, J = 9,1, 1H), 7,84 (d, J = 9,0, 1H), 7,67 (d, J = 9,0, 1H), 7,08 (d, J = 9,1, 1H), 4,88 - 4,81 (m, 2H), 4,18 (d, J = 6,4, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 2H), 3,71 - 3,60 (m, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,79 - 2,59 (m, 4H), 2,02 (t, J = 13,6, 4H).
518	CD ₃ OD	9,05 (s, 2H), 8,03 (d, J = 9,6, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,73 (d, J = 9,1, 1H), 7,50 (d, J = 10,0, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 2H), 4,36 - 4,23 (m, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 4,14 - 4,00 (m, 2H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 2,80 - 2,61 (m, 4H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 2,16 - 1,95 (m, 6H)
519	CD ₃ OD	9,02 (s, 2H), 7,74 - 7,55 (m, 2H), 7,44 (d, J = 9,1, 1H), 6,86 (d, J = 9,4, 1H), 4,13 - 3,92 (m, 3H), 3,81 - 3,66 (m, 6H), 3,65 - 3,47 (m, 2H), 3,11 - 2,90 (m, 2H), 2,69 - 2,40 (m, 4H), 2,21 - 2,02 (m, 2H), 2,01 - 1,77 (m, 4H)
520	CD ₃ OD	9,02 (s, 2H), 7,70 - 7,56 (m, 2H), 7,45 (d, J = 9,0, 1H), 6,87 (d, J = 9,0, 1H), 4,11 - 3,90 (m, 3H), 3,80 - 3,50 (m, 8H), 2,96 - 2,69 (m, 2H), 2,67 - 2,44 (m, 4H), 2,18 - 1,94 (m, 2H), 1,80 - 1,41 (m, 6H)
521	CD ₃ OD	9,38 (s, 2H), 8,14 - 7,96 (m, 3H), 7,72 (d, J = 9,1, 1H), 7,58 (d, J = 10,0, 1H), 4,58 (d, J = 13,4, 2H), 4,50 - 4,36 (m, 2H), 4,01 - 3,87 (m, 4H), 3,56 - 3,35 (m, 4H), 3,25 - 3,08 (m, 2H), 2,99 - 2,89 (m, 2H), 2,28 - 1,99 (m, 3H), 1,67 - 1,45 (m, 2H)
522	CD ₃ OD	9,00 (s, 2H), 7,69 - 7,57 (m, 2H), 7,48 (d, J = 9,0, 1H), 6,70 (d, J = 9,0, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 2H), 4,09 - 3,95 (m, 3H), 3,95 - 3,86 (m, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 5H), 2,65 - 2,47 (m, 4H), 2,38 (s, 3H)
523	CDCl ₃	8,90 (s, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 6,68 -

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
		6,50 (m, 1H), 4,10 - 3,81 (m, 3H), 3,78 - 3,55 (m, 7H), 3,25 -3,09 (m, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 2H), 2,59 - 2,42 (m, 4H)
524	CD3OD	9,02 (s, 2H), 7,76 - 7,57 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 6,77 - 6,63 (m, 1H), 4,30 - 3,79 (m, 9H), 3,71 (t, J = 4,5, 4H), 2,57 (s, 4H)
525	CD3OD	9,02 (s, 2H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,46 (d, J = 9,0, 1H), 6,90 (d, J = 9,0, 1H), 4,11 - 3,91 (m, 5H), 3,87 - 3,76 (m, 2H), 3,76 - 3,67 (m, 6H), 3,62 -3,53 (m, 2H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,67 - 2,47 (m, 4H)
526	CD3OD	8,99 (s, 2H), 7,66 (d, J = 9,3, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,46 (d, J = 9,0, 1H), 6,88 (d, J = 9,3, 1H), 5,10 - 5,01 (m, 1H), 4,75 - 4,69 (m, 1H), 4,09 -3,94 (m, 3H), 3,91 (dd, J = 7,4, 1,4, 1H), 3,83 (d, J = 7,4, 1H), 3,71 (t, J = 4,6, 4H), 3,66 - 3,59 (m, 1H), 3,49 (d, J = 10,0, 1H), 2,66 - 2,44 (m, 4H), 2,05 - 1,97 (m, 2H).
527	CD3OD	9,01 (s, 2H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,43 (d, J = 9,0, 1H), 6,78 (d, J = 9,0, 1H), 4,11 - 3,87 (m, 5H), 3,71 (t, J = 4,6, 4H), 3,40 (dd, J = 17,6, 5,9, 2H), 3,36 (d, J = 6,9, 2H), 2,65 - 2,48 (m, 4H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,80 - 1,66 (m, 2H), 1,39 - 1,31 (m, 2H).
528	CD3OD	9,05 (s, 2H), 7,91 (d, J = 9,8, 1H), 7,78 (d, J = 9,0, 1H), 7,66 (d, J = 9,0, 1H), 7,39 (d, J = 9,8, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 2H), 3,35 -3,21 (m, 4H), 2,91 (d, J = 6,8, 2H), 2,79 - 2,57 (m, 4H), 2,12 - 1,81 (m, 7H), 1,51 - 1,32 (m, 2H)
529	CD3OD	9,04 (s, 2H), 7,89 - 7,80 (m, 1H), 7,75 (d, J = 9,0, 1H), 7,61 (d, J=9,1, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 1H), 4,23 - 4,01 (m, 4H), 3,96 - 3,68 (m, 3H), 3,39 -3,32 (m, 2H), 2,79 - 2,61 (m, 4H), 2,56 - 2,28 (m, 2H), 2,12 - 1,71 (m, 10H)
530	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,05 (d, J = 9,8, 1H), 7,88 - 7,72 (m, 2H), 7,48 - 7,13 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,23 - 3,86 (m, 5H), 3,88 - 3,64 (m, 2H), 2,81 - 2,57 (m, 4H), 2,26 - 2,10 (m, 2H), 2,10 - 1,86 (m, 4H)
531	CD3OD	9,04 (s, 2H), 7,85 (dd, J = 9,4, 5,3, 1H), 7,73 (d, J = 9,1, 1H), 7,60 (d, J = 9,1, 1H), 7,02 (d, J = 9,4, 1H), 4,24 - 4,01 (m, 4H), 3,97 - 3,68 (m, 3H), 3,54 - 3,42 (m, 2H), 2,81 - 2,56 (m, 4H), 2,49 (t, J = 7,5, 2H), 2,35 - 2,11 (m, 4H), 2,13 - 1,83 (m, 4H)
532	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,08 (d, J = 9,9, 1H), 7,91 (d, J = 9,1, 1H), 7,80 (d, J = 9,1, 1H), 7,28 (d, J = 9,9, 1H), 4,65 - 4,52 (m, 1H), 4,18 - 3,99 (m, 4H), 3,98 -3,84 (m, 2H), 3,79 - 3,59 (m, 5H), 2,73 - 2,52 (m, 4H), 2,49 - 2,35 (m, 1H), 2,29 - 2,12 (m, 1H), 1,97 (s, 3H).
533	CD3OD	9,05 (s, 2H), 8,09 (d, J = 9,8, 1H), 7,91 (d, J = 9,0, 1H), 7,80 (d, J = 9,0, 1H), 7,27 (d, J = 9,8, 1H), 5,28 - 5,11 (m, 1H), 4,18 - 3,96 (m, 5H), 3,87 -3,67 (m, 6H), 3,13 - 2,86 (m, 3H), 2,73 - 2,55 (m, 4H), 2,48 - 2,30 (m, 2H), 2,28 - 2,07 (m, 3H)
534	CD3OD	9,02 (s, 2H), 7,64 - 7,49 (m, 2H), 7,42 (d, J = 9,0, 1H), 6,86 (d, J = 9,4, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 1H), 4,07 - 3,93 (m, 3H), 3,75 - 3,63 (m, 4H), 3,58 -3,42 (m, 1H), 2,66 - 2,40 (m, 4H), 2,22 - 1,93 (m, 4H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,3, 3H)
535	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,06 (d, J = 9,9, 1H), 7,92 - 7,75 (m, 2H), 7,54 - 7,28 (m, 1H), 4,61 - 4,43 (m, 1H), 4,19 - 3,97 (m, 3H), 3,95 - 3,64 (m, 8H), 2,74 -2,53 (m, 4H), 2,34 - 1,97 (m, 4H)
536	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,06 (d, J = 9,8, 1H), 7,94 - 7,69 (m, 2H), 7,55 - 7,25 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,20 - 3,98 (m, 3H), 3,94 - 3,59 (m, 8H), 2,72 - 2,50 (m, 4H), 2,39 - 1,94 (m, 4H).
537	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,08 - 7,96 (m, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 1H), 7,79 (d, J = 9,0, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 1H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 4,17 - 3,97 (m, 3H), 3,95 -3,85 (m, 1H), 3,82 - 3,52 (m, 7H), 3,38 (s, 3H), 2,70 - 2,54 (m, 4H), 2,34 - 2,00 (m, 4H)
538	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,08 - 7,98 (m, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,9, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 1H), 4,72 - 4,56 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 4,07 -3,97 (m, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,83 - 3,51 (m, 7H), 3,38 (s, 3H), 2,69 - 2,53 (m, 4H), 2,34 - 1,99 (m, 4H)
539	CD3OD	9,03 (s, 2H), 8,03 (d, J = 9,9, 1H), 7,85 (d, J = 9,2, 1H), 7,76 (d, J = 9,2, 1H), 7,58 (d, J = 9,9, 1H), 4,31 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 3,98 (m, 4H), 3,82 -3,63 (m, 5H), 2,67 - 2,52 (m, 4H), 2,00 - 1,86 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 4H)
540	CD3OD	9,02 (s, 2H), 7,84 (d, J = 9,3, 1H), 7,67 (d, J = 9,0, 1H), 7,52 (d, J = 9,0, 1H), 7,31 (d, J = 9,3, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 4H), 4,15 - 3,89 (m, 3H), 3,72 (t, J = 4,3, 4H), 3,23 -

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
		3,05 (m, 4H), 2,71 - 2,47 (m, 4H)
541	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,10 (d, J = 9,8, 1H), 7,91 (d, J = 9,1, 1H), 7,81 (d, J = 9,1, 1H), 7,29 (d, J = 9,8, 1H), 4,74 - 4,61 (m, 1H), 4,22 - 3,86 (m, 6H), 3,84 - 3,63 (m, 5H), 2,76 - 2,56 (m, 4H), 2,56 - 2,42 (m, 1H), 2,41 - 2,20 (m, 1H).
542	CD3OD	9,26 (s, 2H), 7,94 - 7,81 (m, 2H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 2H), 3,86 - 3,77 (m, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 4H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 4H), 1,69 - 1,55 (m, 2H)
543	CD3OD	9,30 (s, 2H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,82 (d, J = 9,1, 1H), 7,64 (d, J = 9,1, 1H), 7,14 (d, J = 9,6, 1H), 4,99 - 4,91 (m, 2H), 4,54 - 4,36 (m, 2H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 1H), 3,99 - 3,80 (m, 3H), 3,44 (dd, J = 30,5, 28,9, 2H), 3,27 - 3,09 (m, 1H), 2,66 - 2,52 (m, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 1,99 - 1,84 (m, 4H), 1,73 - 1,54 (m, 2H)
544	CD3OD	9,30 (s, 2H), 7,86 (d, J = 9,6, 1H), 7,79 (d, J = 9,2, 1H), 7,62 (d, J = 9,2, 1H), 7,11 (d, J = 9,6, 1H), 4,96 - 4,91 (m, 1H), 4,51 - 4,35 (m, 2H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 4,09 - 4,03 (m, 1H), 3,96 - 3,79 (m, 3H), 3,51 - 3,35 (m, 2H), 3,28 - 3,10 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 4H), 1,72 - 1,54 (m, 2H)
545	CD3OD	9,29 (s, 2H), 7,69 (d, J = 9,0, 1H), 7,62 (d, J = 9,3, 1H), 7,52 (d, J = 9,0, 1H), 6,91 (d, J = 9,3, 1H), 5,00 - 4,92 (m, 1H), 4,49 - 4,33 (m, 2H), 3,80 - 3,74 (m, 2H), 3,55 - 3,34 (m, 2H), 3,26 - 3,21 (m, 2H), 3,21 - 3,05 (m, 2H), 1,96 - 1,85 (m, 4H), 1,73 - 1,54 (m, 2H)
546	CD3OD	9,31 (s, 2H), 7,98 (d, J = 10,0, 1H), 7,85 (d, J = 9,1, 1H), 7,69 (d, J = 9,1, 1H), 7,52 (d, J = 10,0, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 4,52 - 4,37 (m, 2H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 4,07 - 4,01 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 3,50 - 3,32 (m, 2H), 3,28 - 3,14 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 4H), 1,80 - 1,57 (m, 4H)
547	CD3OD	9,27 (s, 2H), 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 1H), 4,84 - 4,79 (m, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 2H), 3,86 (t, J = 5,0, 2H), 3,69 (t, J = 5,0, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 1,97 - 1,82 (m, 4H), 1,71 - 1,55 (m, 2H)
548	CD3OD	9,30 (s, 2H), 7,87 (d, J = 9,7, 1H), 7,75 (d, J = 9,1, 1H), 7,60 (d, J = 9,1, 1H), 7,35 (d, J = 9,7, 1H), 4,99 - 4,92 (m, 1H), 4,51 - 4,35 (m, 2H), 3,83 (m, 8H), 3,52 - 3,32 (m, 2H), 3,28 - 3,12 (m, 2H), 2,01 - 1,84 (m, 4H), 1,73 - 1,55 (m, 2H)
549	CD3OD	9,30 (s, 2H), 7,76 (d, J = 9,1, 1H), 7,67 (d, J = 9,1, 1H), 7,49 (d, J = 9,1, 1H), 7,27 (d, J = 9,1, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 4,51 - 4,35 (m, 2H), 4,07 - 3,96 (m, 4H), 3,54 - 3,32 (m, 6H), 3,28 - 3,14 (m, 2H), 2,00 - 1,87 (m, 4H), 1,73 - 1,54 (m, 2H)
550	CD3OD	9,30 (s, 2H), 7,95 - 7,83 (m, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,27 - 7,08 (m, 1H), 5,00 - 4,93 (m, 1H), 4,52 - 4,34 (m, 2H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 3,76 - 3,54 (m, 4H), 3,51 - 3,33 (m, 2H), 3,28 - 3,07 (m, 2H), 2,00 - 1,81 (m, 4H), 1,73 - 1,51 (m, 2H)
551	CD3OD	9,07 (s, 2H), 8,11 (d, J = 9,8, 1H), 7,93 (d, J = 9,1, 1H), 7,81 (d, J = 9,1, 1H), 7,30 (d, J = 9,8, 1H), 4,37 - 4,27 (m, 1H), 4,22 - 4,03 (m, 4H), 4,00 - 3,83 (m, 2H), 3,82 - 3,70 (m, 5H), 3,05 (s, 3H), 2,79 - 2,71 (m, 2H), 2,70 - 2,63 (m, 2H), 2,55 - 2,44 (m, 1H), 2,30 - 2,16 (m, 1H)
552	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,10 (d, J = 9,8, 1H), 7,92 (d, J = 9,0, 1H), 7,81 (d, J = 9,0, 1H), 7,29 (d, J = 9,8, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 4,16 - 3,99 (m, 4H), 3,97 - 3,82 (m, 2H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,75 - 3,68 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,68 - 2,54 (m, 4H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 2,29 - 2,16 (m, 1H)
553	CD3OD	9,05 (s, 2H), 8,07 - 7,90 (m, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 2H), 7,27 - 7,05 (m, 1H), 4,20 - 3,99 (m, 3H), 3,81 - 3,68 (m, 6H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,75 - 2,56 (m, 4H)
554	CD3OD	9,06 (s, 2H), 7,99 - 7,82 (m, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,16 - 7,03 (m, 1H), 4,23 - 3,98 (m, 6H), 3,80 - 3,68 (m, 4H), 3,61 - 3,52 (m, 2H), 2,79 - 2,59 (m, 4H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,79 - 1,63 (m, 2H)
555	CD3OD	9,05 (s, 2H), 8,06 (d, J = 9,9, 1H), 7,86 (d, J = 9,0, 1H), 7,78 (d, J = 9,0, 1H), 7,43 (d, J = 9,9, 1H), 4,98 - 4,88 (m, 2H), 4,18 - 4,01 (m, 3H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 4H), 2,77 - 2,59 (m, 4H), 2,40 - 2,19 (m, 6H), 2,12 - 2,04 (m, 2H), 1,99 (s, 3H)

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
556	CD3OD	9,09 (s, 2H), 8,05 (d, J = 9,7, 1H), 7,89 (d, J = 9,1, 1H), 7,75 (d, J = 9,1, 1H), 7,23 (d, J = 9,7, 1H), 4,23 - 3,86 (m, 8H), 3,79 - 3,74 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,75 - 2,58 (m, 3H), 2,48 - 2,38 (m, 1H)
557	CD3OD	9,11 (s, 2H), 7,90 (d, J = 9,4, 1H), 7,85-7,80 (d, J = 9,0 1H), 7,68 (d, J = 9,0,1H), 7,09 (d, J = 9,4, 1H), 4,32 - 4,26 (m, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,82 - 3,76 (m, 4H), 3,29 - 3,33 (m, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 2,82 - 2,75 (m, 2H)
558	CD3OD	9,06 (s, 2H), 8,05 (d, J = 9,8, 1H), 7,89 (d, J = 9,1, 1H), 7,76 (d, J = 9,1, 1H), 7,22 (d, J = 9,8, 1H), 4,18 - 4,02 (m, 5H), 3,90 - 3,83 (m, 2H), 3,78 -3,72 (m, 4H), 3,69 - 3,61 (m, 2H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,66 (m, 2H)
559	CD3OD	9,09 (s, 2H), 7,83 (d, J = 9,5, 1H), 7,74 (d, J = 9,1, 1H), 7,59 (d, J = 9,1, 1H), 7,07 (d, J = 9,5, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 3H), 3,91 - 3,82 (m, 1H), 3,82 -3,69 (m, 7H), 3,65 - 3,53 (m, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 2H), 2,76 - 2,67 (m, 2H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 1H)
560	CD3OD	9,08 (s, 2H), 7,98 (d, J = 9,6, 1H), 7,84 (d, J = 9,1, 1H), 7,70 (d, J = 9,1, 1H), 7,18 (d, J = 9,6, 1H), 4,56 - 4,49 (m, 1H), 4,32 - 4,26 (m, 1H), 4,21 -3,96 (m, 5H), 3,81 - 3,70 (m, 5H), 3,55 - 3,38 (m, 3H), 2,84 - 2,75 (m, 2H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 2,46 - 2,34 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H)
561	CD3OD	9,12 (s, 2H), 8,08 (d, J = 9,8, 1H), 7,93 (d, J = 9,1, 1H), 7,77 (d, J = 9,1, 1H), 7,26 (d, J = 9,8, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 4,27 - 4,10 (m, 4H), 4,05 -3,91 (m, 3H), 3,83 - 3,75 (m, 4H), 2,96 - 2,85 (m, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 2H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,43 - 2,31 (m, 1H)
562	CD3OD	9,05 (s, 2H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,77 (d, J = 9,1, 1H), 7,64 (d, J = 9,1, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 4,14 - 4,01 (m, 5H), 3,99 - 3,77 (m, 3H), 3,76 -3,69 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,74 - 2,55 (m, 5H), 2,41 - 2,30 (m, 1H)
563	CD3OD	9,13 (s,2H), 8,09 (d, J = 9,8, 1H), 7,93 (d, J = 9,1, 1 H), 7,78 (d, J = 9,1, 1H), 7,26 (d, J = 9,8, 1H), 4,37 - 4,31 (m, 1H), 4,28 - 4,11 (m, 4H) - 4,07 -3,91 (m, 3H), 3,85 - 3,76 (m, 4H), 3,00 - 2,88 (m, 2H), 2,87 - 2,78 (m, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,43 - 2,33 (m, 1H)
564	CD3OD	9,08 (s, 2H), 8,07 - 8,00 (m, 1H), 7,87 (d, J = 9,0, 1H), 7,73 (d, J = 9,0, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 4,12 - 4,03 (m, 4H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,83 - 3,73 (m, 5H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 2H), 2,72 - 2,64 (m, 2H), 2,05 -1,82 (m, 4H)
565	CD3OD	9,11 (s, 2H), 7,97 (d, J = 9,5, 1H), 7,84 (d, J = 9,1, 1H), 7,67 (d, J = 9,1, 1H), 7,30 (d, J = 9,5, 1H), 5,17 - 5,12 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,36 - 4,25 (m, 3H), 4,24 - 4,07 (m, 2H), 3,85 - 3,75 (m, 5H), 3,72 - 3,53 (m, 3H), 2,95 - 2,83 (m, 2H), 2,81 - 2,74 (m, 2H)
566	CD3OD	9,07 (s, 2H), 7,91 (d, J = 9,6, 1H), 7,81 (d, J = 9,2, 1H), 7,66 (d, J = 9,2, 1H), 7,09 (d, J = 9,6, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,21 - 4,02 (m, 3H), 3,98-3,87 (m, 3H), 3,81 - 3,71 (m, 4H), 2,83 - 2,73 (m, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 2H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 1,51 - 1,44 (m, 1H), 1,08 - 1,01 (m, 1H)
567	CD3OD	9,26 (s, 2H), 7,89 (d, J = 9,7, 1H), 7,81 (d, J = 9,1, 1H), 7,72 (d, J = 9,1, 1H), 7,15 (d, J = 9,7, 1H), 4,82 - 4,76 (m, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 2H), 3,77 - 3,72 (m, 2H), 3,70 - 3,65 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,28 - 3,02 (m, 4H), 1,97 - 1,76 (m, 4H), 1,69 - 1,51 (m, 2H)
568	CD3OD	9,30 (s, 2H), 7,89 (d, J = 9,7, 1H), 7,76 (d, J = 9,1, 1H), 7,61 (d, J = 9,1, 1H), 7,38 (d, J = 9,7, 1H), 4,99 - 4,92 (m, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 3H), 4,31 -4,26 (m, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 3H), 3,54 - 3,32 (m, 3H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 2,01 -1,85 (m, 4H), 1,71 - 1,58 (m, 2H)
569	CD3OD	9,27 (s, 2H), 7,73 (d, J = 9,6, 1H), 7,65 (d, J = 9,0, 1H), 7,48 (d, J = 9,0, 1H), 7,25 (d, J = 9,6, 1H), 4,97 - 4,91 (m, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 2H), 3,92 -3,86 (m, 4H), 3,45 - 3,32 (m, 8H), 2,86 (s, 3H), 2,01 - 1,80 (m, 4H), 1,72 - 1,56 (m, 2H)
570	CD3OD	9,30 (s, 2H), 7,77 (d, J = 9,4, 1H), 7,67 (d, J = 9,0, 1H), 7,49 (d, J = 9,0, 1H), 7,32 (d, J = 9,4, 1H), 5,02 - 4,95 (m, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 2H), 4,34 - 4,27 (m, 4H), 3,57 - 3,32 (m, 3H), 3,28 - 3,23 (m, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 4H), 2,00 - 1,83 (m, 4H), 1,76 -

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
		1,54 (m, 2H)
571	CD3OD	9,28 (s, 2H), 7,91 (d, J = 9,8, 1H), 7,79 (d, J = 9,1, 1H), 7,65 (d, J = 9,1, 1H), 7,44 (d, J = 9,8, 1H), 4,97 - 4,89 (m, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 4H), 3,56 - 3,35 (m, 4H), 3,28 - 3,09 (m, 2H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 2,21 - 2,06 (m, 2H), 1,99 - 1,75 (m, 6H), 1,72 - 1,50 (m, 2H)
572	CD3OD	9,29 (s, 2H), 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,81 (d, J = 9,0, 1H), 7,72 (d, H = 9,0, 1H) 7,17 - 7,05 (m, 1H), 4,98 - 4,91 (m, 1H), 4,50 - 4,33 (m, 2H), 3,75 - 3,69 (m, 2H), 3,67 - 3,64 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,28 - 3,16 (m, 2H), 2,01 1,84 (m, 6H), 1,63 (m, 2H)
573	CD3OD	9,27 (s, 2H), 7,96 - 7,77 (m, 2H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,17 - 7,03 (m, 1H), 4,85 - 4,76 (m, 1H), 4,50 - 4,33 (m, 2H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,26 - 3,05 (m, 4H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 4H), 1,69 - 1,53 (m, 2H)
574	CD3OD	9,29 (s, 2H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,89 (d, J = 9,1, 1H), 7,75 (d, J = 9,1, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 1H), 4,99 - 4,91 (m, 1H), 4,71 - 4,62 (m, 1H), 4,51 - 4,36 (m, 2H), 4,00 - 3,82 (m, 3H), 3,79 - 3,66 (m, 1H), 3,48 - 3,12 m, 4H), 2,34 - 2,15 (m, 2H), 1,98 - 1,85 (m, 4H), 1,71 - 1,57 (m, 2H)
575	CD3OD	9,28 (s, 2H), 8,02 (d, J = 9,7, 1H), 7,89 (d, J = 9,1, 1H), 7,75 (d, J = 9,1, 1H), 7,28 (d, J = 9,7, 1H), 4,95 - 4,90 (m, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 2H), 3,99 - 3,82 (m, 3H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 3,43 - 3,17 m, 4H), 2,34 - 2,17 (m, 2H), 1,98 - 1,83 (m, 4H), 1,71 - 1,54 (m, 2H)
576	CD3OD	9,27 (s, 2H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,80 (d, J = 9,1, 1H), 7,73 (d, J = 9,1, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 1H), 4,84 - 4,75 (m, 1H), 4,46 - 4,32 (m, 2H), 4,24 - 4,11 (m, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 2H), 3,57 (m, 7,2, 1H), 3,36 - 3,13 (m, 4H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,92 - 1,79 (m, 4H), 1,77 - 1,67 (m, 1H), 1,65 - 1,50 (m, 2H)
577	CD3OD	9,29 (s, 2H), 7,76 (d, J = 9,0, 1H), 7,62 (d, J = 9,3, 1H), 7,51 (d, J = 9,0, 1H), 6,91 (d, J = 9,3, 1H), 4,99 - 4,91 (m, 1H), 4,50 - 4,31 (m, 2H), 3,85 - 3,76 (m, 4H), 3,58 - 3,38 (m, 3H), 3,41 - 3,33 (m, 3H), 3,23 - 3,15 (m, 2H), 2,00 - 1,84 (m, 4H), 1,72 - 1,56 (m, 2H)
578	CD3OD	9,30 (s, 2H), 7,76 (d, J = 9,4, 1H), 7,67 (d, J = 9,1, 1H), 7,49 (d, J = 9,1, 1H), 7,27 (d, J = 9,4, 1H), 5,00 - 4,92 (m, 1H), 4,85 - 4,52 (m, 2H), 4,49 - 4,37 (m, 2H), 3,76 - 3,08 (m, 10H), 2,96 (s, 3H), 1,98 - 1,88 (m, 4H), 1,73 - 1,58 (m, 2H)
579	CD3OD	9,28 (s, 2H), 7,96 (d, J = 10,0, 1H), 7,89 (d, J = 9,1, 1H), 7,71 (d, J = 9,1, 1H), 7,45 (d, J = 10,0, 1H), 4,96 - 4,90 (m, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 2H), 4,04 3,96 (m, 2H), 3,73 - 3,70 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,33 - 3,13 (m, 4H), 1,96 - 1,84 (m, 4H), 1,68 - 1,55 (m, 2H)
580	CD3OD	9,30 (s, 2H), 7,96 (d, J = 9,9, 1H), 7,87 (d, J = 9,1, 1H), 7,68 (d, J = 9,1, 1H), 7,42 (d, J = 9,9, 1H), 4,99 - 4,91 (m, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 2H), 4,08 - 3,99 (m, 4H), 3,96 - 3,91 (m, 2H), 3,83 - 3,77 (m, 2H), 3,52 - 3,10 (m, 4H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,95 - 1,87 (m, 4H), 1,72 - 1,56 (m, 2H)
582	CD3OD	8,98 (dd, J = 4,5, 1,5, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 2H), 7,84 (d, J = 9,1, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 4,5, 1H), 4,56 (dd, J = 9,4, 6,0, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 2H), 3,29 - 3,13 (m, 5H), 2,62 (s, 3H), 2,33 - 2,19 (m, 4H).
583	CD3OD	9,08 (s, 2H), 9,01 (dd, J= 4,6, 1,6, 1H), 8,42 - 8,31 (m, 1H), 8,12 (dd, J = 9,1, 0,7, 1H), 7,88 (d, J = 9,1, 1H), 7,77 (dd, J = 8,6, 4,6, 1H), 4,35 (t, J = 7,0, 1H), 4,22 (dd, J = 13,8, 6,4, 1H), 4,11 (dd, J = 13,6, 8,0, 1H), 2,99 (s, J = 1,4, 3H), 2,94 - 2,78 (m, 4H), 2,09 (ddd, J = 20,9, 13,2, 6,7, 4H).
585	CD3OD	8,96 (dd, J = 4,4, 1,6, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,16 - 8,02 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,1, 1H), 7,64 (dd, J = 8,6, 4,4, 1H), 4,57 (dd, J = 10,1, 5,3, 1H), 4,34 - 4,12 (m, 6H), 3,41 - 3,30 (m, 4H), 2,51 - 2,39 (m, 2H), 2,38 - 2,19 (m, 4H).
586	CD3OD	8,93 (dd, J = 4,4, 1,6, 1H), 8,51 (s, 2H), 8,12 - 7,96 (m, 2H), 7,79 (d, J = 9,1, 1H), 7,59 (dd, J = 8,6, 4,4, 1H), 4,68 - 4,56 (m, 1H), 4,36 - 4,15 (m, 2H), 3,92 - 3,82 (m, 4H), 3,50 - 3,34 (m, 4H), 2,43 - 2,25 (m, 4H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 4H).
587	CD3OD	8,96 - 8,89 (m, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,14 (d, J = 8,2, 1H), 8,07 (d, J = 9,6, 1H), 7,78 (d,

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
		J = 9,1, 1H), 7,59 (dd, J = 8,6, 4,3, 1H), 4,98 - 4,89 (m, 2H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 2H), 3,74 - 3,60 (m, 2H), 3,51 - 3,36 (m, 2H), 3,19 - 2,95 (m, 8H), 2,26 - 2,10 (m, 5H), 1,09 (d, J = 6,6, 6H).
588	CD3OD	8,95 (dd, J = 4,4, 1,6, 1H), 8,54 (s a, 2H), 8,10 - 8,07 (m, 2H), 7,81 (d, J = 9,1, 1H), 7,65 (dd, J = 8,6, 4,4, 1H), 4,58 (dd, J = 9,9, 5,8, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 2H), 3,72 (t, J = 5,7, 2H), 3,58 (t, J = 5,7, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 4H), 2,38 - 2,28 (m, 4H).
589	CD3OD	8,97 (dd, J = 4,5, 1,6, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,13 - 8,07 (m, 2H), 7,83 (d, J = 9,1, 1H), 7,65 (dd, J = 8,6, 4,5, 1H), 4,70 (dd, J = 10,4, 5,4, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 2H), 3,89 - 3,84 (m, 4H), 3,76 - 3,72 (m, 4H), 3,56 - 3,40 (m, 4H), 2,44 - 2,34 (m, 4H).
590	CD3OD	8,94 - 8,90 (m, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,14 (d, J = 8,4, 1H), 8,07 (d, J = 9,1, 1H), 7,78 (d, J = 9,1, 1H), 7,60 (dd, J = 8,6, 4,4, 1H), 5,05 - 4,95 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,26 - 3,07 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,28 - 2,18 (m, 4H).
591	CD3OD	8,94 (dd, J = 4,4, 1,6, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,13 (d, J = 8,3, 1H), 8,08 (d, J = 9,1, 1H), 7,79 (d, J = 9,1, 1H), 7,62 (dd, J = 8,6, 4,4, 1H), 4,56 (t, J = 7,7, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 2H), 4,18 - 4,11 (m, 4H), 3,29 - 3,22 (m, 8H), 2,36 - 2,26 (m, 4H).
592	CD3OD	8,95 (dd, J = 4,4, 1,6, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,13 (d, J = 8,2, 1H), 8,08 (d, J = 9,1, 1H), 7,81 (d, J = 9,1, 1H), 7,62 (dd, J = 8,6, 4,4, 1H), 4,57 (dd, J = 10,1, 5,4, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 4H), 3,37 - 3,32 (m, 4H), 2,36 - 2,25 (m, 4H), 2,12 - 2,02 (m, 4H).
593	(CD3)2SO	11,96 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,79 (t, J = 5,8, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,9, 1H), 6,53 (d, J = 9,8, 1H), 4,25 - 4,22 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 2H), 2,75 - 2,54 (m, 4H), 2,06 - 1,93 (m, 4H).
594	(CD3)2SO	11,96 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,8, 2H), 7,30 (d, J = 8,9, 1H), 6,54 (d, J = 9,8, 1H), 4,35 - 3,80 (m, 8H), 2,82 - 2,55 (m, 4H).
595	(CD3)2SO	11,97 (s, 1H), 9,30 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,9, 1H), 7,42 (d, J = 9,6, 1H), 7,30 (d, J = 8,9, 1H), 6,52 (d, J = 9,8, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,01 - 1,20 (m, 8H).
596	CDCI3	8,90 (s, 2H), 7,95 (d, J = 9,3, 1H), 7,89 (d, J = 9,2, 1H), 7,68 (d, J = 9,0, 1H), 6,82 (d, J = 9,5, 1H), 6,55 - 6,47 (m, 1H), 4,08 (d, J = 3,7, 3H), 2,70 (d, J = 23,7, 4H), 2,07 (d, J = 2,3, 4H).
597	CDCI3	8,99 (s, 2H), 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,67 (d, J = 9,0, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,84 (s, 4H), 2,91 - 2,74 (m, 4H).
598	CD3OD	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,02 (s, 2H), 7,87 (d, J = 9,1, 1H), 7,79 (dd, J = 8,9, 0,4, 1H), 7,60 (d, J = 9,0, 1H), 7,01 (d, J = 9,1, 1H), 4,61 (d, J = 6,4, 2H), 4,14 - 3,96 (m, 4H), 3,81 (t, J = 8,3, 2H), 3,71 (t, J = 4,6, 4H), 3,63 (t, J = 7,4, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 2,66 - 2,49 (m, 4H).
599	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,12 (s, 2H), 7,82 (d, J = 9,1, 1H), 7,78 (d, J = 9,0, 1H), 7,58 (d, J = 9,0, 1H), 6,96 (d, J = 9,1, 1H), 4,48 (t, J = 6,7, 2H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 3,81 (t, J = 4,6, 4H), 3,01 - 2,92 (m, 2H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,77 - 1,64 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,6, 6H).
600	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,12 (s, 2H), 7,82 (d, J = 9,1, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 0,7, 1H), 7,58 (d, J = 9,0, 1H), 6,97 (d, J = 9,1, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 4,32 (d, J = 7,1, 2H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 3,81 (t, J = 4,6, 4H), 3,01 - 2,91 (m, 2H), 2,91 - 2,81 (m, 2H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,77-1,57 (m, 4H), 1,48 - 1,33 (m, 2H).
601	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,09 (s, 2H), 7,86 (d, J = 9,1, 1H), 7,79 (d, J = 9,0, 1H), 7,59 (d, J = 9,0, 1H), 7,01 (d, J = 9,1, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 2H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 6H), 2,93 - 2,82 (m, 2H), 2,82 - 2,73 (m, 2H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 1H).
602	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,06 (s, 2H), 9,02 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,4, 1H), 8,67 (d, J = 8,1, 1H), 8,00 (dd, J = 8,0, 5,6, 1H), 7,93 (d, J = 9,1, 1H), 7,82 (d, J = 9,0, 1H), 7,63 (d, J = 9,0, 1H), 7,12 (d, J = 9,1, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,19 - 4,12 (m, 2H),

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
		4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,75 (t, J = 4,6, 4H), 2,80 - 2,63 (m, 4H).
603	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,11 (s, 2H), 7,87 (d, J = 9,1, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 0,7, 1H), 7,61 (d, J = 9,0, 1H), 7,00 (d, J = 9,1, 1H), 4,69 (t, J = 6,2, 2H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 13,7, 5,6, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 1H), 3,79 (t, J = 4,6, 4H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,85 - 2,69 (m, 4H).
604	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,11 (s, 2H), 7,87 (dd, J = 9,1, 1,2, 1H), 7,80 (dd, J = 9,0, 0,6, 1H), 7,60 (d, J = 9,0, 1H), 7,04 (d, J = 9,1, 1H), 4,55 (dd, J = 11,1, 4,1, 1H), 4,39 - 4,32 (m, 2H), 4,26 - 4,20 (m, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 2H), 3,80 (t, J = 4,6, 4H), 2,98 - 2,90 (m, 2H), 2,84 (dd, J = 10,5, 5,4, 2H), 2,52 - 2,40 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 2,12 - 1,92 (m, 1H).
605	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,05 (s, 2H), 7,94 (dd, J = 9,1, 4,3, 1H), 7,84 (d, J = 9,0, 1H), 7,66 (d, J = 9,0, 1H), 7,12 (d, J = 9,1, 1H), 4,67 (dd, J = 12,8, 6,8, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 3H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,77 - 3,71 (m, 5H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,73 - 2,67 (m, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 2H), 2,50 - 2,39 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 2,17 - 2,00 (m, 2H).
606	CD3OD	¹ H-RMN (500 MHz, MeOD) δ 9,11 (s, 2H), 7,81 (d, J = 9,1, 1H), 7,75 (d, 1H (s, 2H), 7,81 (d, J = 9,1, 1H), 7,75 (d, J = 9,0, 1H), 7,57 (d, J = 9,0, 1H), 6,93 (d, J = 9,1, 1H), 5,40 - 5,31 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 8,5, 5,8, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 4,18 - 4,07 (m, 1H), 3,79 (t, J = 4,5, 4H), 2,99 - 2,88 (m, 2H), 2,88 - 2,75 (m, 2H), 2,59 - 2,45 (m, 2H), 2,26 - 2,09 (m, 2H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 1H).
607	CD3OD	¹ H-RMN (500 MHz, MeOD) δ 9,09 (s, 2H), 8,78 (d, J = 9,5, 1H), 8,16 (d, J = 9,1, 1H), 8,03 (d, J = 9,2, 1H), 7,72 (d, J = 9,5, 1H), 6,03 - 5,91 (m, 1H), 5,37 (t, J = 11,0, 1H), 5,06 - 4,96 (m, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 2H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 3,76 (t, J = 4,5, 4H), 3,74 - 3,69 (m, 2H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 2,86 - 2,64 (m, 4H).
608	CD3OD	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,02 (s, 2H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 0,5, 1H), 7,58 (d, J = 9,0, 1H), 6,95 (d, J = 9,1, 1H), 5,44 - 5,33 (m, 1H), 4,17 - 3,96 (m, 3H), 3,71 (t, J = 4,6, 4H), 3,16 - 3,04 (m, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 2H), 2,66 - 2,46 (m, 4H), 2,17 - 2,06 (m, 2H), 1,82 - 1,68 (m, 2H).
609	CD3OD	9,02 (s, 2H), 8,87 (dd, J = 4,3, 1,5, 1H), 8,22 (ddd, J = 8,7, 1,5, 0,8, 1H), 8,13 (dd, J = 9,4, 5,2, 1H), 7,66 - 7,49 (m, 2H), 4,18 - 4,08 (m, 1H), 4,00 - 3,89 (m, 2H), 3,72 (t, J = 4,6, 4H), 2,69 - 2,45 (m, 4H)
610	CD3OD	9,00 (s, J = 11,8, 2H), 8,21 (d, J = 8,4, 1H), 7,76 (d, J = 6,3, 1H), 7,58 (dd, J = 7,2, 1,2, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 7,2, 1H), 6,87 (dd, J = 6,3, 0,8, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 2H), 3,84 - 3,76 (m, 2H), 3,72 (t, J = 4,6, 4H), 3,69 - 3,61 (m, 2H), 2,65 - 2,48 (m, 4H)
611	CD3OD	9,03 (s, J = 4,2, 2H), 8,89 - 8,80 (m, 1H), 8,24 (ddd, J = 8,7, 1,6, 0,8, 1H), 8,13 (dd, J = 9,4, 5,2, 1H), 7,62 (t, J = 9,2, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 4,3, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 2H), 4,03 - 3,92 (m, 1H), 2,78 - 2,59 (m, 4H), 2,12-1,87 (m, 4H)
612	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,29 (d, J = 8,4, 1H), 8,05 (d, J = 6,1, 1H), 7,68 (dd, J = 7,1, 1,2, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 7,2, 1H), 7,39 (dd, J = 6,1, 0,7, 1H), 4,16 - 4,03 (m, 2H), 3,99 - 3,87 (m, 5H), 3,38 - 3,32 (m, 4H), 2,78 - 2,63 (m, 4H), 2,10 - 1,94 (m, 4H).
613	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,31 (d, J = 8,4, 1H), 8,07 (d, J = 6,1, 1H), 7,68 (dd, J = 7,1, 1,0, 1H), 7,61 (dd, J = 8,4, 7,2, 1H), 7,37 (dd, J = 6,1, 1,0, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 4,00 - 3,93 (m, 6H), 3,75 (t, J = 4,6, 4H), 3,42 - 3,35 (m, 4H), 2,71 - 2,52 (m, 4H)
614	CD3OD	9,03 (s, 2H), 8,20 (d, J = 8,4, 1H), 7,77 (d, J = 6,3, 1H), 7,59 (dd, J = 7,2, 1,2, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 7,2, 1H), 6,90 (dd, J = 6,3, 1,2, 1H), 4,17 - 4,00 (m, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,81 (t, J = 5,5, 2H), 3,66 (t, J = 5,5, 2H), 2,77 - 2,59 (m, 4H), 2,11 - 1,93 (m, 4H)
615	CD3OD	9,01 (s, 2H), 7,85 (d, J = 9,4, 1H), 7,70 (dd, J = 9,0, 5,4, 1H), 7,34 (t, J = 9,3, 1H), 7,16 (d, J = 9,5, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 2H), 3,84 - 3,75 (m, 4H), 3,75 - 3,58 (m, 9H), 2,67 - 2,47 (m, 4H)
616	CD3OD	9,05 (s, 2H), 8,22 (d, J = 9,9, 1H), 7,98 (dd, J = 9,3, 4,4, 1H), 7,64 (t, J = 9,1, 1H), 7,30 (d, J = 9,1, 1H), 4,74 - 4,60 (m, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 1H), 4,04 - 3,81 (m, 4H), 3,75 (t, J = 4,6, 5H), 2,78 - 2,59 (m, 4H), 2,36-2,14 (m, 2H).

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
617	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,24 (d, J = 9,9, 1H), 7,99 (dd, J = 9,2, 4,3, 1H), 7,65 (t, J = 9,1, 1H), 7,39-7,16 (m, 1H), 4,72 - 4,65 (m, 1H), 4,23 - 4,07 (m, 2H), 4,06 - 3,64 (m, 5H), 2,82 - 2,63 (m, 4H), 2,37 - 2,13 (m, 2H), 2,12 - 1,90 (m, 4H)
618	CD3OD	9,04 (s, 2H), 8,15 - 8,00 (m, 1H), 7,96 - 7,80 (m, 1H), 7,61 (t, J = 9,1, 1H), 7,24 - 7,01 (m, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 4,09 - 3,93 (m, 2H), 3,87 (t, J = 5,0, 2H), 3,79 - 3,63 (m, 6H), 2,79 - 2,57 (m, 4H)
619	CD3OD	9,03 (s, 2H), 8,14 - 8,04 (m, 1H), 7,93 - 7,81 (m, 1H), 7,62 (t, J = 9,1, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 1H), 4,19 - 4,05 (m, 2H), 4,02 - 3,92 (m, 1H), 3,87 (t, J = 5,0, 2H), 3,70 (t, J = 5,1, 2H), 2,78 - 2,61 (m, 4H), 2,14 - 1,93 (m, 4H)
620	CD3OD	9,04 (s, 2H), 7,99 (d, J = 9,4, 1H), 7,83 - 7,68 (m, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 1H), 7,29 (d, J = 9,4, 1H), 4,24 - 4,11 (m, 2H), 4,11 - 3,95 (m, 1H), 3,78 (t, J = 4,3, 4H), 3,58 - 3,22 (m, 8H), 3,03 - 2,93 (m, 3H), 2,93 - 2,61 (m, 4H)
621	CD3OD	9,05 (s, 2H), 8,02 (d, J = 9,5, 1H), 7,78 (dd, J = 9,3, 5,1, 1H), 7,42 (t, J = 9,3, 1H), 7,30 (d, J = 9,5, 1H), 4,26 - 4,05 (m, 2H), 4,04 - 3,92 (m, 1H), 3,58 - 3,25 (m, 8H), 2,97 (s, 3H), 2,84 - 2,73 (m, 4H), 2,16 - 1,95 (m, 4H)
622	(CD3)2SO	9,16 - 9,10 (m, 2H), 8,87 - 8,78 (m, 1H), 7,93 (d, J = 9,1, 1H), 7,80 (dd, J = 9,0, 0,6, 1H), 7,69 (d, J = 9,0, 1H), 7,06 (d, J = 9,1, 1H), 4,22 (t, J = 7,4, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,99 (s, J = 8,8, 3H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 2,63 (t, J = 9,5, 2H), 2,59 - 2,51 (m, 2H), 2,05 - 1,91 (m, 4H).
623	(CD3)2SO	9,11 (d, J = 19,9, 2H), 8,79 (t, J = 5,9, 1H), 7,92 (d, J = 9,1, 1H), 7,75 (dd, J = 9,0, 0,6, 1H), 7,66 (d, J = 8,9, 1H), 6,98 (d, J = 9,1, 1H), 5,54 - 5,36 (m, 1H), 4,20 (t, J = 7,3, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 1H), 2,70 - 2,58 (m, 2H), 2,59 - 2,50 (m, 2H), 2,05 - 1,90 (m, 4H), 1,41 - 1,30 (m, 6H).
624	(CD3)2SO	9,22 - 9,14 (m, 3H), 8,77 - 8,68 (m, 1H), 8,46 (s, 3H), 8,28 (dt, J = 14,1, 7,0, 1H), 8,09 (d, J = 9,1, 1H), 7,84 (dd, J = 9,5, 5,3, 1H), 5,99 - 5,82 (m, 1H), 5,27 (t, J = 10,9, 1H), 4,97 (dd, J = 11,9, 7,8, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 1H), 4,13 (dt, J = 12,9, 6,3, 1H), 3,96 (dd, J = 7,8, 4,7, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,59 (d, J = 31,3, 2H), 2,01 (s, 4H).
625	(CD3)2SO	9,15 (s, 2H), 8,85 (t, J = 5,9, 1H), 7,95 (d, J = 9,1, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 4H), 7,70 (d, J = 9,0, 1H), 7,06 (t, J = 9,4, 1H), 4,48 (t, J = 6,2, 2H), 4,25 (t, J = 7,3, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 2,74 - 2,53 (m, 4H), 2,13 - 1,92 (m, 6H).
626	(CD3)2SO	9,14 (s, 2H), 8,96 (d, J = 4,3, 1H), 8,84 (t, J = 5,9, 1H), 8,07 (d, J = 8,1, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,4, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,2, 6,9, 1,2, 1H), 7,43 (d, J = 4,3, 1H), 4,18 (t, J = 7,2, 1H), 4,05 (dt, J = 13,1, 6,4, 1H), 3,92 - 3,74 (m, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,06 - 1,93 (m, 4H).
627	(CD3)2SO	9,10 (s, 2H), 8,96 (dd, J = 4,2, 1,6, 1H), 8,80 (t, J = 5,7, 1H), 8,09 (d, J = 8,5, 1H), 8,05 (dd, J = 9,0, 0,6, 1H), 7,78 (d, J = 9,0, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 4,2, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 2H), 3,93 - 3,80 (m, 1H), 3,61 (t, J = 4,5, 4H), 2,54 - 2,40 (m, 4H).
630	(CD3)2SO	9,08 (s, 2H), 8,63 (t, J = 5,8, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 3H), 7,22 - 7,10 (m, 7,01 (s, 1H), 4,04 - 3,88 (m, 2H), 3,79 - 3,68 (m, 5H), 3,66 - 3,58 (m, 8H), 2,58 - 2,40 (m, 4H).
633	(CD3)2SO	12,60 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,80 (t, J = 5,8, 1H), 8,04 (d, J = 9,7, 1H), 7,90 (d, J = 8,6, 1H), 7,65 (d, J = 8,7, 1H), 7,24 (d, J = 10,6, 1H), 5,70 (sa, J = 69,0, 1H), 4,62 - 4,46 (m, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 1H), 4,16 - 3,99 (m, 1H), 3,96 - 3,72 (m, 4H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 2,27 - 2,18 (m, 3H), 2,18 - 1,89 (m, 6H).
634	(CD3)2SO	9,15 (s, 2H), 8,76 - 8,63 (m, 1H), 8,05 - 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 1H), 4,95 (sa, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 1H), 4,16 - 3,99 (m, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 1H), 3,83 - 3,68 (m, 8H), 2,77 - 2,65 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,11 - 1,94 (m, 4H).
635	(CD3)2SO	9,94 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,61 (t, J = 5,8, 1H), 7,85 (d, J = 9,4, 1H), 7,57 (d, J = 8,6, 1H), 7,43 (d, J = 8,8, 1H), 7,27 (d, J = 9,4, 1H), 4,60 (d, J = 13,4, 2H), 4,28 (t, J = 7,1, 1H), 4,15 - 3,98 (m, 1H), 3,98 - 3,82 (m, 1H), 3,65 - 3,44 (m, 2H), 3,36 - 3,18 (m, 2H), 3,18 - 3,01 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,80 - 2,54 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,11 - 1,91 (m, 4H).

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
636	(CD ₃) ₂ SO	12,76 (sa, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,88 - 8,72 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,8, 1H), 7,83 (d, J = 7,7, 1H), 7,71 - 7,56 (m, 1H), 7,29 - 7,08 (m, 1H), 6,16 (sa, 1H), 4,26 (t, J = 7,2, 1H), 4,16 - 4,02 (m, 1H), 3,94 - 3,77 (m, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,66 - 3,53 (m, 2H), 2,81 - 2,63 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,11 - 1,87 (m, 4H).
637	(CD ₃) ₂ SO	9,80 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 9,10 - 8,97 (m, 1H), 8,01 - 7,83 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 7,3, 1H), 7,61 (d, J = 8,0, 1H), 7,41 (dd, J = 8,1, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,00 (sa, 2H), 4,22 - 4,00 (m, 2H), 3,93 - 3,77 (m, 1H), 3,75 - 3,57 (m, 8H), 2,74 - 2,53 (m, 4H).
638	(CD ₃) ₂ SO	9,91 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,76 (t, J = 5,8, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,65 (d, J = 8,7, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,33 - 4,16 (m, 1H), 4,17 - 3,99 (m, 1H), 3,95 - 3,73 (m, 1H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,75 - 2,59 (m, 2H), 2,60 - 2,51 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,09 - 1,87 (m, 4H), 1,10 - 0,93 (m, 2H), 0,82 - 0,70 (m, 2H).
639	(CD ₃) ₂ SO	9,93 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 7,67 - 7,5 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,2, 1H), 7,22 (ddd, J = 8,2, 6,5, 1,6, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,61 (d, J = 13,9, 2H), 4,16 (s, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 1H), 3,94 - 3,79 (m, 1H), 3,76 - 3,60 (m, 4H), 3,55 (d, J = 11,0, 2H), 3,25 (t, J = 13,1, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,82 - 2,57 (m, 4H).
640	(CD ₃) ₂ SO	9,14 (s, 2H), 8,87 (s, 1H), 7,75 (d, J = 36,8, 2H), 7,57 (d, J = 8,1, 1H), 7,31 (s, 2H), 4,27 - 4,00 (m, 2H), 3,92 - 3,72 (m, 5H), 3,73 - 3,56 (m, 4H), 2,87 - 2,52 (m, 4H), 1,79 - 1,53 (m, 6H).
641	(CD ₃) ₂ SO	9,13 (s, 2H), 9,02 - 8,89 (m, 1H), 7,96 (sm, 1H), 7,87 - 7,73 (m, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 1H), 7,51 - 7,31 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,16 - 4,00 (m, 2H), 3,96 (sa, 1H), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,67 - 3,58 (m, 2H), 2,73 - 2,51 (m, 8H), 2,15 - 1,99 (m, 4H).
642	(CD ₃) ₂ SO	13,64 - 12,34 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 9,08 - 8,97 (m, 1H), 8,17 - 7,91 (m, 1H), 7,90 - 7,75 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,9, 1H), 7,45 (dd, J = 7,6, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,19 - 4,01 (m, 2H), 3,94 - 3,73 (m, 1H), 3,64 (s, 4H), 2,92 (s, 1H), 2,68 - 2,51 (m, 4H), 1,09 - 0,96 (m, 2H), 0,79 - 0,66 (m, 2H).
643	(CD ₃) ₂ SO	9,13 (s, 2H), 9,01 - 8,91 (m, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,1, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,43 (sa, 1H), 4,50 - 4,34 (m, 4H), 4,17 - 4,03 (m, 2H), 3,89 - 3,72 (m, 1H), 3,71 - 3,58 (m, 4H), 2,74 - 2,50 (m, 6H).
644	(CD ₃) ₂ SO	9,84 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 9,06 (t, J = 5,8, 1H), 8,00 - 7,86 (m, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,0, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,57 (sa, 2H), 4,73 - 4,60 (m, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 0H), 3,88 - 3,75 (m, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 3H), 2,78 - 2,54 (m, 4H), 2,08 - 1,93 (m, 4H).
645	(CD ₃) ₂ SO	9,16 (s, 2H), 8,86 (t, J = 5,7, 1H), 7,73 (d, J = 8,2, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 2H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 5,46 (sa, 1H), 4,24 (d, J = 7,0, 1H), 4,06 (dt, J = 12,7, 6,3, 1H), 3,82 (dt, J = 21,3, 6,8, 1H), 3,78 (s, 8H), 2,71 (s, 4H), 2,04 (dd, J = 22,3, 8,4, 4H).
648	(CD ₃) ₂ SO	9,15 (s, 2H), 8,99 (t, J = 5,5, 1H), 7,88 - 7,74 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,1, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,41 (t, J = 7,6, 4H), 4,20 (t, J = 7,2, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 3,86 - 3,70 (m, 1H), 2,74 - 2,62 (m, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 2,53 - 2,44 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 4H).
649	(CD ₃) ₂ SO	10,41 - 9,67 (m, 1H), 9,14 (s, 2H), 9,08 - 8,96 (m, 1H), 8,15 - 7,90 (m, 1H), 7,82 (t, J = 7,6, 1H), 7,70 (d, J = 8,1, 1H), 7,44 (dd, J = 7,4, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 1H), 4,19 (t, J = 7,1, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 3,87 - 3,73 (m, 1H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 2H), 2,61 - 2,50 (m, 2H), 2,07 - 1,90 (m, 4H), 1,10 - 0,94 (m, 2H), 0,82 - 0,69 (m, 3H).
650	(CD ₃) ₂ SO	10,02 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,79 (t, J = 5,9, 1H), 7,70 - 7,54 (m, 3H), 7,30 - 7,15 (m, 2H), 4,63 (d, J = 13,3, 2H), 4,24 (t, J = 7,1, 1H), 4,11 - 3,94 (m, 1H), 3,92 - 3,71 (m, 1H), 3,65 - 3,45 (m, 2H), 3,37 - 3,15 (m, 2H), 3,16 - 2,97 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,78 - 2,57 (m, 4H), 2,13 - 1,91 (m, 4H).
651	CD ₃ OD	9,76 (s, 1H), 9,09 (s, 2H), 8,61 - 8,52 (m, 3H), 8,20 (dd, J = 7,2, 1,1, 1H), 8,02 (dd, J = 8,3, 7,3, 1H), 4,29 - 4,15 (m, 2H), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 2,89 - 2,76 (m, 4H), 2,16 - 2,00 (m, 4H).
652	CD ₃ OD	9,74 (s, 1H), 9,31 (s, 2H), 8,63 - 8,51 (m, 3H), 8,20 - 8,15 (m, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,48 - 4,42 (m, 1H), 4,39 - 4,32 (m, 1H), 3,64 - 3,33 (m, 3H), 3,29 - 3,15 (m, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 4H), 1,83 - 1,53 (m, 2H).

Comp. n.º	Disolvente	Datos de RMN
653	CD3OD	9,29 (s, H), 9,06 (s, 2H), 8,44 (d, J = 6,1, 1H), 8,24 (d, J = 8,2, 1H), 7,89 - 7,78 (m, 2H), 7,78 - 7,64 (m, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 4,04 - 3,91 (m, 2H), 3,76 (t, J = 4,6, 4H), 2,75 - 2,51 (m, 4H)
654	CD3OD	¹ H-RMN (600 MHz, MeOD) δ 9,04 (s, 2H), 8,71 (dd, J = 4,2, 1,4, 1H), 8,07 (t, J = 9,3, 2H), 7,69 (d, J = 9,4, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 4,3, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 1H), 3,97 - 3,93 (m, 5H), 3,72 (t, J = 4,6, 4H), 2,74 - 2,59 (m, 2H), 2,59 - 2,49 (m, 2H).
655	CD3OD	¹ H-RMN (500 MHz, MeOD) δ 9,10 (s, 2H), 8,98 (dd, J = 5,0,1,3, 1H), 8,68 (d, J = 8,7, 1H), 8,25 (dd, J = 9,5, 0,6, 1H), 7,99 (d, J = 9,5, 1H), 7,87 (dd, J = 8,7, 5,0, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 1H), 4,10 -4,01 (m, 1H), 2,88 - 2,76 (m, 4H), 2,15 - 1,99 (m, 5H).
656	CD3OD	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,01 (s, 2H), 7,74 (d, J = 9,4, 1H), 7,70 (d, J = 9,3, 1H), 7,40 (d, J = 9,3, 1H), 7,09 (d, J = 9,4, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,82 - 3,77 (m, 4H), 3,70 (t, J = 4,6, 4H), 3,65 - 3,60 (m, 4H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,56 - 2,46 (m, 2H).
657	CD3OD	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,02 (s, 2H), 7,76 (d, J = 9,4, 1H), 7,70 (d, J = 9,3, 1H), 7,40 (d, J = 9,3, 1H), 7,09 (d, J = 9,4, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 4,06 - 3,88 (m, 2H), 3,82 - 3,78 (m, 7H), 3,67 - 3,58 (m, 4H), 2,71 - 2,65 (m, 4H), 2,05 - 1,96 (m, 4H).
658	CD3OD	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,33 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 8,96 (dd, J = 4,9, 1,2, 1H), 8,60 (dd, J = 8,7, 0,7, 1H), 8,24 (d, J = 9,5, 1H), 7,92 (d, J = 9,6, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7, 5,0, 1H), 4,99 (t, J = 7,3, 1H), 4,53 - 4,37 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,96-2,77 (m, 1H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 4H), 1,81 - 1,62 (m, 3H), 1,57 - 1,37 (m, 1H).
659	(CD3)2SO	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 2H), 8,31 (t, J = 5,7, 1H), 7,72 (d, J = 9,4, 1H), 7,60 (d, J = 9,2, 1H), 7,41 (d, J = 9,3, 1H), 7,13 (d, J = 9,4, 1H), 4,09 - 3,98 (m, 1H), 3,98 - 3,76 (m, 3H), 3,76 - 3,68 (m, 7H), 3,64 -3,51 (m, 4H), 2,47 - 2,28 (m, 4H), 1,62 - 1,43 (m, 4H), 1,43 - 1,23 (m, 2H).

D. Ejemplos farmacológicos

D.1 Antagonismo de P2X7

5

La unión extracelular de ATP a P2X7 que se expresa en la membrana celular abre el canal catiónico activado por ligando y permite la entrada de Ca²⁺ en la célula. Se midió este flujo de Ca²⁺ inducido por ligando en células de astrocitoma 1321N1 que sobreexpresan hP2X7 para los compuestos de la presente invención.

10

El kit de ensayo de calcio usado (Molecular Devices, R8090), proporciona un colorante sensible a Ca²⁺ junto con un colorante de extinción. Sin embargo, no se facilitan especificaciones por el fabricante. El kit consiste lo más probablemente en un éster de acetoximetilo (AM) permeable por la membrana de un indicador de Ca²⁺ fluorescente, tal como fluo-4 o fluo-3. Tras la captación celular, los ésteres de AM se escinden mediante esterasas, liberando el colorante sensible a Ca²⁺ que entonces puede unirse al calcio. Los colorantes tienen un espectro de absorción compatible con excitación a 488 nm mediante fuentes de láser de argón y un aumento de intensidad de fluorescencia grande en respuesta a la unión a Ca²⁺ sin un desplazamiento espectral acompañante. La longitud de onda de emisión está en el intervalo de 510-560 nm.

15

La fluorescencia, y por tanto los cambios en la [Ca²⁺] intracelular en las células 1321N1 se monitorizó en el tiempo antes y después de la adición del agonista. Se midió el efecto del antagonista como el % del control y como CI50. Los valores de pCI50 (= valores de -log(CI₅₀)) se enumeran en la tabla F-9.

20

Tabla F-9: valores de pCI50 medios

Comp. n.º	pCI50 de hP2RX7	Comp. n.º	pCI50 de hP2RX7	Comp. n.º	pCI50 de hP2RX7
1	7,23	39	7,47	68	7,33
2	7,67	40	7,46	69	7,47
3	5,44	41	7,34	70	7,41
4	6,74	42	7,42	71	7,51

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	pCI50 de hP2RX7	Comp. n.º	pCI50 de hP2RX7	Comp. n.º	pCI50 de hP2RX7
5	5,92	43	7,49	72	6,52
6	6,05	44	7,41	73	7,3
7	7,6	45	6,02	74	6,62
8	<5	46	7,56	75	7,54
10	7,36	47	7,42	76	7,54
11	7,28	48	7,2	77	6,65
12	5,49	49	7,42	78	7,59
13	7,03	50	7,41	79	7,22
14	6,75	51	7,37	80	7,33
16	6,65	52	7,72	81	7,23
17	6,99	53	6,76	82	7,3
18	7,26	54	7,37	83	7,41
19	5,91	55	7,55	84	7,43
24	5,28	56	7,31	86	7,03
25	<5	57	7,4	87	7,35
27	<5	58	7,45	88	7,34
28	5,17	59	7,41	89	7,07
29	<5	60	7,44	90	7,06
31	6,97	61	7,4	91	7,48
32	5,59	62	7,49	92	7,53
33	7,48	63	7,46	93	6,84
34	<5	64	7,47	94	7,09
35	7,67	65	7,55	95	7,35
36	7,4	66	7,74	96	7,32
37	7,34	67	7,44	97	5,1
98	7,28	146	7,32	192	7,26
99	6,81	148	7,07	193	7,21
100	7,49	150	7,38	194	6,75
101	7,47	151	7,41	195	7,14
102	7,14	152	7,32	196	6,71
103	7,39	153	6,61	197	6,92
104	7,44	155	7,19	198	7,11
105	7,06	157	6,86	199	6,39
106	6,86	158	7	200	7,29
107	6,41	159	7,35	201	6,94
108	7,28	160	7,02	202	6,94
109	7,65	161	7,33	203	7,17
110	7,3	162	7,34	204	7,32
111	7,29	163	7,43	205	7,19
114	7,52	165	7,49	206	6,98

ES 2 376 092 T3

Comp. n.º	pCI50 de hP2RX7	Comp. n.º	pCI50 de hP2RX7	Comp. n.º	pCI50 de hP2RX7
116	6,73	166	7,31	207	6,86
117	6,74	167	6,93	208	7,34
118	6,79	168	7,12	209	6,93
119	7,05	169	7,21	210	6,43
120	6,43	171	7,57	211	7,1
121	6,6	172	6,84	212	7,38
122	6,94	173	7,15	213	7
123	5,99	174	7,18	214	7,47
124	7,58	175	7,35	215	6,76
126	7,41	176	6,73	216	7
127	7,85	177	7,32	217	7,32
128	7,33	178	7,04	218	6,5
129	7,32	179	7,05	219	6,9
130	7,48	180	7,17	220	7,08
131	7,23	181	7,03	221	7,17
132	7,2	182	6,95	222	7,18
136	7,19	183	7,27	223	6,71
138	7,45	184	7,21	224	6,94
139	6,67	185	6,89	225	6,99
140	7,04	187	7,06	226	6,79
141	7,38	188	7,16	227	7,48
143	7,46	189	6,96	228	7,29
144	5,98	190	7,11	229	7,16
145	7,4	191	7,19	230	6,85
231	6,94	260	7,56	288	6,87
232	6,77	261	7,43	289	7,19
233	6,83	262	7,25	290	6,87
234	7,57	263	7,43	291	7,33
235	7,25	264	7,11	292	6,94
236	7,46	265	7,19	293	6,98
237	7,05	266	7,3	294	7,17
238	7,41	267	6,94	295	6,68
239	7,27	268	7,48	296	6,91
240	7,24	269	6,64	297	7,49
241	6,93	270	6,99	298	7,34
242	6,94	271	6,97	299	6,96
243	7,3	272	7,22	300	7,43
244	7,1	273	6,95	301	6,78
245	6,77	274	6,84	302	7,09
246	7,49	275	7,15	303	7,28

Comp. n.º	pCI50 de hP2RX7	Comp. n.º	pCI50 de hP2RX7	Comp. n.º	pCI50 de hP2RX7
247	7,68	276	6,09	304	7,55
248	7,48	277	7,33	305	7
249	7,29	278	7,06	306	7,33
250	7,11	279	7,11	307	7,34
251	7,19	280	7,02	308	7,31
252	7,31	281	7,12	309	7,13
253	7,44	282	7,12	310	7,25
254	7,53	283	6,94	311	6,95
256	7,35	284	7,17	312	6,98
257	7,58	285	6,8	313	6,93
258	7,35	286	7,42	314	6,82
259	7,01	287	6,98	315	7,37

D.2 Ensayo de captación de YoPro por THP-1

5 Se hizo crecer la línea celular monocítica humana THP-1 como un cultivo en suspensión en medio RPMI complementado con el 10% de suero bovino fetal, penicilina/estreptomicina (50 unidades/ml), L-glutamina 2 mM y 2-mercaptoetanol 20 µM. Se mantuvieron las células a una densidad inferior a 0,5 millones por ml. En el día del ensayo, se lavaron las células dos veces con tampón de ensayo, y entonces se resuspendieron a 2 millones por ml en tampón de ensayo que contenía Yo-Pro-1 2 µM (Invitrogen). El tampón de ensayo contenía (en mM): sacarosa 280, KCl 5, glucosa 10, HEPES 10, N-metil-D-glucamina 5. Se añadieron las células a 200k/pocillo en placas de 96 pocillos de paredes negras recubiertas con poli-D-lisina (Biocoat, Becton-Dickinson). Se disolvieron los compuestos de prueba en DMSO, y entonces se añadieron a la concentración de prueba en cada pocillo de la placa de 96 pocillos. Se determinó la dependencia de la concentración del bloqueo exponiendo cada pocillo de células en filas duplicadas de una placa de 96 pocillos a una dilución en serie de compuesto de prueba. La serie de concentración comenzaba normalmente a 10 µM con una disminución de tres veces en la concentración. La concentración de DMSO final observada por las células era inferior al 0,5%. Se incubaron las células con compuestos de prueba durante 30 minutos a 37°C. Se tomó una lectura del fondo usando un instrumento Gemini SpectraMax con excitación a 490 nm y emisión a 530 nm. Entonces, se añadieron 50 µl/pocillo del tampón de colorante/estimulación que contenía Yo-Pro-1 2 µM y BzATP 200 µM (la concentración final observada por las células era Yo-Pro-1 2 µM y BzATP 50 µM). Tras la incubación durante 60 minutos a 37°C, se tomó una lectura de punto final en el lector de placas SpectraMax. Se determinó la cantidad de bloqueo de la respuesta comparando la intensidad de fluorescencia en cada pocillo con respecto al promedio de pocillos control en cada placa. Los pocillos control contenían o bien un antagonista conocido de P2X7 (controles positivos) o bien una concentración de DMSO igual a la de los pocillos de prueba. Se analizaron los datos usando un programa de regresión no lineal (Origin, OriginLab, MA). Los resultados se notifican como el -log de la CI₅₀ (pCI₅₀).

25 **Tabla F-10:** Valores de pCI50 medios para el antagonismo de P2X7

Comp. n.º	pCI50	432	4,00	457	9,02
403	7,83	433	7,94	458	8,52
406	8,06	434	7,84	459	8,58
407	8,13	435	7,11	460	8,05
408	8,17	436	7,50	461	6,97
409	8,47	437	6,81	462	8,04
410	8,30	438	7,64	463	6,42
411	8,25	439	7,39	464	6,93
412	8,29	440	7,43	465	8,11
413	8,29	441	7,61	466	8,09
414	8,38	442	6,65	467	8,16

ES 2 376 092 T3

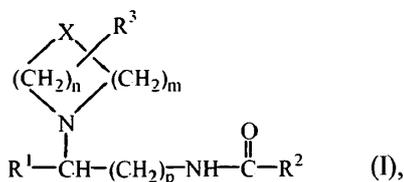
415	8,62		443	6,55		468	7,65
416	8,76		444	7,59		484	8,11
423	8,95		445	7,63		485	8,65
424	8,65		446	7,46		491	8,42
425	8,20		447	6,51		492	8,61
426	8,24		452	7,71		493	8,06
427	8,47		453	7,68		494	7,85
428	8,49		454	7,72		495	8,13
430	7,65		455	7,59		496	8,18
431	7,47		456	8,14		497	8,21
498	8,04		531	8,52		593	6,95
499	7,68		545	8,84		594	6,79
500	7,99		546	8,32		595	6,78
501	7,99		547	8,46		596	8,45
502	7,86		548	8,72		597	8,14
503	7,43		549	8,47		599	7,31
504	8,16		550	8,63		600	7,60
505	8,29		551	7,83		601	7,50
506	7,74		552	7,75		602	8,45
507	7,87		553	7,76		603	7,31
508	7,59		554	7,90		604	7,51
509	7,75		555	7,79		605	7,81
510	8,46		556	8,94		609	7,48
511	8,32		557	8,95		610	6,47
512	8,27		558	8,60		611	7,84
513	8,29		559	8,44		612	6,86
514	8,12		560	8,31		613	5,94
515	8,25		561	8,87		622	7,86
516	8,01		562	8,31		623	8,05
517	8,07		563	9,07		624	6,63
518	7,99		564	8,13		625	8,20
519	8,15		565	8,59		626	7,25
520	8,02		566	8,40		627	7,64
521	7,86		581	7,59		630	7,38
522	7,61		582	7,97		631	7,61
523	7,80		585	8,65		632	7,57
524	7,52		586	8,36		633	8,36
525	7,28		587	7,90		634	7,88
526	7,25		588	6,51		635	8,24
527	7,11		589	7,92		636	8,43
528	8,34		590	6,63		653	6,62

ES 2 376 092 T3

529	8,25		591	4,90		654	4,67
530	8,58		592	8,21			

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

n es un número entero 1, 2 ó 3;

m es un número entero 1, 2 ó 3;

p es un número entero 1 ó 2;

R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxilo C₁₋₄;

X representa O, S, SO₂, CR⁴R⁵ o NR⁶;

en el que R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del otro entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquiloxilo C₁₋₄ o arilo;

en el que R⁶ es hidrógeno, fenilo, -CO-R⁷ o -CO-O-R⁷, en los que R⁷ es alquilo C₁₋₆ o amino;

R¹ es un heterociclo seleccionado entre piridinilo o pirimidinilo, en el que dicho heterociclo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₄, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquiloxilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquiloxilo C₁₋₄ o NR⁸R⁹;

en el que R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente uno del otro entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y

en el que R⁸ y R⁹ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre alquilo C₁₋₄, alquiloxilo C₁₋₄, halo, hidroxilo o alquilcarbonilo C₁₋₄;

R² es un heterociclo seleccionado entre quinolinilo o isoquinolinilo, en el que dicho heterociclo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquiloxilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₄, NR¹⁰R¹¹ y OR¹²;

en el que R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente uno del otro entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, polihaloalquilo C₁₋₄, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, N-(1,5-dioxa-9-aza-espiro[5.5]undec-9-ilo), N-(1,7-diaza-espiro[4.4]non-7-ilo), N-(2,6-diaza-espiro[4.5]dec-2-ilo) y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halo, arilo, alquiloxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxicarbonilo, alquilsulfonilamino C₁₋₄, cicloalquilsulfonilamino C₃₋₆, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piridinilo, morfolinilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, amino sustituido con alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo; y

en el que R¹⁰ y R¹¹ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, N-[1,4]-oxazepanilo, morfolinilo, N-(2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-ilo), 6-acetil-2,6-diaza-biciclo[2.2.2]octan-2-ilo, 2-(tetrahydro-furo[3,4-c]pirrol-5-ilo), 2-(2-oxa-5-aza-biciclohept-5-ilo), 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, 2-(2,6-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo), 1-(1-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo), N-(3-acetilamino-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo), N-[1,4]-diazepanilo, 2-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilo), 2-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-ilo), 2-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-ilo), 2-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-ilo), o 2-(3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-3-ilo), 1-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo; que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquiloxilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquilocarbonilo C₁₋₄, alquilocarbonilamino C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo; trifluorometilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, amino, mono- o di(alquil C₁₋

4)amino, trifluorometilo, N-(2-oxo-pirrolidin-1-ilo), 2,4-dihidro-[1,2,4]triazolon-5-ilo, alquilcarbonilamino C₁₋₄, 2,4-dihidro-[1,2,4]triazolon-4-ilo, (alquilcarbonil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)amino, trifluorometilcarbonilamino, hidroxicarbonilo, metilsulfonilamino, aminocarbonilo;

5 en el que R¹² es azetidino, pirrolidino, piperidino o alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, cicloalquilo C₃₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, tetrahidrofuranilo, N-(1-metilpirrolidino), N-(5-oxo-pirrolidin-2-ilo) o piridinilo;

arilo es fenilo o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxilo C₁₋₄ o hidroxilo;

10 arilo¹ es fenilo o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxilo C₁₋₄ o hidroxilo;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

15 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

n es un número entero 1, 2 ó 3;

20 m es un número entero 1, 2 ó 3;

p es un número entero 1 ó 2;

25 R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxilo C₁₋₄;

X representa O, S, SO₂, CR⁴R⁵ o NR⁶;

en el que R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del otro entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquiloxilo C₁₋₄ o arilo;

30 en el que R⁶ es hidrógeno, fenilo, -CO-R⁷ o -CO-O-R⁷, en los que R⁷ es alquilo C₁₋₆ o amino;

R¹ es un heterociclo seleccionado entre piridinilo o pirimidinilo, en el que dicho heterociclo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₄, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquiloxilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquiloxilo C₁₋₄ o NR⁸R⁹;

35 en el que R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente uno del otro entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y

40 en el que R⁸ y R⁹ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre alquilo C₁₋₄, alquiloxilo C₁₋₄, halo, hidroxilo o alquilcarbonilo C₁₋₄;

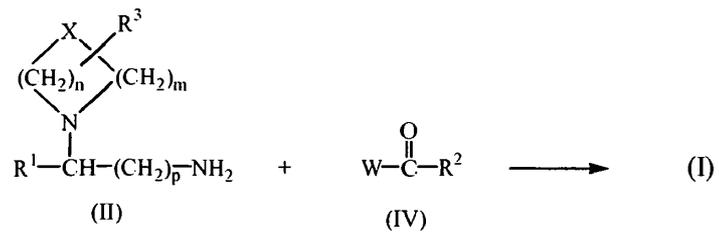
45 R² es un heterociclo seleccionado entre quinolino o isoquinolino, en el que dicho heterociclo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquiloxilo C₃₋₆, polihaloalquilo C₁₋₄ y NR¹⁰R¹¹;

50 en el que R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente uno del otro entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, polihaloalquilo C₁₋₄, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, halo, fenilo, alquiloxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o morfolino; y

55 en el que R¹⁰ y R¹¹ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepano, N-[1,4]-oxazepano o morfolino que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del otro entre halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquiloxilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilamino C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo;

60 arilo es fenilo o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, alquilo C₁₋₄, alquiloxilo C₁₋₄ o hidroxilo;

65 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.



o

- 5 c) se convierten los compuestos de fórmula (I) unos en otros siguiendo reacciones de transformación conocidas en la técnica; o si se desea; se convierte un compuesto de fórmula (I) en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o a la inversa, se convierte una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (I) en una forma de base libre con álcali; y, si se desea, se preparan formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.