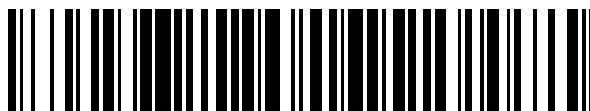


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 170**

51 Int. Cl.:

A61K 38/13 (2006.01)

C07K 7/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2008** **E 08764256 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012** **EP 2150269**

54 Título: **Nuevos compuestos péptidicos cíclicos**

30 Prioridad:

02.05.2007 AU 2007902312 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.02.2013

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME CHUO-KU
TOKYO 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**YAMANAKA, TOSHIO;
OHKI, HIDENORI;
ISHIDA, JUNYA;
TODA, AYAKO;
HARAYAMA, YU;
MAKINO, TAKUYA;
KUNIKAWA, SHIGEKI;
MIZUNO, HIROAKI y
OHTAKE, HIROAKI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 396 170 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

Nuevos compuestos peptídicos cíclicos

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto peptídico cíclico o a una sal del mismo que tiene actividad inhibidora contra la replicación del ARN del replicón del virus de la hepatitis C (en lo sucesivo en el presente documento denominado VHC). En concreto, la presente invención se refiere a un nuevo compuesto peptídico cíclico o a una sal del mismo, a un procedimiento para la preparación del mismo, a una composición farmacéutica que comprende el nuevo compuesto peptídico cíclico o a una sal del mismo y al compuesto para usar en un procedimiento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de la hepatitis C en un ser humano o animal.

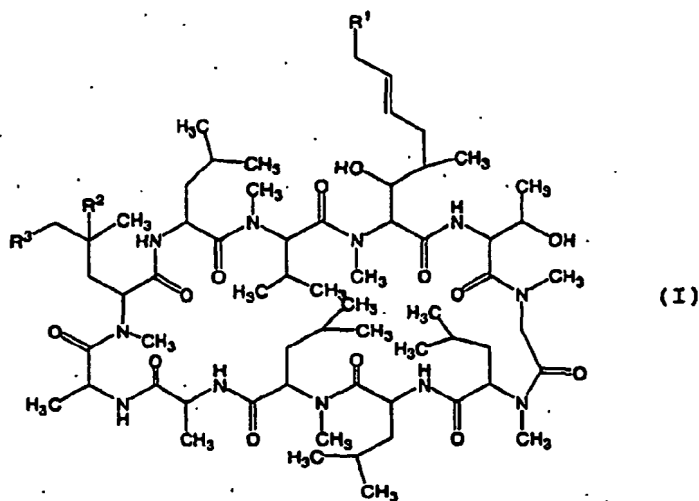
15 **Técnica anterior**

El número estimado de portadores de VHC es de aproximadamente 170 millones en todo el mundo (aproximadamente el 3 %) y de aproximadamente 1,5 millones en Japón. Incluso en la terapia de combinación con interferón (en lo sucesivo en el presente documento denominado IFN) y ribavirina (Virazole) disponible como primera opción de tratamiento, su eficacia es del 40 % para todos los tipos de VHC. Además, su eficacia es de únicamente 15 a 20 % para el virus resistente a IFN (genotipo 1b), particularmente abundante en Japón. Por otro lado, la terapia de combinación tiene frecuentes efectos secundarios. Por tanto, es difícil deshacerse del virus completamente usando los procedimientos terapéuticos disponibles en la actualidad. En el caso en el que la hepatitis crónica no se puede curar por completo, la hepatitis pasará a hepatitis cirrótica con seguridad (30 %) o a carcinoma hepatocelular (25 %). En Europa y EE.UU. la hepatitis C ha sido la principal indicación de trasplante de hígado. No obstante, con frecuencia se vuelve a desarrollar VHC incluso en los hígados trasplantados. Por estos motivos, en la sociedad existen fuertes necesidades de nuevos agentes mejorados tanto en eficacia como en seguridad, que tengan mayores efectos antivirales y que sean capaces de inhibir la hepatitis C.

En el documento W02007/049803, que se publicó después de la fecha de prioridad de la presente solicitud se divulga un Nuevo compuesto peptídico cíclico o una sal del mismo que tenga actividad inhibidora contra la replicación del ARN del VHC.

El VHC es un virus que tiene ARN de una hebra positiva como gen y se clasifica en la familia Flaviviridae se acuerdo con el análisis de la secuencia base del gen. De acuerdo con Fields Virology cuarta edición, D. Knipe y col., ed., Philadelphia, Lippincott William & Wilkins 2001, 1127-1161, aunque la existencia del VHC ya se había previsto en la década de 1970, el descubrimiento del VHC fue muy difícil. El VHC se denominó virus de la hepatitis No A No B durante muchos años. En 1989, de acuerdo con Choo Q-L y col., Science 244, 359-362 (1989), parte del gen de este virus se clonó del suero de un animal de laboratorio infectado y su secuencia de ADNc se identificó y confirmó, de modo que el virus se denominó "VHC".

El documento WO 2006/054801 divulga un compuesto peptídico cíclico de la fórmula general siguiente (I) o una sal del mismo



45 en la que R^1 , R^2 y R^3 son, cada uno, hidrógeno o hidroxilo, con la condición de que cuando R^1 es hidrógeno, al menos uno de R^2 y R^3 es hidroxilo.

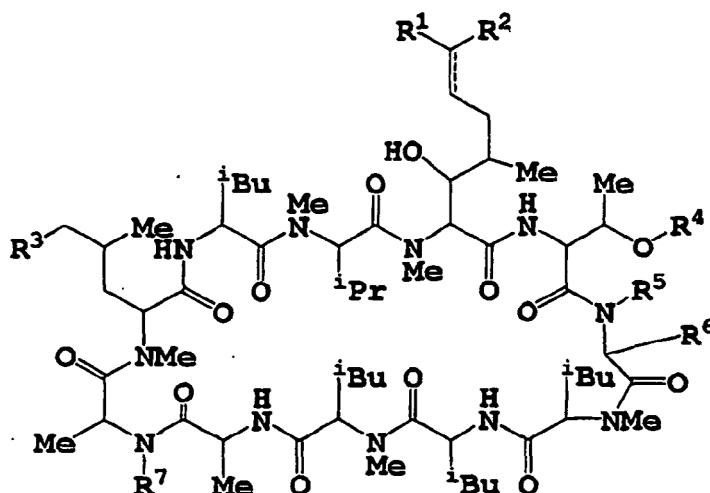
Divulgación de la invención

La ciclosporina A se usa como inmunosupresor para el transplante de órganos. M. Thali y col., Nature 372, 363-365 (1994) notificaron que la ciclosporina A tenía actividad anti-VIH mediante la inhibición de la interacción entre la ciclosporina A y la proteína formadora de partículas víricas del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1). Además, K. Inoue y col, 6° Simposio Internacional sobre Hepatitis C y Virus relacionados, 3-6 de junio (2000), Bethesda, MD, EE.UU. notificaron que la ciclosporina A tenía actividad anti-VHC. No obstante, hasta ahora ningún otro grupo ha presentado informes que avalen este hallazgo.

M. Berenguer y col., J. Hepatol 32, 673-684 (2000) notificaron que el uso clínico de ciclosporina A como inmunosupresor causaba que el VHC se multiplicara en pacientes transplantados.

Por tanto, por los motivos mencionados anteriormente se requiere un agente anti-hepatitis C mejor en cuanto a actividad, transición en sangre, selectividad y los efectos secundarios, por ejemplo en comparación con la ciclosporina A.

El compuesto peptídico cíclico objeto en la presente invención es un compuesto nuevo y se puede representar mediante la fórmula general (I) siguiente:



(I)

en la que

R^1 y R^2 son, de forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, -O-(alquilo inferior), -NH-(alquilo inferior), -S-(alquilo inferior), arilo o heteroarilo;

R^3 es (1) -OH o -SO₂Ph;

(2) grupo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

(3) -NR⁸R⁹, en el que R⁸ y R⁹ son, de forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, grupo heterocíclico o acilo, cada uno de los cuales puede tener uno o más sustituyentes; o, como alternativa, R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo heterocíclico que contiene N que puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

(4) -OC(O)-NR¹⁰R¹¹, en el que R¹⁰ y R¹¹ son, de forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo(inferior), arilo o grupo heterocíclico, cada uno de los cuales puede tener uno o más sustituyentes; o, como alternativa, R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo heterocíclico que contiene N que puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

(5) -O-R¹², en el que R¹² es alquilo inferior o arilo, cada uno de los cuales puede tener uno o más sustituyentes adecuados; o


(6) -S-R¹³, en el que R¹³ es alquilo inferior, acilo o grupo heterocíclico, cada uno de los cuales puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁵ es alquilo inferior;

5 R⁶ es hidrógeno, alquilo inferior o alqueno inferior, cada uno de los cuales puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

R⁷ es hidrógeno o alquilo inferior;

10 y el resto  representa un enlace sencillo o un doble enlace; o una sal del mismo, siempre que cuando R³ es -OH, R⁶ es alquilo inferior o alqueno inferior, cada uno de los cuales puede tener uno o más sustituyentes adecuados.

Realizaciones preferidas del compuesto objeto (I) son las siguientes.

15 1) El compuesto de la fórmula (I), en la que

R⁴ es hidrógeno o metilo;

20 R⁵ es metilo o etilo; y

R⁷ es hidrógeno, metilo o etilo;

o una sal del mismo.

25 2) El compuesto de 1), en el que

R⁴ es hidrógeno; y

30 R⁷ es hidrógeno;

o una sal del mismo.

35 3) El compuesto de 1) -2), en el que

R¹ es metilo; y

R² es hidrógeno;

40 o una sal del mismo.

4) El compuesto de 1) -3), en el que

45 el resto  es un doble enlace;

o una sal del mismo.

5) El compuesto de 1) -4), en el que

50 R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior, que puede tener uno o más sustituyentes adecuados; o una sal del mismo.

Realizaciones más preferidas del compuesto objeto (I) son las siguientes.

55 a) El compuesto de la fórmula general (I),

en la que

R¹ es metilo;

60 R² es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

65 R⁵ es metilo o etilo;

R⁷ es hidrógeno; y

==== es un doble enlace; o una sal del mismo.

b) El compuesto de a),

5 en el que

R^6 es $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CH_2OEt$, $-CH_2OC(O)Me$ o $-CH_2Ph$;

o una sal del mismo.

10

c) El compuesto de b),

en el que

15 R^3 es (1) grupo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

(2) $-NR^8R^9$, en el que R^8 y R^9 son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo inferior o acilo, cada uno de los cuales puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

20 o, como alternativa, R^8 y R^9 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo heterocíclico que contiene N que puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

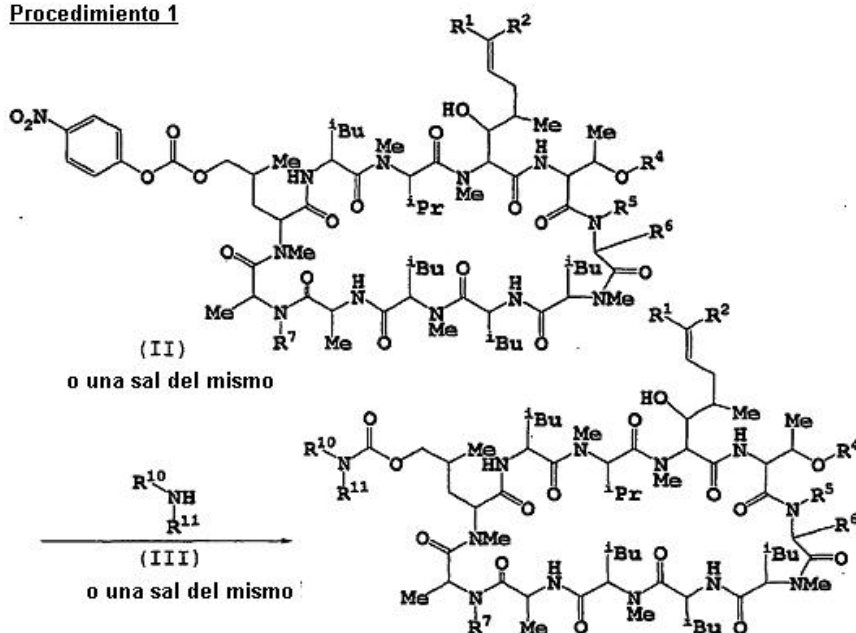
25 (3) $-OC(O)-NR^{10}R^{11}$, en el que R^{10} y R^{11} son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo inferior, cicloalquilo(inferior), arilo o grupo heterocíclico, cada uno de los cuales puede tener uno o más sustituyentes; o, como alternativa, R^{10} y R^{11} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo heterocíclico que contiene N que puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

o una sal del mismo.

30 El compuesto (I) o una sal del mismo en la presente invención se pueden tratar mediante los procedimientos, tal como se ilustra en los siguientes esquemas de reacción, Procedimientos 1-6.

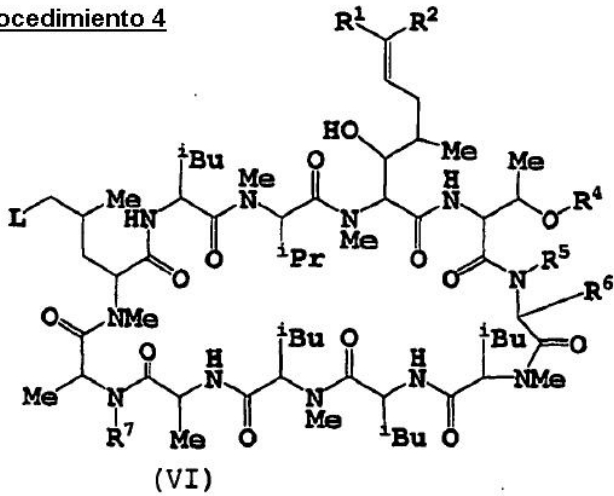
35 Y los compuestos de partida o una sal de los mismos en la presente invención se pueden preparar mediante, por ejemplo, los procedimientos como se ilustra en los siguientes esquemas de reacción Procedimientos A-H.

Procedimiento 1

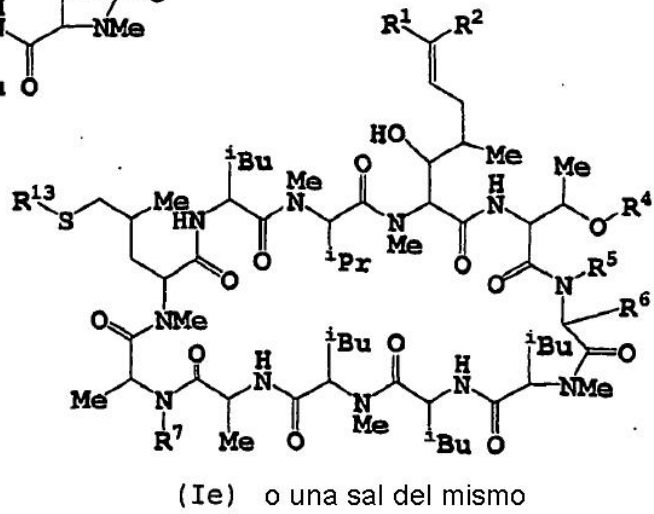
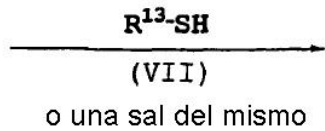


40

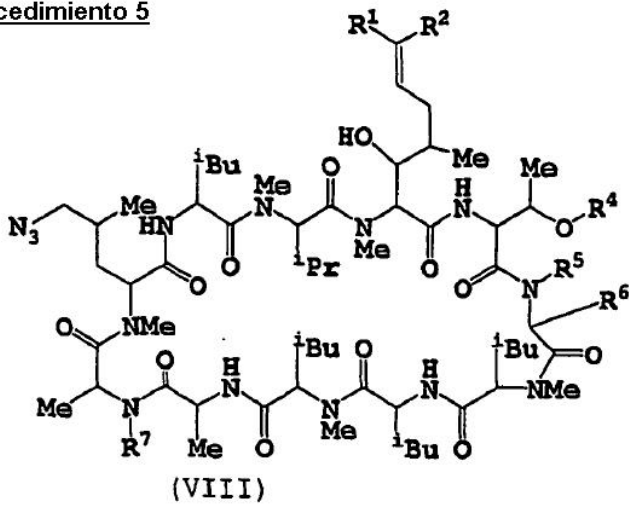
Procedimiento 4



or a salt thereof



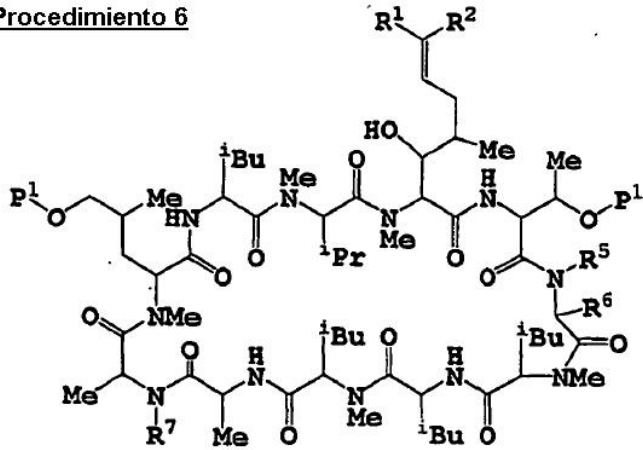
Procedimiento 5



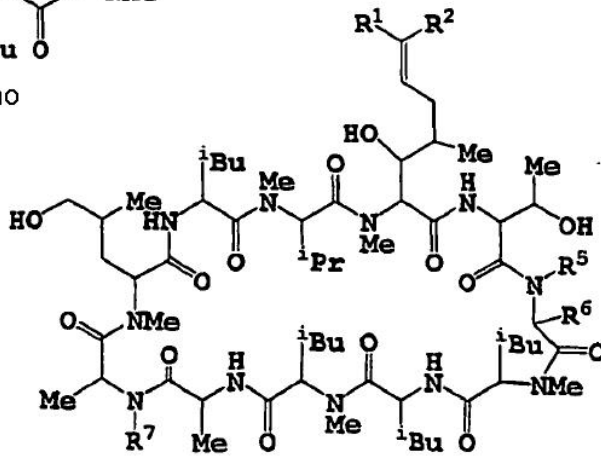
o una sal del mismo



Procedimiento 6

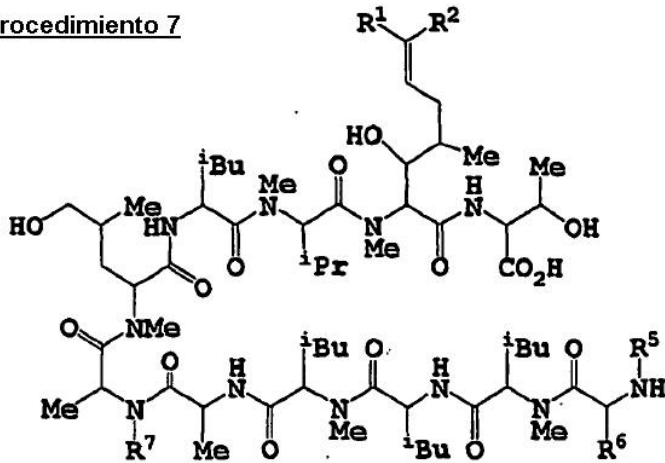


(IX) o una sal del mismo

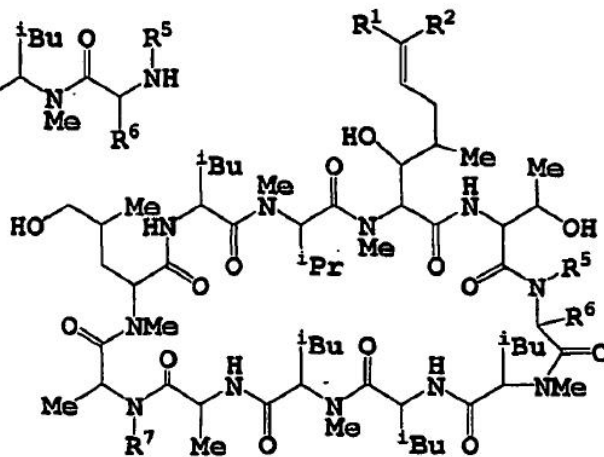


(Ig) o una sal del mismo

Procedimiento 7



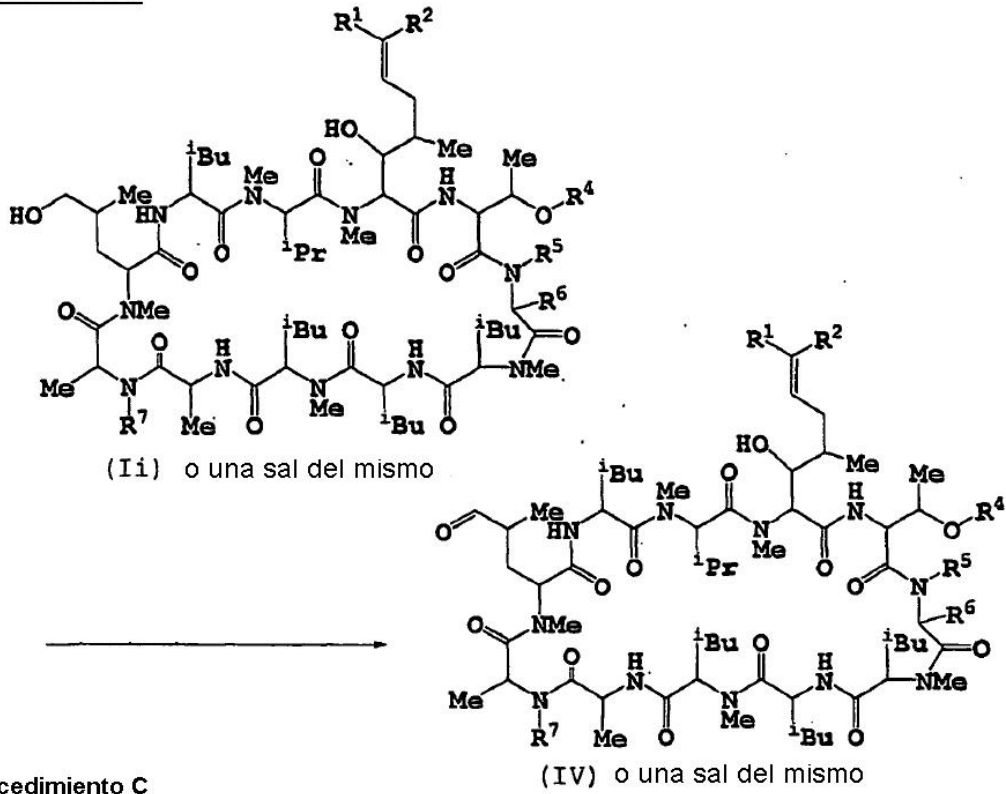
(X) o una sal del mismo



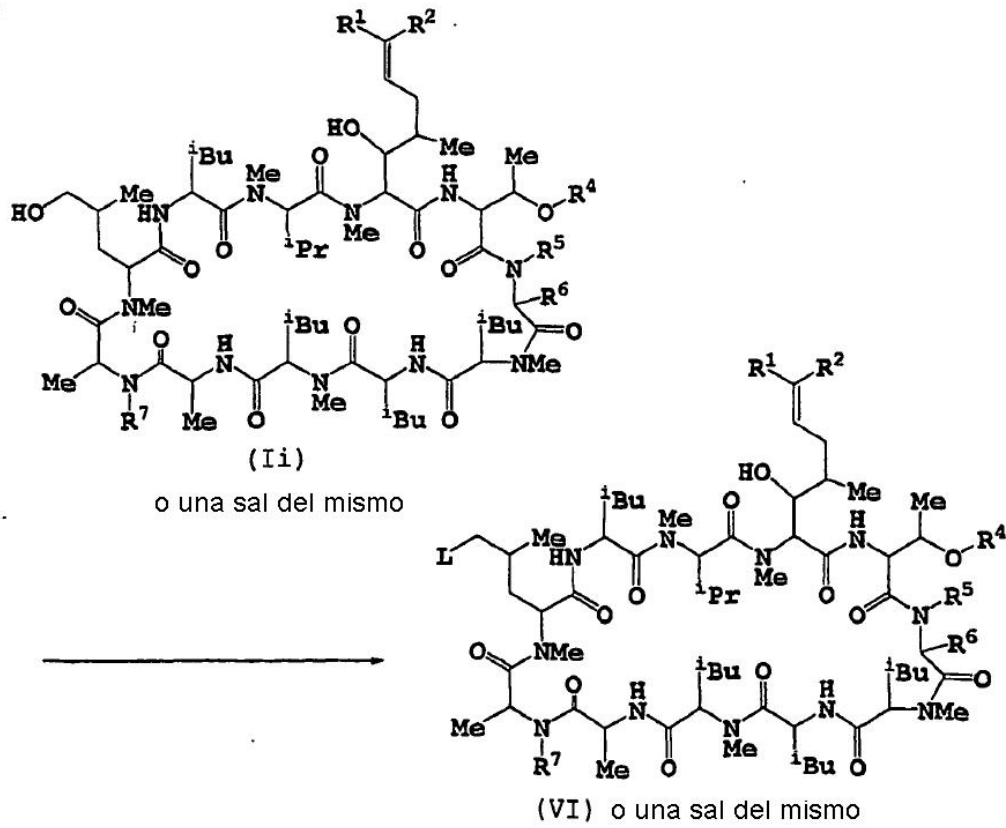
(Ig) o una sal del mismo

→
ciclación

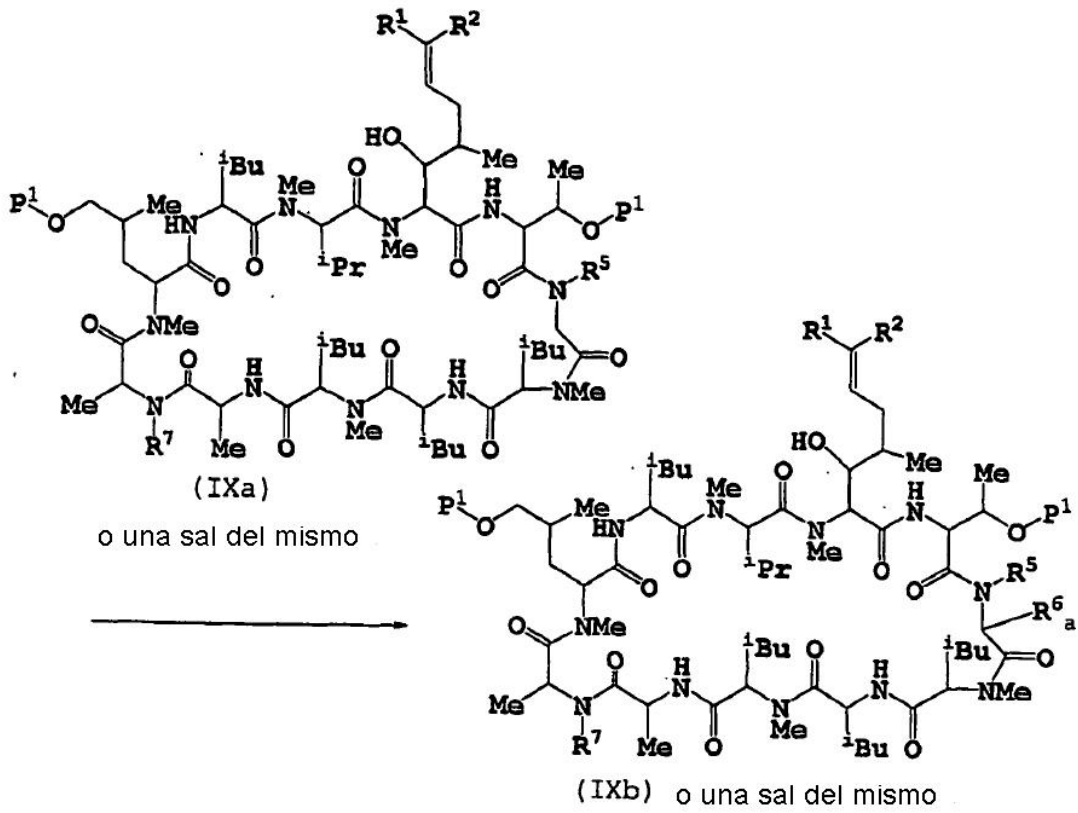
Procedimiento B



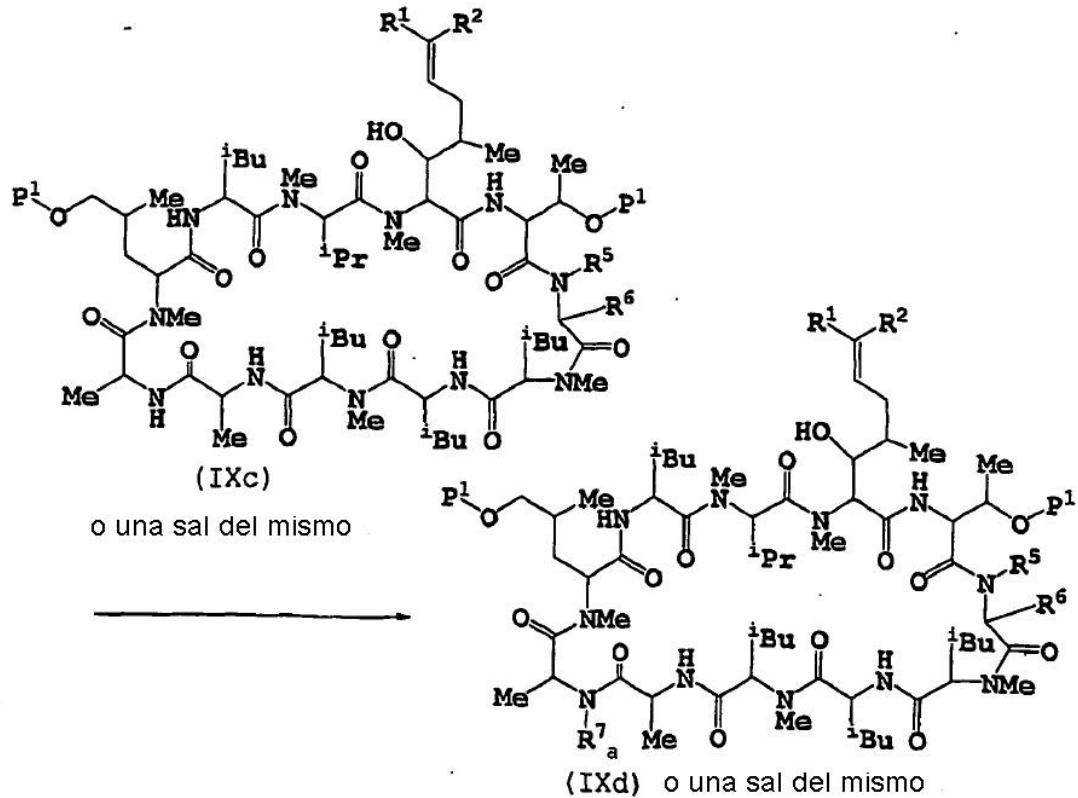
Procedimiento C



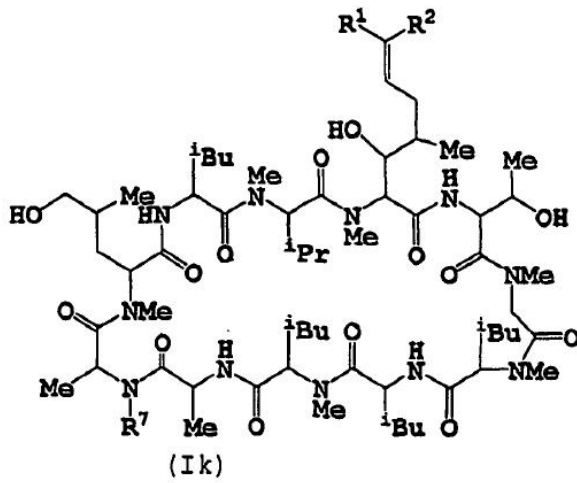
Procedimiento F



Procedimiento G

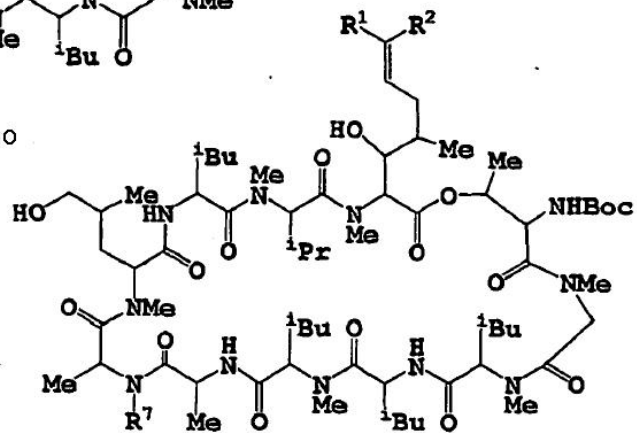


Procedimiento H



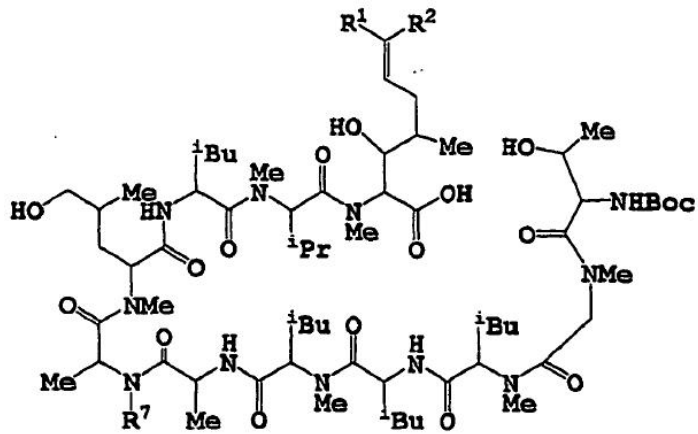
o una sal del mismo

1) Reorganización
2) Amino protección

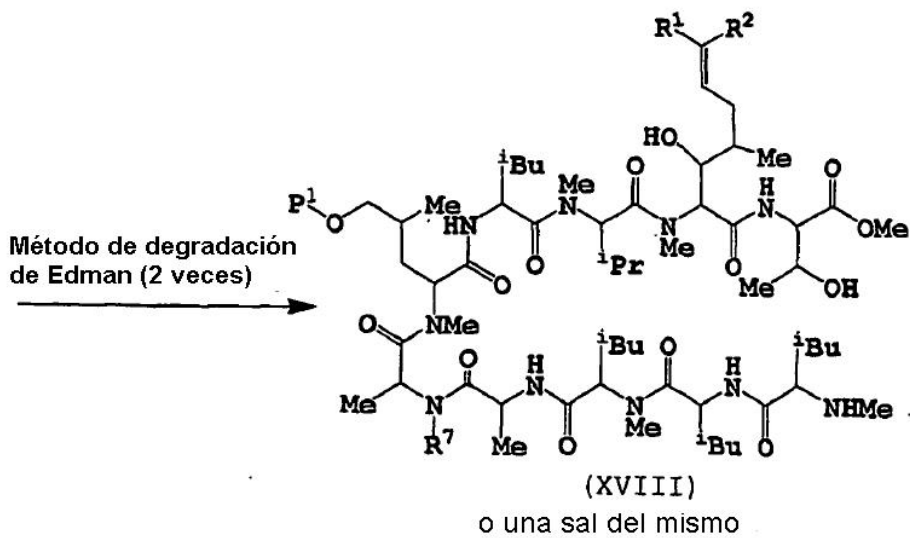
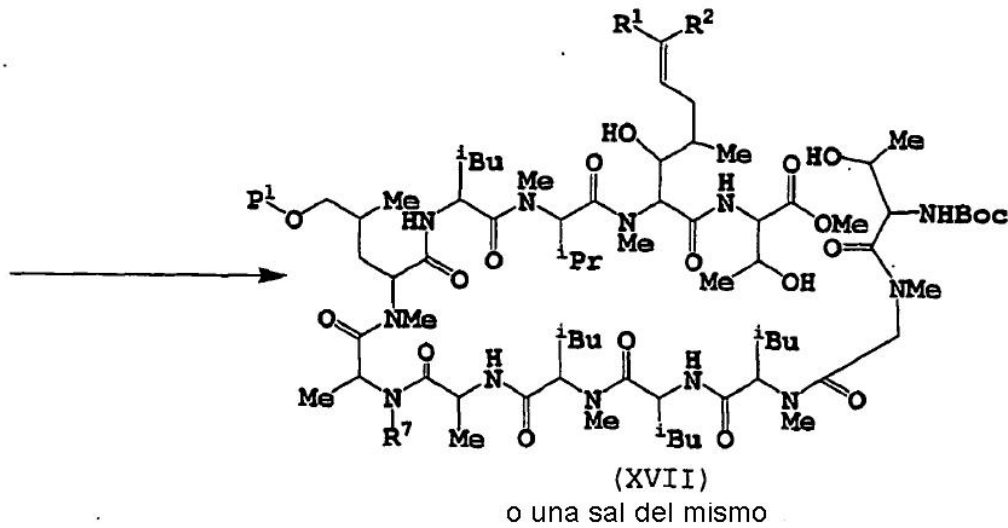
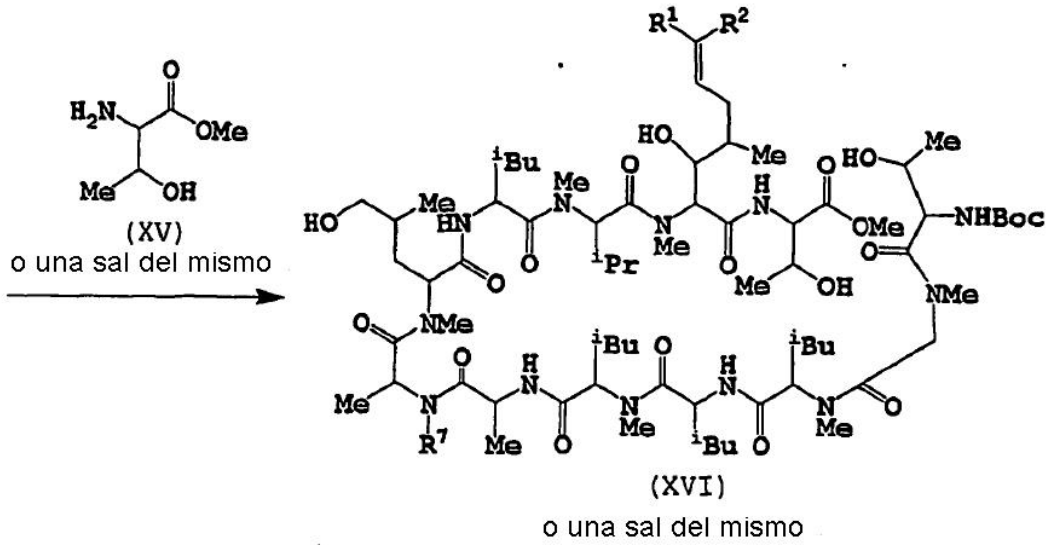


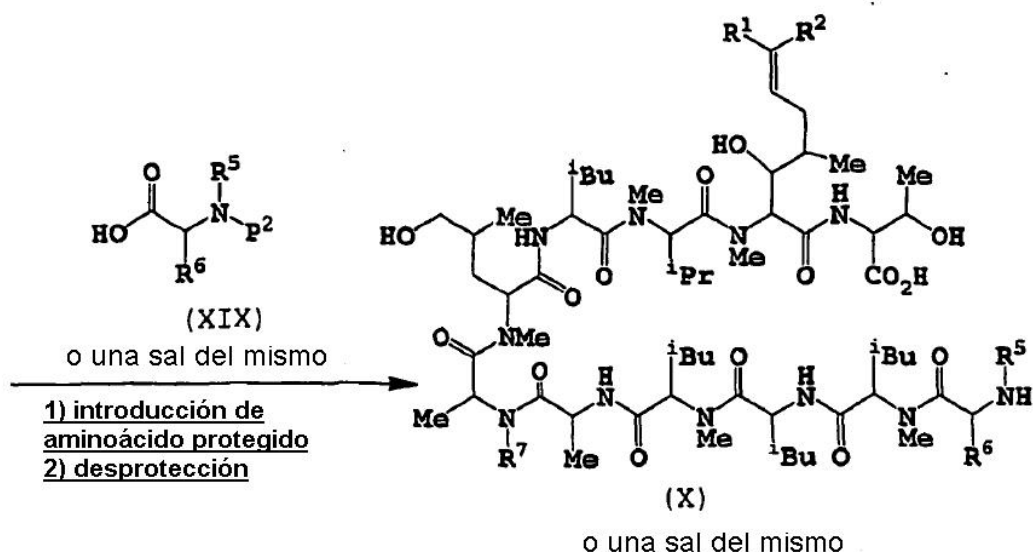
o una sal del mismo

hidrólisis



o una sal del mismo





en la que

5 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ y R^{13} son como se ha definido anteriormente, y

L es un grupo saliente;

10 R^6_a es el mismo que R^6 definido en lo que antecede a excepción de hidrógeno;

R^7_a es el mismo que R^7 definido en lo que antecede a excepción de hidrógeno;

p^1 es un grupo protector hidroxilo; y

15 p^2 es un grupo protector amino.

Los procedimientos para la preparación de los compuestos objeto y los compuestos de partida se describen más adelante.

20 Procedimiento 1

El compuesto (Ia) o una sal del mismo se puede preparar mediante reacción del compuesto (II) o una sal del mismo con el compuesto (III) o una sal del mismo.

25 La reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como tetrahidrofurano, dioxanos, tolueno, cloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroforno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una mezcla de los mismos.

30 Esta reacción (especialmente cuando el compuesto (II) y/o (III) es una forma de sal) normalmente se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica u orgánica. La base inorgánica adecuada puede ser un metal alcalino [p. ej., sodio o potasio], un hidróxido de metal alcalino [p. ej., hidróxido sódico o hidróxido potásico], hidrógenocarbonato de metal alcalino [p. ej., hidrógenocarbonato sódico o hidrógenocarbonato potásico], carbonato de metal alcalino [p. ej., carbonato sódico o carbonato potásico], carbonato de metal alcalino térreo [p. ej., carbonato cálcico o carbonato de magnesio], hidruro de metal alcalino [p. ej., hidruro sódico o hidruro potásico] o similares. Una base orgánica
35 adecuada puede ser tri(alquilamina)inferior [p. ej., trietilamina o N,N-diisopropiletilamina], bromuro de alquilmagnesio [p. ej., bromuro de metilmagnesio o bromuro de etilmagnesio], alquil litio [p. ej., metil litio o butil litio], diisopropilamida de litio, hexametildisilazido de litio o similares.

40 La temperatura de la reacción no es crucial, y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

Procedimiento 2

45 El compuesto (Ic) o una sal del mismo se puede preparar sometiendo el compuesto (Ib) o una sal del mismo a reducción.

El procedimiento adecuado de reducción es hidrogenación catalítica.

5 Los catalizadores adecuados para usar en la hidrogenación catalítica son los convencionales, tales como catalizadores de platino (p. ej., placa de platino, platino esponjoso, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino, alambre de platino etc.), catalizadores de paladio (p. ej. paladio esponjoso, negro de paladio, óxido de paladio, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, paladio coloidal, paladio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbonato de bario etc.) y similares.

10 La hidrogenación normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como agua, alcohol (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico etc.), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una mezcla de los mismos.

15 La temperatura de la reacción no es crucial, y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

Procedimiento 3

20 El compuesto (Id) o una sal del mismo se puede preparar sometiendo el compuesto (IV) o una sal del mismo a reacción de afinación reductora con el compuesto (V) o una sal del mismo.

Normalmente, esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor, ya como triacetoxiborohidruro sódico o similar.

25 Esta reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como agua, alcohol (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico etc.), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una mezcla de los mismos.

30 La temperatura de la reacción no es crucial, y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

Procedimiento 4

35 El compuesto (Ie) o una sal del mismo se puede preparar mediante reacción del compuesto (VI) o una sal del mismo con el compuesto (VII) o una sal del mismo.

40 L es un grupo saliente. Ejemplos de un grupo saliente incluyen halógeno, alcanosulfonilo sustituido opcionalmente por uno o más halógeno, arilsulfonilo y similares.

45 Esta reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como agua, alcohol (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico etc.), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una mezcla de los mismos.

La temperatura de la reacción no es crucial, y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

Procedimiento 5

50 El compuesto (If) o una sal del mismo se puede preparar sometiendo el compuesto (VIII) o una sal del mismo a reducción.

55 Esta reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como agua, alcohol (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico etc.), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una mezcla de los mismos.

60 La temperatura de la reacción no es crucial, y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

Procedimiento 6

65 El compuesto (Ig) se puede preparar sometiendo el compuesto (IX) a desprotección.

Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento convencional, tal como hidrólisis, reducción o

similares.

5 Esta reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como agua, alcohol (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico etc.), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una mezcla de los mismos.

10 La temperatura de la reacción no es crucial, y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

Procedimiento 7

Esta ciclación se lleva a cabo mediante la amidación del compuesto (X) o una sal del mismo.

15 Esta reacción se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de un agente de condensación (incluida carbodiimida (p. ej., N,N-diisopropilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y similares), ácido difenilfosfínico, cloruro difenilfosfínico o similares).

20 Esta reacción en la presente reacción normalmente se lleva a cabo en presencia de un aditivo tal como N-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico u similares.

25 La reacción también se puede llevar a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica, tal como un bicarbonato de metal alcalino, trialkilamina (inferior), piridina, N-alkil(inferior)morfolina, N,N-dialquil(inferior)bencilamina o similares.

30 La reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como agua, acetona, alcohol (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico o similares), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una mezcla de los mismos. La temperatura de la reacción no está limitada y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

Procedimiento A

35 El compuesto (II) objeto o una sal del mismo se puede preparar mediante reacción del compuesto (Ih) o una sal del mismo con el compuesto (XI) o una sal del mismo.

40 La reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como agua, alcohol (p. ej., metanol, etanol, etc.), acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, piridina o cualquier otro disolvente orgánico que no influye de forma adversa a la reacción, o una mezcla de los mismos. Estos disolventes convencionales también se pueden usar en una mezcla con agua.

45 La reacción también se puede llevar a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica, tal como carbonato de metal alcalino (p. ej., carbonato potásico etc.), bicarbonato de metal alcalino, trialkilamina (inferior), piridina, N-alkil(inferior)morfolina, N,N-dialquil(inferior)bencilamina (p. ej., N,N-diisopropiletilamina etc.), N,N-dialquil(inferior)bencilamina o similares.

50 La temperatura de la reacción no es crucial, y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

Procedimiento B

El compuesto (IV) o una sal del mismo se puede preparar sometiendo el compuesto (II) a oxidación.

55 Esta reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como tetrahidrofurano, dioxanos, tolueno, cloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una mezcla de los mismos.

60 La temperatura de la reacción no es crucial, y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

Procedimiento C

65 El compuesto (VI) o una sal del mismo se puede preparar sometiendo el compuesto (II) o una sal del mismo a reacción de introducción de un grupo saliente.

Esta reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como agua, alcohol (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico etc.), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una mezcla de los mismos.

5 La temperatura de la reacción no es crucial, y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

Procedimiento D

10 El compuesto (VIII) o una sal del mismo se puede preparar mediante reacción del compuesto (VI) o una sal del mismo con el compuesto (XII) o una sal del mismo.

15 Esta reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como agua, alcohol (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico etc.), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una mezcla de los mismos.

20 La temperatura de la reacción no es crucial, y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

Procedimiento E

25 El compuesto (IXa) o una sal del mismo se puede preparar sometiendo el compuesto (Ij) o una sal del mismo a protección de la reacción con hidroxilo.

30 Esta reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como tetrahidrofurano, dioxanos, tolueno, cloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una mezcla de los mismos.

La temperatura de la reacción no es crucial, y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

Procedimiento F

35 El compuesto (IXb) o una sal del mismo se puede preparar sometiendo el compuesto (IXa) o una sal del mismo a alquilación.

40 Esta reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, éter dietílico, éter diisopropílico, éter de ciclopentilmetilo o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una mezcla de los mismos. Las bases usadas en este procedimiento son aquellas como diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, amida sódica, amida de litio, sal de litio 2,2,4,4-tetrametilpiperidina, n-butil litio, N-metilaniilida de litio.

45 La temperatura de la reacción no es crucial, y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

Procedimiento G

50 El compuesto (IXc) o una sal del mismo se puede preparar sometiendo el compuesto (IXd) o una sal del mismo a alquilación.

55 La presente reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como agua, tampón fosfato, acetona, cloroformo, acetonitrilo, nitrobenzono, cloruro de metileno, cloruro de etileno, formamida, N,N-dimetilformamida, metanol, etanol, sec-butanol, alcohol amílico, éter dietílico, dioxanos, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxico o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, preferente en los que tienen polaridades fuertes. Entre los disolventes, los disolventes hidrofílicos se pueden usar en una mezcla con agua.

60 La reacción se realiza, preferentemente, en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, hidruro de metal alcalino (p. ej., hidruro sódico etc.), base orgánica tal como trialkilamina y similares.

La temperatura de la reacción no es crucial, y la reacción normalmente se lleva a cabo a temperatura ambiente en enfriamiento a calentamiento.

65 La presente reacción se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de haluro de metal alcalino (p. ej., yoduro

potásico, yoduro sódico etc.), tiocianato de metal alcalino (p. ej., tiocianato sódico, tiocianato potásico etc.), azodicarboxilato de dialquilo (inferior) (p. ej., azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo etc.) o similares.

5 Procedimiento H

El compuesto (X) o una sal del mismo se puede preparar a partir del compuesto (Ik) o una sal del mismo mediante los procedimientos siguientes.

10 a) Reorganización

Esta reacción es la reorganización del compuesto (Ik).

15 Normalmente, esta reacción se lleva a cabo en presencia de ácido (tal como ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o similares).

La reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como agua, acetona, alcohol (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico o similares), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una
20 mezcla de los mismos.

La temperatura de la reacción no está limitada y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

25 Esta reacción de la presente invención, por y debido al sustrato, se puede llevar a cabo en condiciones leves, tales como ácido débil (ácido p-tolueno sulfónico) y temperatura media (de temperatura ambiente a calor), para dar un compuesto sometido de forma selectiva a la reacción de reorganización.

30 b) Protección amino

Esta reacción es de protección del resto amino que se produce mediante la reacción de reorganización.

La reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como agua, alcohol (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico o similares), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una mezcla
35 de los mismos.

La temperatura de la reacción no está limitada y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

40 c) Hidrólisis

La hidrólisis se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de una base (incluida una base inorgánica y una base orgánica tal como metal alcalino (p. ej., sodio, potasio etc.), un metal alcalino térreo (p. ej., magnesio, calcio etc.), el
45 hidróxido o carbonato o bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalino térreo, trietilamina (p. ej., trimetilamina etc.), hidrazina, picolina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno o similares) o un ácido (incluido un ácido orgánico (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido trifluoroacético etc.), un ácido inorgánico (p. ej., ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico etc.) y ácido de Lewis (p.ej., tribromuro de boro, cloruro de aluminio, tricloruro de titanio, etc.)).

50 La reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como agua, alcohol (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico etc.), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una mezcla de los mismos.

55 Una base o ácido líquidos también se puede usar como disolvente.

La temperatura de la reacción no está limitada y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

60 d) Reacción con (XV)

Esta reacción es la amidación del compuesto (XIV) o una sal del mismo con el compuesto (XV) o una sal del mismo, de modo que esta reacción se puede llevar a cabo de un modo como el procedimiento 7 mencionado anteriormente y, por tanto, los reactivos que se van a usar y la condición de reacción (p. ej., disolvente, temperatura de reacción etc.) pueden hacer referencia a los del procedimiento 7.
65

e) Protección del hidroxilo

5 La reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como agua, acetonitrilo, acetona, alcohol (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico o similares), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una mezcla de los mismos.

10 La temperatura de la reacción no está limitada y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

f) Método de degradación de Edman

15 La reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como agua, acetonitrilo, acetona, alcohol (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico o similares), tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, o cualquier otro disolvente orgánico que no afecta de forma adversa a la reacción, o una mezcla de los mismos.

20 La temperatura de la reacción no está limitada y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

Y la reacción se lleva a cabo dos veces.

25 Esta reacción se puede llevar a cabo mediante los modos similares descritos en la literatura, por ejemplo M. K. Eberle y col., J. Org. Chem. 59, 7249-7258 (1994).

g) Reacción con (XIX)

30 Esta reacción es la amidación del compuesto (XIX) o una sal del mismo con el compuesto (XVII) o una sal del mismo, de modo que esta reacción se puede llevar a cabo del mismo modo que en d) mencionado anteriormente y, por tanto, los reactivos que se van a usar y las condiciones de reacción (p. ej., disolvente, temperatura de reacción etc.) pueden hacer referencia a los de d).

h) desprotección

35 Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento convencional, tal como hidrólisis, reducción o similares.

40 Más específicamente, el compuesto objeto se puede preparar mediante los procedimientos descritos en los ejemplos en la presente solicitud o procedimientos similares.

45 Los compuestos obtenidos mediante los procedimientos mencionados anteriormente 1-6 y A-H se pueden aislar y purificar mediante un procedimiento convencional, tal como pulverización, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía líquida de alto rendimiento, reprecipitación y cromatografía en columna de resina desmineralizada.

50 Las sales adecuadas del compuesto objeto (I) son sales farmacéuticamente aceptables y no tóxicas y puede ser una sal con una sal de adición de base o de ácido, por ejemplo una sal con una base inorgánica (tal como una sal de metal alcalino, p. ej., sal de sodio, sal de potasio etc., una sal de metal alcalino-térreo, p.ej., sal de calcio, sal de magnesio etc., una sal de amonio; una sal con una base orgánica (tal como una sal de amina orgánica, p. ej., sal de trietilamina, sal de diisopropiletilamina, piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal N,N'-dibenciletilendiamina etc.), una sal de adición de ácido inorgánico (tal como, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato etc.); una sal de adición de ácido orgánico carboxílico o sulfónico (tal como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, gluconato, fumarato, metanosulfonato bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, etc.), una sal con un aminoácido básico o ácido (tal como, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico etc.) y similares.

60 En las descripciones anteriores y posteriores de la presente memoria, ejemplos e ilustraciones de las diversas definiciones que se van a incluir dentro del alcance de la invención se explican con detalle del siguiente modo.

Con el término "inferior" se quiere decir un grupo que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomo(s), a menos que se indique lo contrario.

65 Un "alquilo inferior" y un resto de "alquilo inferior" es uno lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, terc-pentilo, neo-pentilo, hexilo, isohexilo y similares.

Un "cicloalquilo (inferior)" es un alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y similares.

5 Un "alqueno inferior" es uno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tal como vinilo, 1 o 2-propenilo, isopropenilo, 1 o 2 o 3 butenilo, isobutenilo, sec-butenilo, terc-butenilo, pentenilo, terc-pentenilo, neopentenilo, hexenilo, isohexenilo y similares.

10 Ejemplos adecuados de "cicloalqueno inferior" pueden incluir cicloalqueno inferior que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo y similares.

Ejemplos adecuados de "arilo" y resto "arilo" pueden incluir fenilo que puede estar sustituido con alquilo inferior (p. ej., fenilo, mesilo, toliolo etc.), naftilo, antrilo, tetrahidronaftilo, indenilo, tetrahidroindenilo y similares.

15 Ejemplos adecuados de "Halógeno" significan flúor, cloro, bromo y yodo.

U "grupo heterocíclico", como se usa en el presente documento, hace referencia a grupos heteroarilo y heterocicloalquilo y, en otras palabras, ejemplos adecuados de "grupo heterocíclico" puede ser uno saturado o insaturado, monocíclico o policíclico que contiene al menos un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre, por ejemplo, que pueden incluir:

25 grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente de 5 o 6 miembros) que contiene de 1 a 4 átomo(s) de nitrógeno, por ejemplo pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, dihidropiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (p. ej., 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (p.ej., 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), azepinilo, etc.;

30 grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente de 5 o 6 miembros) que contiene de 1 a 4 átomo(s) de nitrógeno, por ejemplo aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, 2,5-metanopiperazinilo, hexahidroazepinilo, etc.;

grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 4 átomo(s) de nitrógeno, por ejemplo indolilo, isoindolilo, indolinilo, indilizinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, tetrahydroindolilo, dihydroindazolilo, dihydroimidazopirazinilo, etc.

35 grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente de 5 o 6 miembros) que contiene 1 o 2 átomo(s) de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (p.ej., 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.), etc.;

40 grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente de 5 o 6 miembros) que contiene 1 o 2 átomo(s) de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo morfolinilo, sidonilo etc.;

grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene 1 o 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, dihidropiridooxazinilo etc.;

45 grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente de 5 o 6 miembros) que contiene 1 o 2 átomo(s) de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (p. ej., 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.), dihidrotiazinilo, etc.;

50 grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente de 5 o 6 miembros) que contiene 1 o 2 átomo(s) de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolidinilo etc.;

grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente de 5 o 6 miembros) que contiene 1 o 2 átomo(s) de azufre, por ejemplo tienilo, dihidroitiinilo, dihidroditiinilo etc.;

55 grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 o 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno, por ejemplo benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazotiadiazolilo, dihidrotiazolopiridinilo, etc.;

60 grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente de 5 o 6 miembros) que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo furilo etc.;

grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente de 5 o 6 miembros) que contiene 1 o 2 átomo(s) de oxígeno, por ejemplo oxiranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropirranilo, etc.;

65 grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros (más preferentemente de 5 o 6 miembros) que contiene un átomo de oxígeno o 1 o 2 átomo(s) de azufre, por ejemplo dihidrooxatiinilo etc.;

grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 o 2 átomos de azufre, por ejemplo benzotienilo, benzotiinilo etc.;

5 grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene un átomo de oxígeno y 1 o 2 átomo(s) de azufre, por ejemplo benzoxatiinilo etc.;

grupo heteromonocíclico condensado saturado que contiene de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno, por ejemplo tetrahidropiridopirrolidinilo, etc.;

10 y similares.

“Heteroarilo” adecuado puede hacer referencia a los mencionados con anterioridad, en el que el grupo heterocíclico tiene sistemas de anillo aromático.

15 “Grupo heterocíclico que contiene N” adecuado puede hacer referencia a los mencionados con anterioridad, en el que el grupo heterocíclico contiene al menos un átomo de nitrógeno en sus miembros de anillo, tales como pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiazolilo, oxazolilo y similares.

20 Ejemplos adecuados de “sustituyente(s) adecuado(s)” pueden incluir hidroxilo, alquilo inferior, -(alquilo inferior)-O-(alquilo inferior), -S(=O)(alquilo inferior), -C(=O)NH₂, cicloalquilo (inferior), -O-(alquilo inferior), halógeno, amino, arilo, grupo heterocíclico, arilalquilo (inferior), acilo y similares, y cada uno de los cuales puede tener uno o más sustituyentes adecuados de nuevo.

25 Ejemplos adecuados de “acilo” pueden incluir alcanilo inferior, alquenoilo inferior, cicloalquenoilcarbonilo (inferior), aroilo, carbonilo heterocíclico, alcanilo(inferior) heterocíclico, alquenoilo(inferior) heterocíclico, alquilsulfino inferior, alquenoilsulfino inferior, alquilsulfino, sulfino heterocíclico, alquilsulfonilo inferior, alquenoilsulfonilo inferior, arilsulfonilo, sulfonilo heterocíclico, carboxi, carboxi protegido y similares.

30 Ejemplos adecuados del “alcanilo inferior” citados anteriormente pueden ser formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo, hexanoilo y similares.

“Alquenoilo inferior” adecuado citado anteriormente puede ser acrililo, metacrililo, crotonilo, cinamilo y similares.

35 “Aroilo” adecuado citado anteriormente puede ser benzoilo, toluoilo, naftoilo y similares.

Ejemplos adecuados del “carboxi protegido” citado anteriormente pueden ser:

40 i) carboxi esterificado en el que el carboxi esterificado adecuado puede incluir -O-(alquilo inferior)-carbonilo (p.ej. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.), aril-O-(alquilo inferior)-carbonilo (p.ej. benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, 2-fenilpropoxicarbonilo, 4-fenilbutoxicarbonilo, 4-fenilpentiloxicarbonilo, 1,3-difenilhexiloxicarbonilo, etc.), y similares;

45 ii) carboxi amidado, en el que el carboxi amidado adecuado puede incluir carbamoilo, N-alquilo(inferior)carbamoilo (p.ej., N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo, N-pentilcarbamoilo, N-hexilcarbamoilo, etc.), N,N-dialquilo(inferior)carbamoilo [p.ej., N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etil-carbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N,N-di(t-butil)carbamoilo, N-pentil-N-hexilcarbamoilo, etc.], N-alquilo inferior-N-ar-(inferior)alquilcarbamoilo (p.ej., N-metil-N-bencilcarbamoilo, etc), y similares.

55 El resto “heterocíclico” en el heterociclocarbonilo citado anteriormente, alcanilo (inferior) heterocíclico, alquenoilo (inferior) heterocíclico, sulfino heterocíclico y sulfonilo heterocíclico, pueden incluir el grupo carbonilo sustituido con el grupo heterocíclico como se ha mencionado anteriormente, tal como morfolinilcarbonilo, piperidilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, imidazolilcarbonilo, pirazolilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, nicotinoilo, isonicotinoilo, furoilo, tenoilo, y similares.

60 V. Lohmann y col., Science 285, 110-113 (1999) notificaron que habían preparado líneas celulares de hepatoma humano (Huh-7) en las que se introdujeron moléculas de ARN de VHC y descubrieron que el ARN del VHC subgenómico se replicaba en las células a una velocidad alta. Se piensa que el mecanismo de replicación del ARN del VHC subgenómico en estas líneas celulares es extremadamente similar a la replicación del genoma de ARN de longitud completa del VHC en células hepáticas infectadas con el VHC. Por tanto, el procedimiento para evaluar la actividad del compuesto (I) para inhibir la replicación del ARN de acuerdo con la presente invención se basa en el método de ensayo celular que usa células Huh-7 en las que se introduce el ARN del VHC subgenómico.

65 Con el fin de mostrar la utilidad del compuesto (I), o una sal del mismo, en la presente invención, un ejemplo de

ensayo farmacológico de un compuesto representativo en la presente solicitud se muestra a continuación.

Ejemplo de ensayo

5 Ensayo indicador del replicón del VHC

La actividad inhibidora de los compuestos de ensayo contra la replicación del replicón del VHC se evaluó cuantificando la actividad de la luciferasa, un producto génico indicador codificado en el sistema de replicón notificado por Yokota y col., EMBO J 4: 602-608 (2003). El ensayo enzimático se llevó a cabo de acuerdo con el manual técnico del sistema de ensayo de luciferasa Steady-Glo (marca comercial) (Promega). El ensayo con replicón se llevó a cabo con el procedimiento modificado notificado por Lohmann y col., Science 285 110 (1999). Los detalles se describen a continuación.

15 1) Adición del agente a las células.

6x 10³ células de replicón del VHC en medio D-MEM que contiene 5 % de suero bovino fetal se sembraron en cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos (Corning Inc.). Después de incubar las células a 37 °C durante 16 horas en CO₂ al 5 % se añadió el compuesto de ensayo.

20 2) Procedimiento de ensayo con luciferasa

Después de cultivar durante dos días más, se extrajo el medio de cultivo y se añadieron 25 µl de tampón de lisis Glo a cada pocillo y se incubaron durante 5 minutos. Dejando que se produjera la lisis, a cada pocillo se añadieron 25 µl de reactivo de ensayo Steady-Glo (marca comercial). Tras la incubación durante 5 minutos se midió la luminiscencia con un luminómetro, Mithras LB940 (BERTHOLD TECHNOLOGIES GmbH & Co.KG), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Resultado del ensayo

30 Las actividades de luciferasa en las células de replicón tratadas a cada concentración del compuesto se usaron para el cálculo del valor de CE50 de cada compuesto, que dio la concentración del compuesto indicando un nivel de actividad enzimática al 50 % con el control (sin grupo de fármaco, solo contiene DMSO).

Compuesto de ensayo: Compuesto objeto del Ejemplo nº	Actividad inhibidora de la replicación del replicón del VHC: CE ₅₀ (µg/l)
1	0,15
8	0,16
10	0,18
36	0,09
39	0,12
84	0,053
102	0,053
124	0,056
125	0,06
130	0,031
145	0,022
151	0,035
176	0,032
183	0,08
186	0,03
191	0,023
203	0,026
221	0,039
228	0,046
232	0,074
235	0,039
249	0,07

Compuesto de ensayo:	Actividad inhibidora de la replicación del replicón del VHC:
Compuesto objeto del Ejemplo nº	CE ₅₀ (µg/l)
264	0,11

Del resultado del ejemplo de ensayo mencionado anteriormente se obtiene que el compuesto (I) o una sal del mismo de la presente invención posee una actividad anti-virus de la hepatitis C.

5 Algunos compuestos de la presente invención mostraron actividad inhibidora de la replicación del replicón del VHC en suero humano (en lugar de suero bovino fetal), también.

10 Además, algunos de los compuestos de la presente invención mostraron un perfil farmacocinético preferible.

El agente anti-VHC en la presente invención, que contiene el compuesto (I) o una sal del mismo como ingrediente activo se puede usar en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo en forma sólida, semisólida o líquida, en mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para administración oral, sublingual, bucal, nasal, respiratoria, parenteral (intracutánea, intraorgánica, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intraarticular, venosa-central, venosa-hepática, venosa-periférica, linfática, cardiovascular, arterial, ocular, incluida la inyección alrededor del ojo o goteo intravenoso alrededor del ojo); gotas intravenosas en el globo ocular, estructura augen o capa augen; aural, incluido el canal auditivo, la cámara papilar, los canales auditivos externos e internos, la membrana de tambor, el tímpano, interno-auditivo, incluido el ganglio espiral coclear, el laberinto etc.; intestinal, rectal, vaginal, ureteral y vesical. Con respecto a enfermedades intrauterinas y de adaptación perinatal se prefiere la administración parenteral, dado que la administración se lleva a cabo en los vasos sanguíneos maternos o en huecos, tales como órganos maternos, incluidos el útero, el cuello uterino y la vagina; el embrión fetal, el feto, el neonato y tejido de combinación; y el amnios, el cordón umbilical, la arteria y la vena umbilical; la placenta y similares. El uso de estos pasos se cambia en función de la afección de cada paciente.

25 El compuesto (I) o una sal del mismo se puede administrar de forma independiente como agente terapéutico o puede desearse usar como parte de los fármacos prescritos. El "agente anti-VHC" de acuerdo con la presente invención se puede usar en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo en forma sólida, semisólida o líquida, en mezcla con al menos uno o algunos vehículos o excipientes orgánicos o inorgánicos adecuados, u otros agentes terapéuticos farmacológicos. El ingrediente activo se puede mezclar con, por ejemplo, vehículos farmacológicamente aceptables y no tóxicos en forma sólida, tales como gránulos, comprimidos, pastillas, trociscos, cápsulas o supositorios, cremas, pomadas; aerosoles; polvos para insuflación; en forma líquida, tal como soluciones emulsiones o suspensiones para inyección; ingestión oral; gotas oculares y cualquier otra forma adecuada para usar. Y, si es necesario, se pueden incluir en las preparaciones anteriores sustancias auxiliares, tales como agentes estabilizantes, espesantes, humectantes, endurecedores y colorantes; perfumes o tampones; o cualquier otro aditivo de uso habitual.

40 El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está(n) incluidos en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto anti-hepatitis C deseado tras el procedimiento o estado de las enfermedades.

El uso de la combinación de IFN y/o ribavirina con el compuesto (I) o una sal del mismo es eficaz contra la hepatitis C.

45 Para aplicar la composición al ser humano, es preferible aplicarla mediante administración intravenosa, intramuscular, pulmonar, oral, gotas oculares o insuflación. Aunque la dosificación de la cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de la histona desacetilasa, tal como el compuesto (I), varíe y también depende de la edad y la afección de cada paciente individual que se va a tratar, cuando un paciente individual se va a tratar, generalmente se administra para tratamiento, en el caso de la administración intravenosa, una dosis diaria de 0,001-400 mg del compuesto (I), por kg de peso del ser humano, en el caso de administración intramuscular, una dosis diaria de 0,1-20 mg del compuesto (I), por kg de peso del ser humano, en el caso de administración oral, generalmente se administra una dosis diaria de 0,5-50 mg del compuesto (I) por kg de peso del ser humano para tratar o prevenir la hepatitis C. No obstante, es posible que sea necesario superar el límite de estas dosis para obtener resultados terapéuticos.

55 La cantidad del compuesto (I) lipopeptídico o su sal farmacéuticamente aceptable contenido en la composición para una única dosificación unitaria de la presente invención es de 0,1 a 400 mg, más preferentemente de 1 a 200 mg, todavía más preferentemente de 5 a 100 mg, específicamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 y 100 mg

60 La presente invención puede incluir un artículo de fabricación, que comprende envasar el material y el compuesto (I)

identificado en el material de envasado contenido indicado anteriormente, en el que dicho compuesto (I) es terapéuticamente eficaz para prevenir o tratar la hepatitis C y en el que dicho material de envasado comprende un marcador o un material por escrito que indique que dicho compuesto (I) puede o debe usarse para prevenir o tratar la hepatitis C.

5 Y la presente invención puede incluir un envase comercial que comprende la composición farmacéutica que contiene el compuesto (I) identificado en lo anterior y una materia escrita asociada con el mismo, en el que la materia escrita indica que el compuesto (I) puede o debe usarse para tratar o prevenir la hepatitis C.

10 Cabe destacar que el compuesto (I), o una sal del mismo, puede incluir uno o más estereoisómero(s), tal como isómero(s) ópticos e isómero(s) geométricos, debido a los átomos de carbono asimétricos y dobles enlaces y que todos estos isómeros y la mezcla de los mismos están incluidos dentro de alcance de la presente invención.

15 El compuesto (I) o una sal del mismo puede incluir un compuesto solvatado (p. ej., hidrato, etanolato etc.).

El compuesto (I) o una sal del mismo puede incluir tanto la forma cristalina como la forma no cristalina.

El compuesto (I) o una sal del mismo puede incluir la forma profármaco.

20 Las siguientes Preparaciones y Ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar la presente invención. No obstante, la presente invención no está limitada a estas Preparaciones y Ejemplos.

Los compuestos de partida usados y los compuestos objeto obtenidos en los siguientes Ejemplos 1 a 265 se proporcionan como se menciona más adelante.

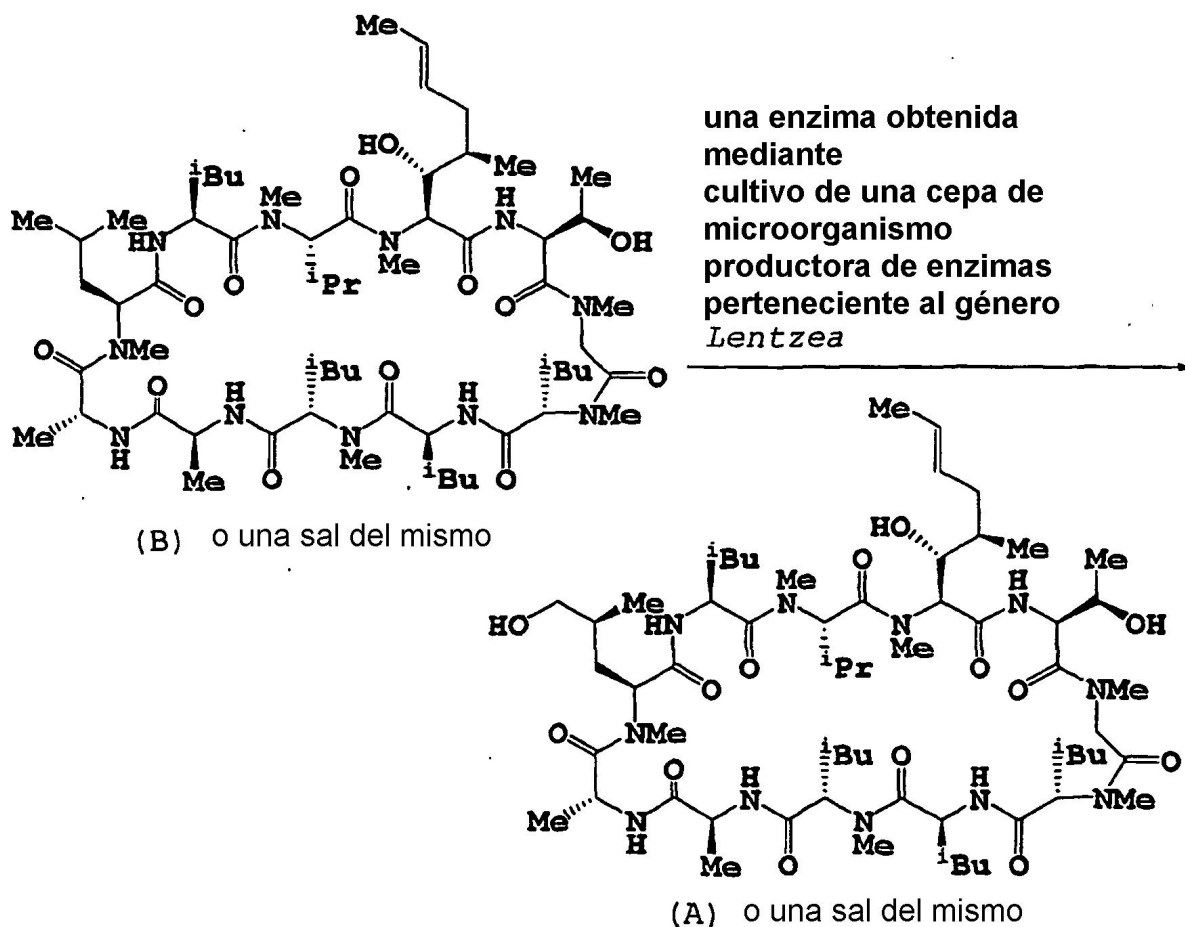
25 Las abreviaturas, símbolos y expresiones usadas en las Preparaciones, Ejemplos y Fórmulas en las descripciones anterior y posterior de la presente memoria (incluidas las tablas) tienen los significados siguientes.

30	CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
	CHCl ₃	Cloroformo
	Boc ₂ O	di- <i>terc</i> -butil-dicarbonato
	DIPEA	N, N-Diisopropiltetilamina
	DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
	DMF	N, N-Dimetilformamida
35	DMSO	Dimetilsulfóxido
	Et ₂ O:	Éter dietílico
	EtI	Yoduro de etilo
	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
40	Ej.	Número de ejemplo
	H ₂ O	Agua
	HCl	Ácido clorhídrico
	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	KH ₂ PO ₄	Hidrogenofosfato de potasio
45	MeCN	Acetonitrilo
	MeI	Yoduro de metilo
	MeOH	Metanol
	MgSO ₄	Sulfato magnésico anhidro
	NaH	Hidruro sódico
50	NaHCO ₃	Bicarbonato sódico
	NaOH	Hidróxido sódico
	PPh ₃	Trifenilfosfina
	Pd/C	Paladio sobre carbono
	Prep	Número de preparación
55	TEA	Trietilamina
	THF	Tetrahidrofurano
	WSC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	Ac	Acetilo
	Bn	Bencilo
60	Boc	Terc-butoxicarbonilo
	ⁿ Bu	n-butilo
	ⁱ Bu	Isobutilo
	^t Bu	terc-butilo
	Cy.	Ciclo
65	Et	Etilo
	Fmoc	9H-Fluoren-9-ilmetoxicarbonilo

	Hex	Hexilo
	Hexe	Hexenilo
	Imi	Imidazolilo
	Me	Metilo
5	Mor	Morfolinilo
	Pente	Pentenilo
	Ph	Fenilo
	Pip	Piperidilo
	Pipa	Piperazinilo
10	ⁱ Pr	Isopropilo
	ⁿ Pr	Propilo
	Py	Piridilo
	Pir	Pirazolilo
	ac.	acuoso
15	sat.	saturado
	Prep.	Número de preparación
	EM	Datos de espectrometría de masas

Prep 1

El compuesto (A) o una sal del mismo se pueden producir a partir del compuesto (B) o una sal del mismo de acuerdo con el procedimiento descrito en la publicación internacional WO 2006/054801 (compuesto A) o una sal del mismo con una enzima que se puede obtener mediante fermentación de una cepa de microorganismo productora de enzimas perteneciente al género *Lentzea* sp., número de depósito FERM BP-10079), y el compuesto (B) o una sal del mismo se pueden producir mediante fermentación de hongos (*Stachybotrys chartarum* N° 19392: Número de depósito FERM BP-3364) de acuerdo con el procedimiento descrito en, por ejemplo, la solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público Hei 5-271267. Ambos microorganismos se han depositado en el Patent Organism Depository (IPOD) National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, AIST Tsukuba Central 6, 1-1, Higashi 1-chome, Tsukuba-shi, IBARAKI, 305-8566, JAPÓN.



Prep. 2

ES 2 396 170 T3

A una solución del compuesto (A) (500 mg) en CH₂Cl₂ (25 ml) se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (98 mg) y N-metilmorfolina (89 µl). Una vez que la mezcla se agitó durante la noche se añadieron tres porciones más de cloroformiato de 4-nitrofenilo (98 mg) y N-metilmorfolina (89 µg) a intervalos de 1 hora. Después de consumir el compuesto de partida, la mezcla se diluyó en EtOAc, se lavó con HCl ac. 1N y una solución de NaHCO₃ acuoso, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 1:4 y después CH₂Cl₂:MeOH = 9:

1) para dar 30 mg del compuesto objeto minoritario (Prep 2-B) y 438 mg del compuesto objeto mayoritario (Prep 2-A).

Compuesto minoritario

EM: 1564,51

Compuesto mayoritario

EM: 1399,25

Prep 3

A una solución de 3R,5R)-1-bencil-3,5-dimetilpiperazina (810 mg) en CH₂Cl₂ (20 ml) y NaOH 1N (8 ml) se añadió Boc₂O (865 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 9:1), para dar (2R,6R)-4-bencil-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de terc-butilo (930 mg).

RMN: 1,29 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,46 (9H, s), 2,10 - 2,60 (4H, m), 3,30 - 4,10 (4H, m), 7,10 = 7,40 (5H, m),

EM: 305,4

Prep 4

Una solución del compuesto objeto de Prep. 3 (930 mg) en MeOH se hidrogenó sobre Pd/C al 10 % (50 % húmedo: 180 mg) durante 2 horas. La mezcla se filtró y se concentró el filtrado. A una solución del residuo en CH₂Cl₂ (10 ml) y MeOH (2 ml) se añadió formaldehído al 37 % en solución acuosa (0,2 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (1,94 g) en secuencia y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con una solución de NaHCO₃ acuoso y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 8:1 a 0:1 00), para dar (2R,6R)-2,4,6-trimetil-1-piperazinacarboxilato de terc-butilo (460 mg).

RMN: 1,32 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,49 (9H, s), 2,10 - 2,60 (7H, m), 3,89 (2H, m),

EM: 229,3

Prep 5

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 4 (440 mg) en EtOAc (5 ml) se añadió, gota a gota, cloruro de hidrógeno 4N en EtOAc (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El polvo resultante se recogió, se lavó, se lavó con CH₂Cl₂ y se secó al vacío para dar (3R,5R)-1,3,5-trimetilpiperazina diclorhidrato (375 mg). RMN (DMSO-d₆): 1,00 - 1,70 (6H, m), 2,77 (3H, s), 2,80 - 4,20 (6H, m), 9,83 (1 H, a s), 10,20 (1 H, s a),

EM (libre): 129,4

Prep 6

A una solución de 2,6-cis-dimetilpiperazina (3 g) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió TEA (3,7 ml) y BoC₂O (5,73 g) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Después se trató con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂:acetona = 1:1 a 2:3), para dar cis-3,5-dimetil-1-piperazinacarboxilato de terc-butilo

(5,47 g),

RMN: 1,06 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,46 (9H, s), 2,20 - 4,30 (6H, m),

ES 2 396 170 T3

Prep 7

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 6 (5,43 g) en CH_2Cl_2 (55 ml) se añadió benzaldehído (3,09 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (16,11 g) en secuencia y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se trató con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada y se extrajo con CH_2Cl_2 dos veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (n-hexano/EtOAc = 19:1 a 4:1), para dar cis-4-bencil-3,5-dimetil-1-piperazinacarboxilato de terc-butilo (7,30 g).

RMN: 1,08 (6H, d, J= 4,5 Hz), 1,44 (9H, s), 2,30 - 3,00 (4H, m), 3,70 - 4,10 (4H, m), 7,10 - 7,60 (5H, m),

EM: 305,4

Prep 8

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 7 (7,25 g) en EtOAc (25 ml) se añadió, gota a gota, cloruro de hidrógeno 4N en EtOAc (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró, se coevaporó con MeOH y se trituró con acetona. El polvo resultante se recogió, se lavó con acetona y se secó *al vacío*, para dar cis-1-bencil-2,6-dimetilpiperazina diclorhidrato (4,48 g).

RMN (DMSO- d_6): 1,20 - 4,80 (14H, m), 7,30 - 7,80 (5H, m)

EM (libre): 205,3

Prep 9

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 8 (1,89 g) en un disolvente mixto de CH_2Cl_2 (20 ml) y MeOH (5 ml) se añadió DIPEA (4,75 ml), formaldehído al 35 % en solución acuosa (0,6 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (4,34 g) en secuencia y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se basificó con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada y se extrajo con CH_2Cl_2 cuatro veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH = 97,5:2,5) para dar cis-1-bencil-2,4,6-trimetil-piperazina (0,98 g),

RMN: 1,04 (6H, d, J= 6,0 Hz), 1,80-2,90 (9H, m), 3,83 (2H, s), 7:10 - 7,50 (5H, m).

EM: 219,4

Prep 10

Una solución del compuesto objeto de la Prep. 9 (940 mg) en MeOH se hidrogenó sobre Pd/C al 10 % (50 % húmedo) durante 2 horas. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se trató con cloruro de hidrógeno 4N en EtOAc (4 ml) y se concentró para dar cis-1,3,5-trimetilpiperazina diclorhidrato (870 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ):

1,32 (6H, d, J= 6,5 Hz), 2,79 (3H, s), 2,80 - 4,40 (6H, m).

EM (libre): 129,4

Prep 11

A una solución de 4-nitropirazol (2,0 g) en DMF se añadió NaH (60 % dispersión en aceite) en enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos se añadió 2-bromoetilmetiléter (2,00 ml) y NaI (2,92 g). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 3 horas y se inactivó con una solución de tampón fosfato (pH= 7) y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, para dar 1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-piazol (2,15 g).

RMN: 3,36 (3H, s), 3,75 (3H, t, J= 2,5 Hz), 4,32 (3H, t, J= 2,5 Hz), 8,07 (1 H, s), 8,23 (1 H, s).

Prep 12

4-[2-(4-Nitro-1 H-pirazol-1-il)etil]morfolina se preparó según un modo similar a de la Prep 11.

RMN: 2,40 - 2,55 (4H, m), 2,82 (2H, t, J= 6,0 Hz), 3,60 - 3,80 (4H, m), 4,26 (2H, t, J= 6,0 Hz), 8,06 (1 H, s), 8,27 (1 H, s).

Prep 13

Una solución del compuesto objeto de la Prep. 11 (2,14 g) en MeOH y THF se hidrogenó sobre Pd/C al 20 % (50 % húmedo: 1,1 g) bajo 3 atmósferas de atmósfera de hidrógeno y a 50 grados durante 1,5 horas. La mezcla se filtró. Al filtrado se añadió Boc₂O (2,87 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, para dar 1-(2-metoxietil)-1-pirazol-4-il]carbamato de terc-butilo (2,97 g).

RMN: 1,50 (9H, s), 3,33 (3H, s), 3,72 (2H, t, J= 5,3 Hz), 4,22 (2H, t, J= 5,3 Hz), 6,10 - 6,40 (1 H, a), 7,35 (1 H, s), 7,69 (1H, a-s).

Prep 14

Se preparó {1-[2-(4-morfolinil)etil]-1 H-pirazol-4-il]-carbamato de terc-butilo según un modo similar al de la Prep. 13.

RMN: 1,50 (9H, s), 2,40 - 2,55 (4H, m), 2,81 (2H, t, J= 6,8 Hz), 3,65 - 3,75 (4H, m), 4,19 (2H, t, J= 6,8 Hz), 6,25 (1 H, a-s), 7,32 (1 H, s), 7,69 (1 H, a-s).

Prep 15

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 13 (1,33 g) en DMF se añadió NaH (60 % dispersión en aceite; 223 mg) en enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma velocidad durante 10 minutos, gota a gota se añadió MeI (0,45 ml) . La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 3 horas y se inactivó con una solución de tampón fosfato (pH= 7) y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con H₂O) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, para dar [1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]metilcarbamato de terc-butilo (2,98 g).

RMN: 1,52 (9H, s), 3,21 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,73 (2H, t, J= 5,4 Hz), 4,23 (2H, t, J= 5,4 Hz), 7,44 (1 H, a-s), 7,50-8,00 45 (1H, a).

Prep 16

Se preparó {1-[2-(4-morfolinil)etil]-1 H-pirazol-4-il]-carbamato de terc-butilo según un modo similar al de la Prep. 15.

RMN: 1,52 (9H, s), 2,45 - 2,55 (4H, m), 2,82 (2H, t, J= 6,8 Hz), 3,21 (3H, s), 3,65 - 3,75 (4H, m), 4,20 (2H, t, J= 6,8 Hz), 7,41 (1H, s), 7,45-7,95 (1H, a),

Prep 17

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 15 (1,18 g) en MeOH se añadió, gota a gota, cloruro de hidrógeno 4N en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O. El sólido se recogió y lavó con Et₂O y se secó al vacío, para dar 1-(2-metoxietil)-N-metil-1 H-pirazol-4-amina diclorhidrato.

RMN (DMSO-d₆): 2,83 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,67 (2H, t, J= 5,2 Hz), 4,28 (2H, t, J= 5,2 Hz), 5,80 - 6,30 (3H, a), 7,69 (1H, s), 8,08 (1H, s),

Prep 18

Se preparó N-Metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1 H-pirazol-4-amina triclorhidrato según un modo similar al de la Prep. 17.

RMN: 2,84 (3H, s), 2,95 - 3,50 (8H, m), 3,57 (2H, t, J= 6,8 Hz), 4,68 (2H, t, J= 6,8 Hz), 7,80 (1H, s), 8,24 (1H, s), 11,0 - 12,0 (4H, a).

Prep 19

Se preparó (1-metil-1 H-pirazol-4-il)carbamato de terc-butiletilo según un modo similar al de la Prep. 15.

RMN: 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50 (9H, s), 3,62 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,86 (3H, s), 7,37 (1H, s). 7,37 - 7,90 (1H, a).

Prep 20

Se preparó N-Etil-1-metil-1 H-pirazol-4-amina diclorhidrato según un modo similar al de la Prep. 17. RMN (DMSO-d₆): 1,23 (3H, t, J= 7,2 Hz), 3,20 (2H, c, J= 7,2 Hz), 3,86 (3H, s), 7,65 (1 H, s), 8,06 (1 H, s), 8,30 - 9,00 (2H, a).

Prep 21

5 A una solución del compuesto (A) (3,0 g) y DIPEA (3 ml) en CH_2Cl_2 se añadió t-butildimetilsililcloruro (1,6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua tres veces y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 :acetona = 1: 1) para dar 3,28 g del compuesto objeto.

EM: 1348,88

10 Prep 22

15 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 21 (3,27 g) en piridina (31 ml) se añadió anhídrido acético (22,9 ml) y DMAP (148 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua dos veces y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (40 ml) y se trató con HCl 1 N (15 ml). Después de agitar durante 4 horas, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 dos veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 :acetona = 1:1), para dar 2,91 g del compuesto objeto.

EM: 1318,62

20 Prep 23

25 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 22 (720 mg) y dímero de acetato de rodio (241 mg) en CH_2Cl_2 (14 ml) se añadió, gota a gota, diazoacetato de etilo (287 μl). Se añadieron dos porciones más del dímero de acetato de rodio (120 mg) y diazoacetato de etilo (145 μl) a intervalos de 2 horas. Una vez consumido el compuesto de partida, la mezcla se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 :acetona = 1:1), para dar 601 mg del compuesto objeto.

EM: 1404,54

30 Prep 24

35 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 23 (76 mg) en MeOH (8 ml) se añadió una solución de NaOH 1N (4 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se acidificó con inactivó con HCl 1N y se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH = 9:1), para dar 39 mg del compuesto objeto.

EM: 1292,73

40 Prep 25

45 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 24 (230 mg) y TEA (50 μl) en THF (10 ml) se añadió cloroforniato de isobutilo (35 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Una vez filtrada la mezcla se añadió al filtrado borohidruro sódico (20 mg) en porciones. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se acidificó HCl 1N y se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante ODS para dar 85 mg del compuesto objeto.

EM: 1278,53

50 Prep 26El compuesto objeto se preparó de un modo similar al de la Prep. 2.EM 1443,1555 Prep 27

60 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 25 (82 mg) en piridina (3 ml) se añadió cloruro 4-metilbencenosulfonilo (60 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 1N dos veces y una solución de NaHCO_3 acuoso dos veces, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar 83 mg del producto crudo objeto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM: 1432,07

Prep 28

5 A una solución bifásica del compuesto (A) (1,0 g), cloruro de N,N,N,N-tetrabutilamonio (45 mg) y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre (TEMPO; 25 mg) en CH₂Cl₂ (10 ml) y una solución acuosa mixta de NaHCO₃ (0,5 M) y carbonato potásico (0,05M) (10 ml) se añadió N-clorosuccinimida (162 mg) en porciones. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche se añadieron dos porciones adicionales de cloruro de N,N,N,N-tetrabutilamonio (18 mg), TEMPO (25 mg) y N-clorosuccinimida (160 mg) a intervalos de 2 horas. Una vez consumido el compuesto de partida, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂:acetona = 4:1 a 2:3), para dar 86 mg del compuesto objeto.

EM: 1232,31

Prep 29

15 El compuesto objeto se preparó de un modo similar al del Ejemplo 43.

EM: 1247,25

Prep 30

20 A una solución del compuesto (A) (1,23 g) en piridina (8 ml) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (760 mg). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua helada. La solución se trató con HCl 6N y la fase orgánica se separó. Después de extraer con EtOAc, la fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera. La solución se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetona:n-hexano = 1:9 a 1:1), para dar 1,09 g del compuesto objeto. ESI (M+H₂O)⁺:

30 1405,50,

Prep 31

35 La mezcla del compuesto objeto de la Prep. 30 (2,93 g) en DMF (30 ml) se trató con imidazol (718 mg) y una solución de tolueno 2,0M de cloruro de t-butildimetilsililo (4,22 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla 1/1 de disolventes de EtOAc y hexano y se lavó con agua y salmuera. El extracto se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetona:n-hexano = 1:9 a 3:7), para dar 996 mg del compuesto minoritario objeto (Prep. 31B) y 1,87 g del compuesto mayoritario objeto (Prep. 31-A). Compuesto minoritario

EM: 1366,55,

Compuesto mayoritario

ESI (M+H₂O)⁺: 1519,60Prep 32

50 La mezcla del compuesto minoritario objeto de la Prep. 31 (100 mg) en DMF (1,4 ml) se trató con tiofenol (11 µl) y carbonato potásico (20 mg) a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El extracto se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetona:n-hexano = 1:9 a 3:7), para dar 93,8 mg del compuesto objeto.

EM: 1440,63

Prep 33

60 La mezcla del compuesto objeto de la Prep. 32 (144mg) en CH₂Cl₂ (2 ml) se trató con ácido m-clorobenzoico (52 mg) a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con sulfito sódico saturado, NaHCO₃, agua y salmuera. El extracto se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetona:n-hexano = 1:9 a 4:6), para dar 64,1 mg del compuesto objeto.

EM: 1472,48,

Prep 34

5 La mezcla del compuesto objeto del Ejemplo 49 (468 mg) en EtOH (9 ml) se trató con epóxido sódico 2,6 M /EtOH (29 μ l) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de tratar con ácido acético (30 μ l), la mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetona:n-hexano = 1:9 a 45:55), para dar 354 mg del compuesto objeto.

EM: 1250,22,

10 Prep 35

15 La mezcla del compuesto mayoritario objeto de la Prep. 31 (225 mg) en DMF (4,5 ml) se trató con 2,4-difluorofenol (43 μ l) y NaH (12 mg) a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El extracto se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetona:n-hexano = 1:9 a 40:60), para dar 129 mg del compuesto objeto.

EM: 1460,66

20 Prep 36

25 La mezcla del compuesto objeto de la Prep. 30 (2,778 g) en DMF (20 ml) se trató con azida terabutilamónica (1,71 g) a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El extracto se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetona:n-hexano = 1:9 a 1:1), para dar 2.249 g del compuesto objeto.

EM: 1259,47

Prep 37

30 A la mezcla del compuesto objeto de la Prep. 36 (2,08 g) y 2,6-lutidina (893 μ l) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (1,17 ml) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y hexano y se lavó con agua y salmuera. El extracto se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetona:hexano = 1:9 a 3:7), para dar 1,39 g del compuesto objeto.

35 EM: 1373,64

Prep 38

40 La mezcla del compuesto objeto de la Prep. 37 (120 mg) en tolueno (1,2 ml) se trató con benzaldehído (18 μ l) y PPh₃ (34 mg) a 100 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de borohidruro sódico (18 mg) en EtOH (1,2 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se trató con ácido acético (100 μ l) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ (0,2 % TEA) = 2:98 a 10:90), para dar 57 mg del compuesto objeto.

45 EM: 1437,74

Prep 39

50 La mezcla del compuesto objeto de la Prep. 36 (1,26 g) en tolueno (5 ml) y EtOH (5 ml) se trató con PPh₃ (390 mg) a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ (0,2 % TEA) = 2:98 a 10:90), para dar 1,03 g del compuesto objeto.

55 EM: 1233,85

Prep 40

60 Una solución del compuesto objeto de Prep. 36 (0,93 g) en MeOH (10 ml) se hidrogenó sobre Pd/C al 10 % (50 % húmedo: 0,78 g) en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ (0,2 % TEA) = 2:98 a 8:92), para dar el compuesto objeto.

EM: 1235,86,

65

Prep 41

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 30 (800 mg) en acetona (40 ml) se añadió NaI (432 mg), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5 % acuoso dos veces, se secó con MgSO₄ y se concentró para dar 750 mg del producto bruto objeto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM: 1344,46

Prep 42

A una solución de ácido 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi-3,6-dihidropiridina-1 (2H)-carboxilato de terc-butilo (610 mg) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se añadió ácido 3-tienilborónico (353 mg), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (106 mg) y una solución de carbonato de cesio 2M (2,7 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de la eliminación del disolvente *al vacío*, el residuo se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 80:20) para proporcionar 4-(3-tienil)-3,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de terc-butilo (350 mg) como un aceite incoloro.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,42 (9H, s), 2,43 (2H, a-s), 3,51 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,97 (2H, br-s), 6,17 (1H, a-s), 7,34 (1H, dd, J = 5,2, 1,4 Hz), 7,41 (1H, a-s), 7,51 (1H, dd, J = 5,2, 3,0 Hz).

Prep 43

A una solución de 4-(3-tienil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (170 mg) en EtOAc (1,7 ml) y agua (0,085 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4N en EtOAc (1,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó *al vacío* para dar 4-(3-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina clorhidrato (120 mg) como un polvo gris oscuro. El producto bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ): 2,66 (2H, a-s), 3,27 (2H, a-s), 3,71 (2H, a-s), 6,20 (1H, a-s), 7,39 (1H, dd, J = 5,0, 1,4H), 7,54 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J = 5,0, 2,8 Hz), 9,12 (1H, a-s).

Prep 44

A una solución de 1-metil-1H-imidazol (2 g) en THF (15 ml) se añadió n-butil-litio 1,59 M en solución de n-hexano (18,4 ml) lentamente en enfriamiento con baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A esta mezcla de reacción se añadió 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,8 g) en solución de THF (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (CHCl₃:MeOH = 95:5 a 90:10) para dar 4-hidroxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,02 g) como polvo de color amarillo claro.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,40 (9H, s), 1,79 (2H, d, J = 13,6 Hz), 1,88-1,98 (2H, m), 3,23 (2H, a-s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,77 (3H, s), 5,40 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,02 (1H, d, J = 1,1 Hz).

Prep 45

A una solución de 4-hidroxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg) en DMF (3 ml) se añadió NaH (60 % dispersión en aceite mineral; 77 mg) y Mel (120 µl) en enfriamiento con baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 50:50 a EtOAc únicamente) para dar 4-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (182 mg) como un aceite incoloro.

RMN: 1,46 (9H, s), 2,11 (4H, br-d), 3,02 (3H, s), 3,22-3,29 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,79-3,89 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,95 (1H, d, J = 1,2 Hz).

Prep 46

A una solución de 4-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (182 mg) en EtOAc (0,7 ml) y agua (0,09 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4N en EtOAc (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó *al vacío* para dar 4-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina diclorhidrato (122 mg) como un polvo incoloro. El producto bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ): 1,46 (9H, s), 2,39-2,45 (4H, m), 2,98-3,10 (2H, m), 3,07 (3H, s), 3,26 (2H, d, $J = 13$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,83 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 9,35 (1 H, a s), 9,53 (1 H, br-s).

Prep 47

5 A una solución de 4-hidroxi-4-(1-metil-1 H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg) en CH_2Cl_2 (8 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,44 ml) y TEA (1,6 ml) en enfriamiento con baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se inactivó con una solución de NaHCO_3 acuoso y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (CHCl_3 :MeOH = 95:5 a 90:10) para dar 4-(1-metil-1 H-imidazol-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (398 mg) como un aceite incoloro.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ): 1,36-1,45 (2H, m), 1,42 (9H, s), 3,50 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 3,67 (3H, s), 3,98-4,04 (2H, m), 6,05 (1 H, a-s), 6,85 (1 H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,10 (1 H, d, $J = 1,0$ Hz).

Prep 48

15 A una solución de 4-(1-metil-1 H-imidazol-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (398 mg) en MeOH (4,0 ml) se añadió Pd/C al 5 % (wet; 40 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas en atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera). Después de la eliminación de Pd/C con cerite, el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna en gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 80:20 a EtOAc únicamente) para proporcionar 4-(1-metil-1 H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (132 mg) como un aceite incoloro.

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ): 1,41 (9H, s), 1,53 (2H, m), 1,75 (2H, dd, $J = 13,4, 2,8$ Hz), 2,86-2,97 (3H, m), 3,58 (3H, s), 3,98 (2H, d, $J = 13,3$ Hz), 6,72 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 6,97 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz).

Prep 49

25 A una solución de 4-(1-metil-1 H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (132 mg) en EtOAc (1,3 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4N en EtOAc (1,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío para dar 4-(1-metil-1 H-imidazol-2-il)piperidina diclorhidrato (108 mg) como un polvo incoloro. El producto bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , δ): 2,07-2,11 (4H, m), 2,96-3,09 (2H, m), 3,37 (2H, d, $J = 12,7$ Hz), 3,52-3,62 (1 H, m), 3,85 (3H, s), 7,58 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,66 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 9,31 (1 H, a-s), 9,58 (1 H, a-s), 14,82 (1 H, a-s).

Prep 50

35 El ácido azetidina-3-carboxílico (2,0 g) se disolvió en un disolvente mixto de THF (20 ml) y agua (10 ml). El valor de pH de la mezcla se ajustó a 9 con NaOH 1N en baño enfriado con hielo. A la mezcla se añadió Boc_2O y todo se agitó durante 1,5 horas manteniendo a un pH = 9. La totalidad se acidificó con HCl 0,5 N y se extrajo con EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La concentración a presión reducida dio ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (2,7 g).

40 ESI(M+Na) $^+$: 224,2

Prep 51

45 A una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (2,0 g) en THF (30 ml) se añadió el complejo de borano-sulfuro de dimetilo (4,0 ml; 10,0 M como borano) en un baño enfriado con hielo y la mezcla se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. Gota a gota se añadió HCl 1 N (10 ml) a la mezcla en baño enfriado con hielo y el THF se eliminó a presión reducida. Todo el residuo se extrajo con EtOAc y el extracto se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La concentración a presión reducida dio 3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g).

50 ESI (M+Na) $^+$: 210,4

Prep 52

55 A una solución de 3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) en DMF (20 ml) se añadió NaH (235 mg; 60 % de suspensión oleosa) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió MeI (665 μl) y todo se agitó durante 2 horas. A la mezcla se añadió agua y la totalidad se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La concentración a presión reducida dio un residuo, que se purificó con cromatografía en gel de sílice eluyendo con n-hexano:EtOAc = 5: 1 para dar 3-(metoximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,04 g).

EM: 202,08

Prep 53

5 El 3-(metoximetil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo se disolvió en cloruro de hidrógeno 4N/EtOAc (13 ml) en un baño enfriado con hielo y la totalidad se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La concentración a presión reducida dio 3-(metoximetil)azetidina clorhidrato (559 mg).

EM: 102,2

10

Prep 54

15 A una mezcla agitada de (2R)-1-aminopropan-2-ol (1,2 g) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,7 g) in THF (24 ml) se añadió TEA (3,3 ml) y la totalidad se agitó durante la noche. A la mezcla se añadió agua y la totalidad se acidificó con ácido cítrico. Todo se extrajo con EtOAc y el extracto se lavó con agua, NaHCO₃, agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. La concentración a presión reducida dio [(2R)-2-hidroxiopropil]carbamato de *tert*-butilo (2,7 g).

ESI (M+Na)⁺: 198,2

20

Prep 55

25 A una solución de [(2R)-2-hidroxiopropil]carbamato de *tert*-butilo (2,7 g) en CH₂Cl₂ (41 ml) y se añadió N,N,N',N'-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (3,63 g) y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (2,51 g) y todo se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla se añadió agua y todo se extrajo con EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. La concentración a presión reducida dio [(2R)-2-metoxiopropil]carbamato de *tert*-butilo (2,73 g).

ESI (M+Na)⁺: 212,4

30

Prep 56

35 A una solución de [(2R)-2-metoxiopropil]carbamato de *tert*-butilo (2,72 g) en DMF (41 ml) se añadió NaH (862 mg; 60 % de suspensión oleosa) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió MeI (1,79 ml) y todo se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. Se añadió agua y todo se extrajo con EtOAc y el extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. La concentración a presión reducida dio un aceite residual que se purificó en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc: n-hexano= 1:5 para dar [(2R)-2-metoxiopropil]metilcarbamato de *tert*-butilo (1,94 g).

ESI (M+Na)⁺: 226,3

40

Prep 57

45 La mezcla de [(2R)-2-metoxiopropil]metilcarbamato de *tert*-butilo (1,93 g) y cloruro de hidrógeno 4N en EtOAc (4,75 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar [(2R)-2-metoxi-N-metilpropan-1-amina clorhidrato (1,35 g).

EM: 104,3

50

Prep 58

Se preparó [(2S)-2-hidroxiopropil]carbamato de *tert*-butilo según un modo similar al de la Prep. 54.

ESI (M+Na)⁺: 198,2

55

Prep 59

Se preparó [(2S)-2-metoxiopropil]carbamato de *tert*-butilo según un modo similar al de la Prep. 55.

ESI (M+Na)⁺: 212,4

60

Prep 60

Se preparó [(2S)-2-metoxiopropil]metilcarbamato de *tert*-butilo según un modo similar al de la Prep. 56.

65

ESI (M+Na)⁺: 226,3

Prep 61

Se preparó (2S)-2-metoxi-N-metilpropan-1-amina clorhidrato según un modo similar al de la Prep. 57.

5 EM: 104,3

Prep 62

10 A una solución agitada de diisopropilamina (8 ml) en THF (650 ml) se añadió n-butil-litio (238 ml; 2,64 M en hexano) a -60 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 30 minutos con calentamiento hasta -10 °C. La mezcla se enfrió hasta -60 °C de nuevo y se añadió a la mezcla 4-bencilmorfolin-3-ona en THF (100 ml). Todo se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. A una solución agitada de clorocarbonato de etilo (60 ml) en THF (50 ml) en atmósfera de nitrógeno a -60 °C se añadió la mezcla anterior a la misma temperatura y todo se agitó durante 30 minutos a -40 °C. La mezcla se inactivó con el tampón a pH 7 y todo se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. La concentración a presión reducida dio un aceite residual, que se purificó en columna de gel de sílice con EtOAc:n-hexano = 1:4-1:3 para dar 4-bencil-3-oxomorfolina-2,2-dicarboxilato de dietilo (25,0 g).

15 ESI (M+Na)⁺:358,1

20

Prep 63

25 A una suspensión en agitación de hidruro de litio aluminio (8,49 g) en THF (500 ml) se añadió 4-bencil-3-oxomorfolina-2,2-dicarboxilato de dietilo (25 g) en un baño enfriado co hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, todo se calentó hasta 65 °C (temperatura interna) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Todo se enfrió en un baño enfriado con hielo y gota a gota se añadió agua (8,5 ml) a la mezcla. Todo se agitó durante 15 minutos. A la mezcla se añadió NaOH 4 N (8,5 ml) y todo se agitó durante 15 minutos. Después de nuevo se añadió a la mezcla agua (25,5 ml) y todo se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado blanco se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en éter diisopropílico y se trituró para dar el sólido blanco, que se recogió mediante filtración para dar (4-bencilmorfolina-2,2-diil)dimetanol (10,3 g).

30 ESI (M+Na)⁺: 260,2

Prep 64

35 A una solución agitada de (4-bencilmorfolina-2,2-diil)dimetanol (10,3 g) en DMF (103 ml) se añadió NaH (3,82g, 60 % suspensión oleosa) en un baño enfriado con hielo. La mezcla se dejó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. Todo se enfrió hasta 10 °C (temperatura interna) de nuevo en un baño enfriado con hielo y gota a gota se añadió Mel (6,09 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 45 minutos y se inactivó con tampón a pH 7. Todo se extrajo con EtOAc y el extracto se lavó con HCl 1N (100 ml). La capa acuosa se basificó con NaHCO₃, acuoso y todo se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. La concentración a presión reducida dio un aceite residual (10,1 g), que se purificó en cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc:n-hexano = 20:1 → 4:1 para dar 4-bencil-2,2-bis(metoximetil)morfolina (6,88 g).

40 EM: 266,4

Prep 65

45 A una solución de 4-bencil-2,2-bis(metoximetil)morfolina (6 g) y HCl conc. (2,41 ml) en MeOH (60 ml) se añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbón (1,2 g) y todo se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en hidrógeno (2,0 atm.). El catalizador se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar 2,2-bis(metoximetil)morfolina clorhidrato (3,6 g). La sal de HCl obtenida se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con solución de NaOH 1N. La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar la forma libre, que se usó para la reacción siguiente.

50 EM: 176,2

Prep 66

60 A una solución de 4-(2-hidroxietil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) en DMF (5 ml) se añadió NaH (60 % suspensión en aceite 185 mg) y Mel (600 µl) en enfriamiento con baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío para dar 4-(2-metoxietil)-4-(metoximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (460 mg) como un polvo blanco. El producto bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

65

ESI (M+Na)⁺: 310,3,

Prep 67

A una solución de 4-(2-metoxietil)-4-(metoximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg) en EtOAc (7 ml) se añadió NaH 1N (7 ml) en enfriamiento con baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 4-(2-metoxietil)-4-(metoximetil)piperidina clorhidrato (260 mg) como un polvo blanco. El producto bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN: 1,50 - 1,74 (4H, m), 2,49 (4H, 5th, J= 1,8 Hz), 2,90-3,07 (3H, m), 3,20 (2H, s), 3,21 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,34 (2H, t, J= 6,8 Hz), 8,73 (1 H, a s).

EM: 188,4,

Prep 68

Se preparó 4-metoxi-4-(3-metoxipropil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (según un modo similar al de la Prep. 66.

RMN: 1,32 -1,42 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,47 -1,64 (2H, m), 1,69 -1,77 (2H, m), 2,98 -3,11 (2H, m), 3,14 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,38 (2H, t, J= 6,0 Hz), 3,68 -3,85 (2H, m).

ESI(M+Na)⁺: 310,3,

Prep 69

Se preparó 4-metoxi-4-(3-metoxipropil)piperidina clorhidrato según un modo similar al de la Prep. 67.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,37 -1,51 (2H, m), 1,53 -1,68 (2H, m), 1,78 -1,89 (2H, m), 2,78 -2,93 (2H, m), 2,98 - 3,11 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,31 (2H, t, J= 5,5 Hz), 8,90 (2H, a-s).

EM: 188,4,

Prep 70

A una solución de 4-etil-piperidina-1,4-dicarboxilato de terc-butilo (2,57 g) en THF (26 ml) se añadió una solución de 0,5M de bis(trimetilsilil)amida potásica en tolueno (24,0) a -70 °C. Tras 15 minutos se añadió clorometilmetiléter (1,2 ml) y se agitó a 0 °C durante 2 horas.

Se añadió agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice para dar 4-etil-4-(metoximetil)piperidina-1,4-dicarboxilato (2,05 g) como un aceite.

RMN: 1,27 (3H, t, J= 7,2 Hz), 1,46 (9H, s), 2,04 -2,13 (2H, m), 2,88 -3,03 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,79 - 3,91 (2H, m), 4,20 (2H, c, J= 7,2 Hz).

ESI (M+Na)⁺: 324,2,

Prep 71

A una solución de 4-etil-4-(metoximetil)piperidina-1,4-dicarboxilato de terc-butilo (21 ml) en tolueno (21 ml) se añadió una solución 0,99M de hidruro de diisobutilaluminio (16,5 ml) a 0 °C. Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice para dar 4-(hidroximetil)-4-(metoximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,95 g) como un aceite.

RMN: 1,26 -1,57 (4H, m), 1,45 (9H, s), 2,20 -2,90 (1 H, a), 3,27 -3,36 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,40 -3,55 (2H, m), 3,61 (2H, s).

ESI (M+Na)⁺: 282,3,

Prep 72

Se preparó 4,4-bis(metoximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo según un modo similar al de la Prep. 66.

RMN: 1,42 -1,49 (4H, m), 1,45 (9H, s), 3,26 (4H, s), 3,33 (6H, s), 3,35 -3,41 (4H, m).

ESI(M+Na)⁺: 296,4,

5 Prep 73

Se preparó 4,4-bis(metoximetil)piperidina clorhidrato según un modo similar al de la Prep. 67.

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,59 (4H, t, J= 6,0 Hz), 2,95 -3,06 (4H, m), 3,22 (4H, s), 3,26 (6H, s), 8,87 (2H, a-s).

EM: 174,4,

Prep 74

15 A una solución de [(2R)-2,3-hidroxiopropil]carbamato de terc-butilo (1,05 g) en CH₂Cl₂ (21 ml) y se añadió N,N,N',N'-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (4,12 g) y tamices moleculares 3A (2,89 g). A lo anterior se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (2,84 g) en porciones con enfriamiento con hielo. Y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A lo anterior se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con hidrogenosulfato de potasio al 10 % dos veces, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo bruto que contenía

20 [(2R)-2,3-dimetoxipropil]carbamato de terc-butilo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN: 1,45 (9H, s), 3,15 -3,48 (6H, m), 3,37 (3H, s), 3,43 (3H, s), 4,70 -5,00 (1 H, a).

25 Prep 75

Se preparó [(2R)-2,3-dimetoxipropil]metilcarbamato de terc-butilo según un modo similar al de la Prep. 66.

30 RMN: 1,46 (9H, s), 2,92 (3H, s), 3,22 -3,61 (5H, m), 3,37 (3H, s), 3,48 (3H, s).

Prep 76

Se preparó (2S)-2,3-dimetoxi-N-metilpropan-1-amina clorhidrato según un modo similar al de la Prep. 67.

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ): 2,52 (3H, s), 2,87 -3,08 (2H, m), 3,28 (3H, s); 3,36 (3H, s), 3,42 (2H, dd, J= 10,6,4,4 Hz), 3,47 (2H, dd, J= 10,6,4,6 Hz), 3,68 -3,74 (1H, m), 8,69 (1H, a-s), 9,19 (1H, a-s).

EM: 134,4,

40 Prep 77

Se preparó [(2S)-2,3-dimetoxipropil]carbamato de terc-butilo según un modo similar al de la Prep. 74.

45 RMN: 1,45 (9H, s), 3,15 -3,48 (6H, m), 3,37 (3H, s), 3,43 (3H, s), 4,70 -5,00 (1 H, a).

Prep 78

Se preparó [(2S)-2,3-dimetoxipropil]metilcarbamato de terc-butilo según un modo similar al de la Prep. 66.

50 RMN: 1,46 (9H, s), 2,92 (3H, s), 3,22 -3,61 (5H, m), 3,37 (3H, s), 3,48 (3H, s).

Prep 79

Se preparó (2S)-2,3-dimetoxi-N-metilpropan-1-amina clorhidrato según un modo similar al de la Prep. 67.

55 RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ): 2,52 (3H, s), 2,87 -3,08 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,36 (3H, s); 3,42 (2H, dd, J = 10,6,4,4 Hz), 3,47 (2H, dd, J = 10,6,4,6 Hz), 3,68 -3,74 (1H, m), 8,70 (1H, br-s), 9,20 (1H, a-s).

EM: 134,4,

60 Prep 80

65 A una solución del compuesto (A) (12,4g) en THF (60 ml) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico monohidrato (10,5 g), y la mezcla se agitó a 55 °C durante 22 horas. A la mezcla se añadió NaOH 1N y se neutralizó en enfriamiento con baño de hielo y se añadió Boc₂O (10,8 g). El valor de pH de la mezcla se ajustó a 8 con NaOH 1N en enfriamiento con baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla resultante

ES 2 396 170 T3

se concentró al vacío y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (acetona: n-hexano = 50 : 50) para dar el compuesto objeto (7,7 g) como polvo amorfo.

5 EM: 1334,59,

Prep 81

10 A la solución del compuesto objeto de la Prep. 80 (7,7 g) en MeOH (110 ml) se añadió NaOH 1N (57 ml) en enfriamiento con baño de hielo. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la solución se acidificó con HCl 1 N hasta un pH= 6,8 y se concentró al vacío para eliminar el MeOH y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *al vacío*, para dar el compuesto objeto (6,4 g) como polvo amorfo. El producto bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

15 EM: 1352,74,

Prep 82

20 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 81 (6,4g) en CH₂Cl₂ (120 ml) se añadió L-treonina metiléster clorhidrato (1,5 g), HOAt (1,5 g) y WSC(1,7 ml) en enfriamiento con baño de hielo y la mezcla se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con ácido cítrico al 5% y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (acetona: CH₂Cl₂ = 50 : 50) para dar el compuesto objeto (6,5 g) como polvo amorfo.

25 EM: 1467,63,

Prep 83

30 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 82 (6,5 g) en CH₂Cl₂ (120 ml) se añadió colidina (6 ml) y cloruro de acetilo (1,6 ml) en enfriamiento con baño de hielo y la mezcla se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂= 4 :96) para dar el compuesto objeto (5,6 g) como un polvo amorfo.

35 EM: 1509,71.

Prep 84

40 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 83 (5,5 g) en CH₂Cl₂ (60 ml) se añadió ácido trifluoroacético (14 ml) en enfriamiento con baño de hielo y la mezcla se agitó durante 2,5 horas en enfriamiento con baño de hielo. La mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa de carbonato potásico en enfriamiento con baño de hielo y se concentró al vacío. A la solución residual se añadió NaHCO₃ acuoso saturado para ajustar a pH = 8 y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío, para dar el compuesto objeto (5,6 g) como sólido. El producto bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

45 EM: 1409,64.

Prep 85

50 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 84 (5,5 g) en EtOAc (70 ml) se añadió una solución de isotiocianatobenceno (940 µl) y DIPEA (2,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas a la misma temperatura, a la solución se añadió N,N-dimetilaminopropilamina (1,24 ml). La solución se agitó durante 0,5 horas. Se lavó con solución de NaHCO₃ acuoso 0,5N y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto objeto (5,5 g) como un sólido. El producto bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

55 EM: 1544,95,

60 Prep 86

65 El compuesto objeto de la Prep. 85 (2,8 g) se disolvió en MeCN (30 ml) se añadió HCl 1N (18 ml) en enfriamiento con baño de hielo. Después de agitar a 30 °C durante 2 horas, la solución se neutralizó con NaOH 1 N (19 ml), se concentró al vacío para eliminar el MeCN y se extrajo con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante n columna en gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 10 : 90) para dar el compuesto objeto (2,1 g) como polvo amorfo.

EM: 1308,42.

Prep 87

5 El compuesto objeto se preparó de un modo similar al de la Prep. 85. 1443,62.

Prep 88

10 El compuesto objeto se preparó de un modo similar al de la Prep. 86. 1237,58.

Prep 89

15 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 88 (670 mg) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió ácido 2R-2-[[9H-fluoren-9-ilmetoxi]carbonil](metil)amino}propanoico (265 mg), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (221 mg) y WSC (194 µl) en enfriamiento con baño de hielo y la mezcla se agitó durante 4 horas a 5 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, una solución NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (acetona: hexano = 45 : 55) para dar el compuesto objeto (574 mg) como polvo amorfo.

20 EM: 1544,57.

Prep 90

25 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 89 (574 mg) en dioxano (6 ml) se añadió hidróxido de litio 1N (1,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido cítrico al 5 % acuoso para ajustar a pH = 5 y la solución se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío, para dar el compuesto objeto (200 mg) como sólido. El producto bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

30 EM: 1266,60.

Prep 91

35 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 90 (178 mg) en CH₂Cl₂ (141 ml) se añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (23 mg) y WSC (27 µl) en enfriamiento con baño de hielo y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con HCl 0,5 N, una solución NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (acetona: CH₂Cl₂ = 50 : 50) para dar el compuesto objeto (102 mg) como polvo amorfo.

40 EM: 1248,59.

Tiempo de retención: 5,4 minutos

45 (columna de HPLC: Shiseido UG120 C18, 100mm x 4,6 mm 10, eluyente: 60 % de MeCN/H₂O; caudal: 1,0 ml/minuto)

Prep 92

50 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 91 (102 mg) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (131 mg) y N-metilmorfolina (72 µl) en enfriamiento con baño de hielo. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N agua y una solución acuosa de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (acetona: CH₂Cl₂ = 50 : 50) para dar el compuesto objeto (97 mg) como polvo amorfo.

55 EM: 1413,34.

Prep 93

60 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 28.

EM: 1246,99

Prep 94

65 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 28.

ES 2 396 170 T3

EM: 1277,01

Prep 95

5 El compuesto objeto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional, se preparó según un modo similar al de la Prep.119.

EM: 1490,48

Prep 96

10 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 121.

15 Se determinó que la configuración en la posición 3 de este compuesto era (R) en comparación con los espectros de HPLC de la muestra auténtica cuya configuración en la posición 3 se confirmó que era ®, sintetizada mediante un procedimiento de síntesis alternativo como se describe más adelante (Prep. 154). RMN: 0,70 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,83 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,84 -0,92 (9H, m), 0,92 -1,08 (8H, m), 1,12 (6H, de tipo t, J= 6,6 Hz), 1,20 -1,48 (10H, m), 1,48 -1,65 (3H, m), 1,66 (3H, d, J= 5,2 Hz), 1,67 -2,40 (23H, m),

20 2,43 (1 H, d, J= 4,9 Hz), 2,91 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,35 -3,45 (2H, m), 3,45 -3,55 (2H, m), 3,73 (1 H, m), 4,05 -4,40 (2H, m), 4,52 (1 H, de tipo t, J= 7,0 Hz), 4,70 (1 H, de tipo t, J= 7,0 Hz), 4,70 -4,90 (2H, m), 4,90 -5,02 (2H, m), 5,02 -5,12 (3H, m), 5,12 -5,58 (3H, m), 5,65 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,69 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,73 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 9,03 (1 H, d, J = 9,2 Hz).

EM: 1262,30

Tiempo de retención: 5,9 minutos

30 (pureza 94 %; columna de HPLC: Shiseido UG120 C18,

100mm x 4,6 mm 10, eluyente: 60 % MeCN/H₂O

35 caudal: 1,0 ml/minuto)

Prep 97

40 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 2.

EM: 1427,37

Prep 98

45 A una solución de 1N,N-diisopropilamina (0,96 ml) en THF (15 ml) se añadió, gota a gota, n-butil-litio 1,5 M en hexano (4,6 ml) a -20 °C y la mezcla se agitó durante 5 minutos a la misma temperatura. Después de enfriar hasta -78 °C, gota a gota se añadió a la mezcla una solución del compuesto de partida (1,0 g) en THF (10 ml) y todo se agitó durante 15 minutos. A la solución amarilla resultante se añadieron porciones de yoduro de alilo (0,63 ml) a la misma temperatura y la mezcla se calentó gradualmente hasta 5 °C. Después de agitar a 5 °C durante 5 minutos, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano/acetona = 7/3), para dar 0,52 g del intermedio objetivo como una mezcla del compuesto de partida. Este producto bruto se disolvió en MeOH (15 ml) y se trató con una solución de HCl 1 N acuosa (7 ml).

50 Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces.

Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice

60 (CH₂Cl₂/acetona = 1/1) para dar 116 mg del compuesto objeto.

EM: 1274,32

65 Tiempo de retención: 6,2 minutos

ES 2 396 170 T3

(pureza: 95 %; columna de HPLC: Shiseido UG120 C18,

100 mm x 4,6 mm ID, eluyente: 60 % MeCN/H₂O,

caudal: 1,0 ml/minuto)

Prep 99

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 2.

EM: 1439,91

Prep 100

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 89.

EM: 1498,9

Prep 101

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 90.

EM: 1342,7

Prep 102

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 91.

EM: 1324,7

Prep 103

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 92.

EM: 1489,8

Prep 104

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 89.

EM: 1466,9

Prep 105

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 90.

EM: 1310,7

Prep 106

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 91.

EM: 1292,7

Prep 107

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 92.

EM: 1457,8

Prep 108

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 119 (500 mg) en piridina (10 ml) se añadió, gota a gota, anhídrido acético (158 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua dos veces, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo

ES 2 396 170 T3

se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano:acetona = 7/3), para dar 116 mg del compuesto objeto.

EM: 1535,01

5 Prep 109

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 121.

EM: 1306,79

10 Prep 110

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 2.

15 EM: 1471,84

Prep 111

20 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 119 (se usó yodoetano en lugar de paraformaldehído).

EM: 1519,70

25 Prep 112

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 121.

EM: 1291,74

30 Prep 113

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 2.

EM: 1456,64

35 Prep 114

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 30.

40 EM: 1401,46

Prep 115

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 36.

45 EM: 1272,45

Prep 116

50 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 115 en THF (15 ml) se añadió agua (0,2 ml) y PPh₃ (326 mg) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se concentró y se coevaporó con tolueno. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 1 % a 4/1) para dar 461 mg del compuesto objeto.

EM: 1247,84

55 Prep 117

60 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 116 (46 mg) en EtOH (10 ml) se añadió acetaldehído (0,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Tras concentrar a un volumen de 1/10 al vacío, la mezcla se diluyó con EtOH (5 ml). A la mezcla se añadió borohidruro sódico (10 mg) en porciones y todo se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La reacción se inactivó con una solución de NaHCO₃ acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂ seis veces. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentró para dar 33 mg del compuesto objeto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

65 EM: 1275,83

Prep 118

A una solución del compuesto (A) (10,0 g) en 1H-imidazol (5,5 g) en OMF (100 ml) se añadió terc-butilclorodimetilsilano (9,8 g) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 21 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y acetona (100:0 → 50:50). Las fracciones eluidas que contienen el producto deseado se recogieron y se evaporaron *al vacío*, para dar el compuesto objeto (11,5 g) como un amorfo incoloro.

Prep 119

A una solución de 1N,N-diisopropilamina (4,8 ml) en THF (100 ml) se añadió, gota a gota, n-butil-litio 1,5 M en hexano (4,8 ml) a -20 °C y la mezcla se agitó durante 5 minutos a la misma temperatura. Después de enfriar hasta -78 °C, gota a gota se añadió a la mezcla una solución del compuesto objeto de la Prep. 118 (5,0 g) en THF (20 ml) durante 10 minutos y todo se agitó durante 15 minutos. A la solución amarilla resultante se añadió paraformaldehído (616 mg) en porciones a la misma temperatura y la mezcla se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1,5 horas, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano/acetona = 7/3), para dar 2,20 g del compuesto objeto como una mezcla del correspondiente compuesto bishidroximetilado, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM: 1492,39

Tiempo de retención: 6,8 minutos

(pureza: 60 %; columna de HPLC: YMC-C8 AS-202, 150mm x 4,6 mm 10, eluyente: 100 % de MeCN, caudal: 1,0 ml/minuto)

Prep 120

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 119 (101,7 g) en CH₂Cl₂ (2,03 l) se añadió N,N,N',N'-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (87,6 g) y tamices moleculares 3A (55 g). A lo anterior se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (50,4 g) en porciones con enfriamiento con baño de hielo. Y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Una vez filtrados los materiales insolubles, al filtrado se añadió una solución de NaHCO₃ acuoso saturado y el CH₂Cl₂ se eliminó mediante evaporación. El residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 5 % (2 veces), una solución de NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:acetona = CH₂Cl₂ solo hasta 70:30), para dar el compuesto objeto (51,8 g) como polvo blanco.

EM: 1507,00

Prep 121

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 120 (5,9 g) en MeOH (59 ml) se añadió HCl 1 N (29,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la eliminación de metanol al vacío, el residuo se extrajo mediante CH₂Cl₂. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:acetona = CH₂Cl₂ solo hasta 50:50), para dar el compuesto objeto (3,5 g) como polvo blanco.

Se determinó que la configuración en la posición 3 de este compuesto era (R) en comparación con los espectros de HPLC de la muestra auténtica cuya configuración en la posición 3 se confirmó que era ®, sintetizada mediante un procedimiento de síntesis alternativo como se describe más adelante (Prep. 158).

RMN: 0,70 (3H, d, J= 6,7 Hz), 0,75 (1 H, t, J= 5,6 Hz), 0,81 (6H, d, J= 6,4 Hz), 0,87 (3H, d, J= 6,8 Hz), 0,89 (3H, d, J= 6,8 Hz), 0,90 (3H, d, J= 7,0 Hz), 0,93 (3H, d, J= 6,2 Hz), 0,94 (3H, d, J= 6,4 Hz), 0,97-1,03 (9H, m), 1,10 (3H, d, J= 6,8 Hz), 1,12 (3H, d, J= 7,0 Hz), 1,26 (3H, s), 1,30-1,36 (5H, m), 1,52-1,65 (2H, m), 1,66 (3H, d, J= 5,5 Hz), 1,70-2,15 (4H, m), 2,15-2,22 (6H, m), 2,44 (1H, d, J= 4,8 Hz), 2,63 (2H, s), 2,91 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,37 (6H, s), 3,44-3,51 (1 H, m), 3,55 (1 H, dd, J= 6,4,9,8 Hz), 3,59-3,63 (1 H, m), 3,75 (2H, s), 4,17-4,31 (2H, m), 4,52 (1H, dd, J= 7,0,9,0 Hz), 4,70 (tH, 6,9), 4,75-4,89 (2H, m), 4,91-5,03 (3H, m), 5,08 (1H, dd, J= 5,0, 10,1 Hz), 5,15 (1 H, dd, J= 4,2, 11,8 Hz), 5,27-5,56 (4H, m), 5,65 (1 H, d, J= 3,2 Hz), 6,76 (1 H, d, J= 7,7 Hz), 6,86 (1 H, d, J= 7,7 Hz), 7,00 (1 H, d, J= 9,2 Hz), 7,67 (1 H, d, J= 9,2 Hz), 8,92 (1 H, d, J= 9,4 Hz).

EM: 1278,63

Tiempo de retención: 5,0 minutos

(columna de HPLC: Shiseido UG120 C18,

100 mm x 4,6 mm 10, eluyente: 60 % MeCN/H₂O,

5 caudal: 1,0 ml/minuto)

Prep 122

10 A una solución agitada del compuesto objeto de la Prep. 119 (13,5 g) en MeCN (270 ml) se añadió anhídrido DMAP (9,94 g) y clorotiocarbonato de O-(4-fluorofenilo) (7,76 g) y la mezcla se agitó durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y HCl 1 N, una solución de NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La concentración a presión reducida dio un residuo que se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetona/CH₂Cl₂ = 0/100 → 50/50, para dar el compuesto objeto (6,04 g).

15 EM: 1647,16

Prep 123

20 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 92.

EM: 1413,34,

Prep 124

25 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 92.

EM: 1443,87,

30 Prep 125

35 A una solución del compuesto (A) (20 g) en 1,2-dimetoxietano (200 ml) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (7,7 g), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 14 horas. A la mezcla se añadió NaOH 1N y se neutralizó en enfriamiento con baño de hielo y se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (8,8 g). El valor de pH de la mezcla se ajustó a 8 con NaOH 1N en enfriamiento con baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución de carbonato sódico acuoso saturado, HCl 0,1N y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó *al vacío*, para dar el compuesto objeto (12,2 g) como una espuma marrón. El producto bruto obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

40 EM: 1334,7

Prep 126

45 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 125 (5,1 g) en MeOH (50 ml) se añadió metóxido sódico (1,24 g) en MeOH (50 ml) y la mezcla se agitó durante 14 horas. A la mezcla se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío para dar una espuma marrón. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂: acetona = 60 : 40) para dar el compuesto objeto (5,23 g).

50 EM: 1366,7

Prep 127

55 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 126 (6,3 g) en CH₂Cl₂ (64 ml) se añadió 2,4,6-trimetilpiridina (1,24 g) y cloruro de acetilo (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 14 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con una solución de ácido cítrico acuoso al 10 % y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó *al vacío*, para dar el compuesto objeto (6,28 g).

60 EM: 1408,70

Prep 128

65 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 127 (6,28 g) se disolvió en ácido trifluoroacético al 10 % en CH₂Cl₂ (63 ml) en enfriamiento con baño de hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 2 horas, a la solución de reacción se añadió una solución de NaHCO₃ 1M acuosa para un pH 8. La mezcla de reacción se extrajo con

CHCl₃ y la capa orgánica se lavó con una solución NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, para dar el compuesto objeto (5,65 g).

EM: 1308,69

5

Prep 129

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 128 (3 g) en MeCN (45 ml) se añadió isotiocianatobenceno (0,41 ml) a temperatura ambiente y el valor del pH de la mezcla se añadió a 7,5 con DIPEA (0,12 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución resultante se añadió N,N-dimetilpropanodiamina (0,19 ml) y se agitó durante 5 minutos, después se añadió HCl 1N (45 ml) y la mezcla se agitó a 30°C durante 2 horas. La mezcla resultante se neutralizó con una solución de carbonato potásico (3,8 g in H₂O 100 ml) y se concentró al vacío. El valor de pH se la solución residual se ajustó a 8 con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado y la solución se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó *al vacío*, para dar el compuesto objeto (1,82 g).

EM: 1207,58

20

Prep 130

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 129 (1,58 g) en MeCN (23 ml) se añadió isotiocianatobenceno (0,23 ml) a temperatura ambiente y el valor del pH de la mezcla se añadió a 7,5 con diisopropiletilamina (0,068 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución resultante se añadió N,N-dimetilpropanodiamina (0,33 ml) y se agitó durante 5 minutos, después se añadió HCl 1N (23 ml) y la mezcla se agitó a 30°C durante 2 horas. La mezcla resultante se neutralizó con una solución de carbonato potásico (3,8 g in H₂O 100 ml) y se concentró al vacío. El valor del pH de la solución residual se ajustó a 8 con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado y la solución se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó *al vacío*, para dar el compuesto objeto (1,1 g) como una espuma amarilla.

EM: 1136,5

35

Prep 131

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 130 (390 mg) se añadió N-(terc-butoxicarbonil)-N-etil-D-alanina (149 mg), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (262 mg) y diisopropiletilamina (358 µl) en enfriamiento con baño de hielo. La mezcla se agitó durante 13 horas a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución de ácido cítrico acuoso al 10 %, una solución de NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en ácido trifluoroacético al 10 % en in CH₂Cl₂ (5,7 ml) en enfriamiento con baño de hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 2 horas, a la solución de reacción se añadió una solución de NaHCO₃ 1M acuoso para un pH 8. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃ (50 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, para dar el compuesto objeto (0,38 g).

45

EM: 1235,6

Prep 132

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 131 (106 mg) se añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (23 mg), N-(terc-butoxicarbonil)-L-treonil-N-etil-D-alanina (37,6mg) y hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (65 mg) y diisopropiletilamina (276 µl) en enfriamiento con baño de hielo. La mezcla se agitó durante 13 horas a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución de ácido cítrico acuoso al 10 %, una solución de NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (CHCl₃: MeOH = 90: 10) para dar el compuesto objeto (0,13 g).

55

EM: 1436,86

60

Prep 133

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 132 (130 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético al 10 % en CH₂Cl₂ (2,6 ml) en enfriamiento con baño de hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 2 horas, a la solución de reacción se añadió una solución de NaHCO₃ 1M acuoso para un pH 8. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃ (50 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante en THF (1,5 ml) se añadió NaOH 1N (0,015 ml) a temperatura

65

ES 2 396 170 T3

ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido cítrico al 10 % acuoso para ajustar a pH = 4 y la solución se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se trituró con Et₂O para dar el compuesto objeto (0,1 g).

5 EM: 1280,7

Prep 134

10 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 133 (100 mg) en CH₂Cl₂ (80 ml) se añadió 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (21 mg) y WSC (30 mg) en enfriamiento con baño de hielo y la mezcla se agitó a 5 °C durante 13 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, una solución de ácido cítrico acuoso al 10 %, una solución de NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (CHCl₃: MeOH = 95: 5) para dar el compuesto objeto (46 mg).

15 EM: 1262,66

Prep 135

20 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 134 (46 mg) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (14 mg) y N-metilmorfolina (9 µl). Después de la mezcla se agitó durante la noche. Una vez consumido el compuesto de partida, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N acuoso y una solución de NaHCO₃ acuoso, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc = 1/4 y después CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) para dar el compuesto objeto (50 mg).

25 EM: 1427,2

Prep 136

30 El compuesto objeto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional, se preparó según un modo similar al de la Prep.92, después el ejemplo 74 de forma continua.

Prep 137

35 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 81.

EM: 1478,51,

Prep 138

40 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 82.

EM: 1593,65,

Prep 139

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 84 y después la Prep. 85 de forma continua.

EM: 1629,09,

Prep 140

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 86 y después la Prep. 85 de forma continua.

55 EM: 1528,13,

Prep 141

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 86.

60 EM: 1322,04

Prep 142

65 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 89.

ES 2 396 170 T3

EM: 1628,88,

Prep 143

5 El compuesto objeto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional, se preparó según un modo similar al de la Prep.90 (se usó NaOH en lugar de hidróxido de litio).

Prep 144

10 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 89.

ESI EM (M+2H⁺)/2: 822,10

Prep 145

15 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 90 (se usó NaOH en lugar de hidróxido de litio).

EM: 1407,02,

20

Prep 146

25 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 118 (5,0 g) y MeI (426 µl) en DMF (100 ml) se añadió NaH (273 mg) en enfriamiento con baño de hielo. Después de agitar durante 3 horas en enfriamiento con baño de hielo, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y acetona (1 00:0 → 50:50). Las fracciones eluidas que contienen el producto deseado se recogieron y se evaporaron *al vacío*, para dar el compuesto objeto (4,23g) como un amorfo incoloro.

30

EM: 1477,09

Prep 147

35 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 119.

EM: 1507,10

Prep 148

40

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 120.

EM: 1538,27

Prep 149

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 121.

EM: 1292,99

50

Prep 150

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 92.

55 EM: 1457,99

Prep 151

El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 89.

60

EM: 1437,07

Prep 152

65 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 157.

ES 2 396 170 T3

EM: 1336,78

Prep 153

5 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 90.

EM: 1280,82

Prep 154

10 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 91.

EM: 1262,27

15 Tiempo de retención: 5,9 minutos

(columna de HPLC: Shiseido UG120 C18,

20 100mm x 4,6 mm 10, eluyente: 60 % MeCN/H₂O,

caudal: 1,0 ml/minuto)

Prep 155

25 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 89.

EM: 1452,90

Prep 156

30 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 155 (46 mg) en CH₂Cl₂ (1,6 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,4 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a un pH = 9 con una solución de NaHCO₃ acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, para dar el compuesto objeto (31 mg).

35 EM: 1352,82

Prep 157

40 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 90.

EM: 1296,29

Prep 158

45 El compuesto objeto se preparó según un modo similar al de la Prep. 91.

EM: 1278,29

50 Tiempo de retención: 5,0 minutos

(columna de HPLC: Shiseido UG120 C18,

55 100mm x 4,6 mm 10, eluyente: 60 % MeCN/H₂O,

caudal: 1,0 ml/minuto)

Ej. 1

60 A una solución del compuesto mayoritario objeto de la Prep. 2 (50 mg) en DMF (1 ml) se añadió morfina (16 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se sometió a purificación ODS para dar 35 mg del compuesto objeto.

Ej. 12

65 A una solución del compuesto mayoritario objeto de la Prep. 2 (50 mg) en DMF (2 ml) se añadió N-etilmetilamina (15

μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con una solución de NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ acuoso dos veces, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 95/5 a 90/10) para dar 46 mg del compuesto objeto.

5

Ej. 18

A una solución del compuesto mayoritario objeto de la Prep. 2 (50 mg) en DMF (0,4 ml) se añadió 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina diclorhidrato (21 mg) y DIPEA (31 μl), (1 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se sometió a purificación ODS para dar 33 mg del compuesto objeto.

10

Ej. 21

A una solución del compuesto objeto del Ej. 40 (su estructura está en la Tabla 3) (379 mg) en EtOAc se añadió, gota a gota, cloruro de hidrógeno 4N en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se basificó con una solución de NaHCO₃ acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se sometió a purificación ODS para dar 92 mg del compuesto objeto.

15

Ej. 22

A una solución del compuesto objeto del Ej. 41 (73 mg) en DMF (3 ml) se añadió ácido (dimetilamino)acético (20 mg), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (31 mg) y DIPEA (30 μl) en secuencia y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O tres veces, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 100/10 a 95/5) para dar 57 mg del compuesto objeto.

25

Ej. 34

A una solución del compuesto objeto del Ej. 13 (su estructura está en la Tabla 1) (184 mg) en un disolvente mixto de CH₂Cl₂ (8 ml) y MeOH (2 ml) se añadió una solución acuosa de formaldehído al 35 % (90 μl) y triacetoxiborohidruro sódico (85 mg) en secuencia y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se basificó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 100:0 a 90: 10) para dar 180 mg del compuesto objeto.

30

35

Ej. 43

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 28 (38 mg) y morfolina (10 μl) en CH₂Cl₂ se añadió triacetoxiborohidruro sódico (30 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con una solución de NaHCO₃ acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se sometió a purificación ODS para dar 20 mg del compuesto objeto.

40

Ej. 44

La mezcla del compuesto objeto de la Prep. 32 (90 mg) en EtOH (1,8 ml) se trató con HCl 1N (600 μl) a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetona:n-hexano = 1:9 a 1:1), para dar 55,8 mg del compuesto objeto.

50

Ej. 45

La mezcla del compuesto objeto de la Prep. 35 (125 mg) en EtOH (2,1 ml) se trató con HCl 6N (700 μl) a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetona:n-hexano= 1:9 a 1:1), para dar 107 mg del compuesto objeto.

55

Ej. 46

La mezcla del compuesto objeto de la Prep. 38 (57 mg) en MeOH (2,1 ml) se trató con HCl 6N (0,7 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de borohidruro sódico (18 mg) en EtOH (1,2 ml) a 0 °C. A la mezcla se añadió TEA (200 μl) y la solución se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ (0,2 % TEA) = 0:1 00 a 1:9), para dar 46 mg del compuesto objeto.

60

65

Ej. 47

5 La mezcla del compuesto objeto de la Prep. 33 (64 mg) en EtOH (1,8 ml) se trató con HCl 1N (600 µl) a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de tratar con TEA (100 µl), se concentró la mezcla. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN:agua= 40:60 a 25:75) para dar 44,5 mg del compuesto objeto.

Ej. 48

10 La mezcla del compuesto objeto de la Prep. 30 (69,4 mg) en DMF (1,0 ml) se trató con 1,2,3-tiadiazol-5-tiolato (27 mg) a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de tratar con ácido acético (10 µl), se concentró la mezcla. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CapcellPak UG; MeCN/agua= 2/8 a 7/3) para dar 53,7 mg del compuesto objeto.

Ej. 49

15 La mezcla del compuesto minoritario objeto de la Prep. 30 (694 mg) en DMF (10 ml) se trató con ácido tiobenzoico (207 mg) y carbonato potásico (207 mg) a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de tratar con ácido acético (70 µl), se concentró la mezcla. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetona:n-hexano= 1:9 a 45:55), para dar 607 mg del compuesto objeto.

Ej. 50

20 La mezcla del compuesto objeto del Ej. 49 (68 mg) en EtOH (1,3 ml) se trató con etóxido sódico 2,6 M en EtOH (29 µl) a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución se añadió bromuro de bencilo (18 µl). Después de agitar durante 1 hora se trató la mezcla con ácido acético (10 µl). La mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetona:n-hexano= 1:9 a 45:55), para dar 59,8 mg del compuesto objeto.

Ej. 51

30 A la mezcla del compuesto objeto de la Prep. 34 (64 mg) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se añadió dimetilaminopiridina 1,0 M/CH₂Cl₂ (100 µl) y 4-cloroformiato de nitrofenilo 1,0M en CH₂Cl₂ (100 µl) a 0°C. Después de agitar a 0° C durante 30 minutos, la mezcla se trató con morfolina (44 µl) a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se añadió ácido acético (30 µl) y se concentró la solución. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CapcellPak UG; MeCN/agua= 2/8 a 7/3) para dar 36,3 mg del compuesto objeto.

Ej. 54

35 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 39 (37 mg), ácido 4-metoxibenzoico (23 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (24 mg) en N-metilpirrolidinona (0,6 ml) se añadió DIPEA (21 µl) y etil WSC clorhidrato (29 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ (0,2 % TEA) = 2:98 a 8:92), para dar 36 mg del compuesto objeto.

Ej. 64

45 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 22 (200 mg) en MeCN (5 ml) se añadió (trimetilsilil)diazometano (2,0M en hexano; 0,2 ml) y una solución de ácido tetrafluorobórico acuoso al 42 % (22 µl) en secuencia a 0 ° C. Se añadieron seis porciones más de (trimetilsilil)diazometano (2,0 M en hexano; 0,2 ml) y solución de ácido tetrafluorobórico acuoso al 42 % (22 µl) a intervalos de 20 minutos a la misma temperatura. Después de agitar durante 6 horas, la reacción se inactivó con una solución de NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua tres veces, se secó con MgSO₄ y se concentró. A una suspensión del residuo en MeOH se añadió una solución de NaOH 1N acuosa (5 ml) Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se sometió a purificación ODS para dar 22 mg del compuesto objeto.

Ej. 66

50 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 27 (42 mg) en DMF (3 ml) se añadió morfolina (13 µl) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua dos veces, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂:acetona = 2:3 a 0:100), para dar 23 mg del compuesto objeto.

Ej. 67

55 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 41 (50 mg) en DMSO (2 ml) se añadió el compuesto objeto de la Prep. 65 (23 mg) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con

EtOAc. El extracto se lavó con agua dos veces, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (YMC Pack pro C8; MeCN:agua = 75:25) para dar 40 mg del compuesto objeto.

5 Ej. 74

10 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 92 (20 mg) en THF (0,5 ml) se añadió (2-metoxietil)metilamina (5 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con una solución de de carbonato potásico acuoso y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución de $NaHCO_3$ acuoso, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (CH_2Cl_2 :acetona = 75:25 a 60:40), para dar el compuesto objeto (18 mg) como polvo blanco.

Ej. 80

15 A una solución del compuesto objeto del Ej. 78 (32 mg) en MeOH (5 ml) se añadió metóxido sódico (2 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron, para dar el compuesto objeto (27 mg).

20 Ej. 82

A una solución del compuesto objeto de la Prep. 124 (30 mg) en DMF (1 ml) se añadió morfolina (20 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna ODS para dar 18 mg del compuesto objeto.

25

Ej. 98

30 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 92 (42 mg) en DMF (1,0 ml) se añadió (3R, 5S)-3,5-dimetilmorfolina clorhidrato (90 mg), DIPEA (160 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con una solución de de carbonato potásico acuoso y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución de $NaHCO_3$ acuoso, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (CH_2Cl_2 :acetona = 75:25 a 60:40), para dar el compuesto objeto (7 mg) como polvo blanco.

Ej. 102

35 Una solución del compuesto objeto del Ej. 76 (15 mg) en MeOH (1 ml) se hidrogenó sobre Pd/C al 10 % (50 % húmedo: 5 mg) a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (10 mg), en forma de un polvo blanco.

40 Ej. 204

45 Una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametil-2-(trimetilsilil)trisilano (755 mg) in tolueno (20 ml) se calentó hasta 120 °C y la mezcla del compuesto objeto de la Prep. 122 (1,0 g) y α,α' -azobisisobutironitrilo (99,7 mg) en tolueno (10 ml) se añadió gota a gota con agitación. La totalidad se agitó durante 1 hora a la misma temperatura y se enfrió hasta la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió con HCl 1 N (4,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La totalidad se basificó con una solución de $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2 (tres veces) Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice con acetona: CH_2Cl_2 = 0:100 a 50:50 para dar el compuesto objeto (360 mg).

50

Se determinó que la configuración en la posición 3 de este compuesto era (R) en comparación con los espectros de HPLC de la muestra auténtica cuya configuración en la posición 3 se confirmó que era ®, sintetizada mediante un procedimiento de síntesis alternativo como se ha descrito con anterioridad (Prep. 91).

55 Ej. 205

60 A una solución del compuesto objeto del Ej. 204 (150 mg), tamices moleculares 3A (polvo 0,3 g) y N,N,N',N'-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (103 mg) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió en porciones tetrafluoroborato de trimetiloxonio (35 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con una solución de HCl 1N acuosa, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se sometió a purificación ODS para dar 32 mg del compuesto objeto mayoritario (Ej. 205-A) y 7 mg del compuesto objeto minoritario (Ej. 250-B).

Ej. 207

5 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 117 (46 mg) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (1 ml) se añadió lentamente clorocarbonato de isopropilo (15 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se sometió a purificación ODS para dar 18 mg del compuesto objeto.

Ej. 210

10 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 117 (50 mg) en CH₂Cl₂ se añadió DIPEA (100 µl) y cloruro de dimetilcarbámico (50 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante ODS para dar 18 mg del compuesto objeto.

Ej. 233

15 A una solución del compuesto objeto de la Prep. 135 (50 mg) en DMF (1 ml) se añadió morfolina (30 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con una solución de de carbonato potásico acuoso y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ acuoso, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:acetona = 75:25 a 60:40), para dar el compuesto objeto (13 mg) como polvo blanco.

Ej. 238

25 Una solución del compuesto objeto del Ej. 21 (su estructura está en la Tabla 2) (111 mg) en MeOH se hidrogenó sobre Pd/C al 20 % (50 % húmedo: 20 mg) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 97:0 a 90: 10) para dar 108 mg del compuesto objeto.

Ej. 259

30 Una solución del compuesto objeto del Ej. 227 (38 mg) en MeOH se hidrogenó sobre Pd/C al 10 % (50 % húmedo: 20 mg) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, para dar 35 mg del compuesto objeto.

35 La estructura, los datos [datos físicos; EM: ESI(M+H)⁺ a menos que se indique lo contrario, RMN: El pico δ (ppm) de los datos de RMN de ¹H (cloroformo-d como disolvente para medición a menos que se indique lo contrario usando (CH₃)₄Si como referencia interna] y el Syn [Procedimiento para la producción (el número indica el número de Ejemplo correspondiente a la producción)] para los compuestos de Ejemplo se muestran en las Tablas siguientes. Y la estructura para los compuestos de las Preparaciones 2, 21-41 y 80-158 también se muestran en las Tablas siguientes.

Tabla 1

Ej.	Syn	E
		
1	-	4-Mor-
2	1	(Me) ₂ N-(CH ₂) ₂ -NH-
3	1	4-Mor-(CH ₂) ₂ -NH
4	1	4-Mor-(CH ₂) ₂ -N(Me)-
5	1	(4-Py) -CH ₂ -NH-
6	1	[4-(2-Py)-1-Pipa]-
7	1	MeO-(CH ₂) ₂ -N (Me)-
8	1	(4-Me-1-Pipa)-
9	12	CF ₃ -CH ₂ -NH-
10	12	[MeO-(CH ₂) ₂] ₂ N-
11	12	[(2R,6S)-2,6-(Me) ₂ -4-Mor]-
12	-	Et-N(Me)-
13	1	[(Et) ₂ N-(CH ₂) ₂] ₂ N-
14	1	{4-[Et-S(O) ₂]-1-Pipa}-
15	1	{4-[(4-Mor)-C(O) - CH ₂]-1-Pipa}-
16	1	
17	1	(2-Py)-(CH ₂) ₂ -N(Me)-
18	-	
19	18	
20	12	(4-Boc-1-Pipa)-
21	-	1-Pipa-
22	-	{4-[(Me) ₂ N-CH ₂ -C(O)]-1-Pipa}-

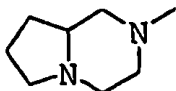
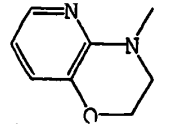
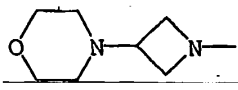
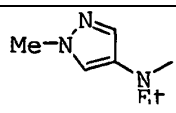
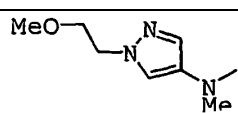
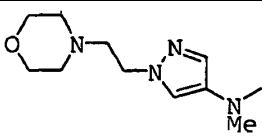
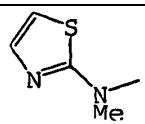
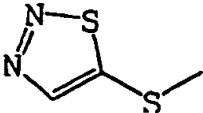
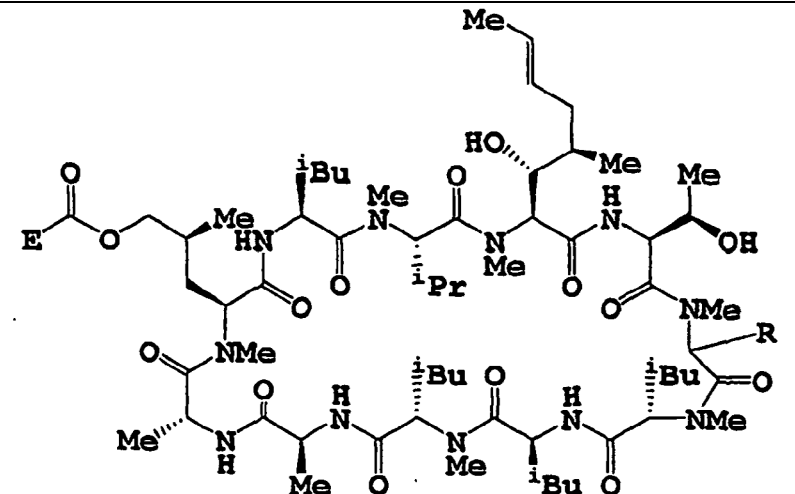
23	1	
24	18	[(3S,5S)-3,5-(Me) ₂ -4-Mor]-
25	18	[(3R,5S)-3,5-(Me) ₂ -4-Mor]-
26	12	
27	12	
28	18	[3,3-(Me) ₂ -4-Mor]-
29	1	
30	18	[(3R,5R)-3,5-(Me) ₂ -4-Mor]-
31	1	
32	18	[(2R,6R)-2,4,6-(Me) ₃ -1-Pipa]-
33	12	[(3R,5S)-3,5-(Me) ₂ -1-Pipa]-
34	-	[(3R,5S)-3,4,5-(Me) ₃ -1-Pipa]-
35	18	[(2R,6S)-2,4,6-(Me) ₃ -1-Pipa]-
36	1	
37	1	-(4-Py)-N(Me)-
38	1	(2-Py)-N(Me)-
39	1	-(3-Py)-N(Me)-
40	1	(1-Me-4-Pyr)-CH ₂ -N(Me)-
41	1	Ph-N (Me)-
42	1	

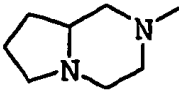
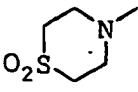
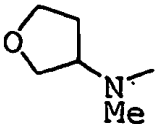
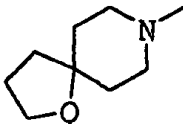
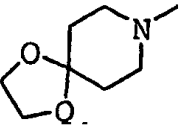
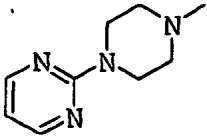
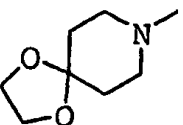
Tabla 2


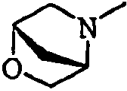
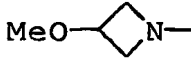
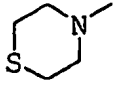
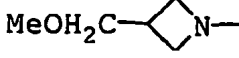
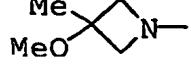
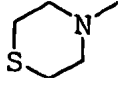
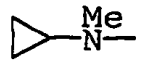
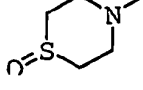

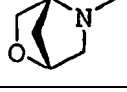
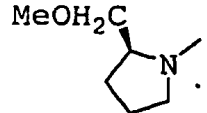
Ej.	Syn	A
43	-	4-Mor-
44	-	Ph-S-
45	-	{[2,4-(F)2]-Ph}-O-
46	-	Bn-NH-
47	-	Ph-S(O) ₂ -
48	-	
49	-	Ph-C(O)-S-
50	-	Bn-S-
51	-	Mor-C(O)-S-
52	51	(1-Me-4-Pipa)-C(O)-S-
53	51	MeO-(CH ₂) ₂ N(Me)-C(O)-S-
54	-	(4-MeO-Ph)-C(O)-NH-
55	54	(3-MeO-Ph)-C(O)-NH-
56	54	[4-(Me) ₂ N-Ph]-C(O)-NH-
57	50	[4-(EthN-Ph)-C(O)-CH ₂ -S-
58	50	(3-MeO-Ph)-CH ₂ -S-
59	50	[4-(Ac-NH)-Ph]-CH ₂ -S-
60	51	{4-[4-Mor-C(O)-CH ₂]-1-Pipa}-C(O)-S-
62	54	[4-(4-Mor)-Ph]-C(O)-NH-
63	43	(3-Py)-CH ₂ -N(Me)-
64	-	MeO-
65	1	4-Mor-C(O)-O-(CH ₂) ₂ -O-
66	-	4-Mor-(CH ₂) ₂ -O-
67	-	[2,2-(MeO-CH ₂) ₂]-4-Mor-

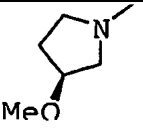
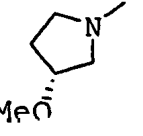
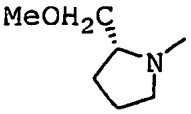

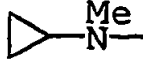
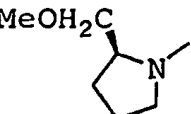
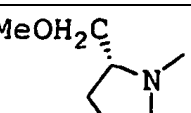
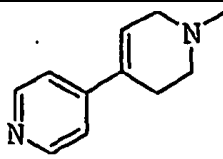
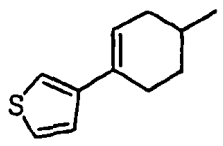
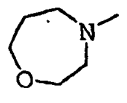
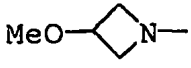
68	67	[(2R)-2-(MeO-CH ₂)]-4-Mor-
69	67	1-Pip-
70	67	Bn-N (Me) -
71	67	MeO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-
72	67	[MeO-(CH ₂) ₂] ₂ N-

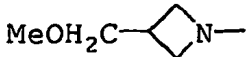

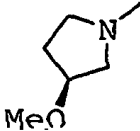
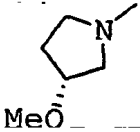
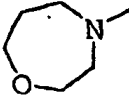
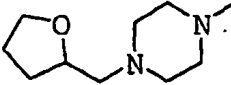
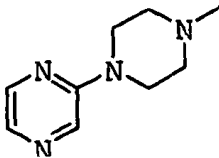
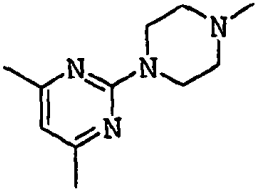
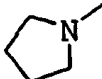
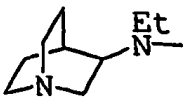
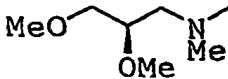
Tabla 3

			
Ej.	Syn	E	R
73	204	(4-Me-Pipa)-	""Me
74	-	MeO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-	""Me
75	74	(4-Py)-N(Me)-	""Me
76	74	4-Mor-	""Me
77	98	(1-Me-4-Py) -N (Me)-	""Me
78	82	(4-Me-1-Pipa)-	""CH ₂ OAc
79	82	4-Mor-	""CH ₂ OAc
80	-	(4-Me-1-Pipa)-	""CH ₂ OH
81	80	4-Mor-	""CH ₂ OH
82	-	4-Mor-	""CH ₂ Me
83	82	(4-Me-1-Pipa)-	""CH ₂ Me
84	82	MeO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-	""CH ₂ Me
85	82	(Me) ₂ N-	""CH ₂ Me
86	74	[(2R,6S)-2,6-(Me) ₂ -4-Mor]-	""Me
87	74	[MeO-(CH ₂) ₂] ₂ N-	""Me
88	98	4-Mor-(CH ₂) ₂ -N(Me)-	""Me
89	74	MeO-(CH ₂) ₂ -Pipa	""Me
90	82	4-Mor-	""Et
91	82	(4-Me-1-Pipa)-	""Et
92	82	MeO-(CH ₂) ₂ -N (Me) -	""Et
93	82	(Me) ₂ N-	""Et
94	82	4-Mor-	""CH ₂ CH=CH ₂

95	82	(4-Me-1-Pipa)-	¹³ C ₂ H=CH ₂
96	98	[(3R,5S)-3,4,5-(Me) ₂ -1-Pipa)	¹³ CMe
97	98	[2R,6S)-2,4,6-(Me) ₃ -1-Pipa]-	¹³ CMe
98	-	[(3R,5S)-3,5-(Me) ₂ -4-Mor]-	¹³ CMe
99	98	[(3R,5R)-3,5-(Me) ₂ -4-Mor]-	¹³ CMe
100	98	[(3S,5S)-3,5-(Me) ₂ -4-Mor]-	¹³ CMe
101	98	[(2R,6S)-2,4,6-(Me) ₃ -1-Pipa]-	¹³ CMe
103	74	 mezcla de epímeros	¹³ CMe
104	98		¹³ CMe
105	98	[4- ⁿ Bu-4-MeO-1-Pip]-	¹³ CMe
106	98	 mezcla de epímeros	¹³ CMe
107	98	(4-MeO-1-Pip)-	¹³ CMe
108	98	{4-[MeO-(CH ₂) ₂ -O-1-Pip]-	¹³ CMe
109	98		¹³ CMe
110	98	{4-[MeO-(CH ₂) ₃ -4-MeO-1-Pip]-	¹³ CMe
111	82		¹³ CMe
112	98	(4-MeO-4-Me-1-Pip)-	¹³ CMe
113	233	(4-Me-1-Pipa)-	¹³ C ₆ H ₅
114	233	4-Mor	
115	82	4-Mor	¹³ C ₂ H ₅ O
116	82	MeO-CH ₂ -N(Me)-	¹³ C ₂ H ₅ O
117	98	[(2R)-2-(MeO-CH ₂)-4-Mor]-	¹³ CMe
118	74		¹³ CMe
119	98		¹³ CMe
120	98	{4-[MeO-(CH ₂) ₂ -4 - (MeO-(CH ₂)-1-Pip)-}	¹³ CMe
121	98	[4-(1-Me-1H-5-Pyr)-1-Pip]-	¹³ CMe

122	98	[3-(MeO-CH ₂)-4-Mor]-	""Me
123	98	[4,4-(MeO-CH ₂) ₂ -1-Pip]-	""Me
124	98	(4-Et-4-Me-1-Pip)-	""Me
125	98	[(2R)-2-(MeO-CH ₂)-4-Mor]-	""CH ₂ OMe
126	98		""Me
127	98		""CH ₂ OMe
128	98	[4-(1-Me-1 H-5-Pyr)-1-Pip]-	""CH ₂ OMe
129	98		""CH ₂ OMe
130	82		""Me
131	82	[4,4-(F) ₂ -1-Pip]-	""Me
132	98	(4-Et-4-MeO-1-Pip)-	""Me
133	98	[(2S)-2-(MeO-CH ₂)-4-Mor]-	""CH ₂ OMe
134	98		""CH ₂ OMe
135	98		""CH ₂ OMe
136	98	[(3S,5S)-3,5-(Me) ₂ -4-Mor]-	""CH ₂ OMe
137	98	[2,2-(Me) ₂ -4-Mor]-	""Me
138	98	[2,2-(MeO-CH ₂) ₂ -4-Mor]-	""Me
139	98	(4-CF ₃ -1-Pip)-	""Me
140	82		""CH ₂ OMe
141	98		""Me
142	98		""Me
143	98		""Me
144	98		""CH ₂ OMe
145	98	CF ₃ -CH ₂ -N(Me) -	""Me
146	98		""Me
147	98	{(2R)-2-[(1-Pip)-CH ₂]-1-Pip}-	""CH ₂ OMe

148	98	{(2S)-2-[(1-Pip)-CH ₂]-1-Pip}-	""CH ₂ OMe
149	98	[(2R)-2-(MeO-CH ₂)-1-Pip]-	""CH ₂ OMe
150	98	[(2S)-2-(MeO-CH ₂)-1-Pip]-	""CH ₂ OMe
151	98		""CH ₂ OMe
152	98		""CH ₂ OMe
153	98		""Me
154	98	[3-(MeO-CH ₂)-1-Pip]-	""CH ₂ OMe
155	82		""CH ₂ OMe
156	98		""CH ₂ OMe
157	98		""CH ₂ OMe
158	98		""CH ₂ OMe
159	98		""CH ₂ OMe
160	98	[4-(4-Py)-1-Pip]-	""CH ₂ OMe
161	98	[4-(3-Py)-1-Pip]-	""CH ₂ OMe
162	98		""CH ₂ OMe
163	98	[4-MeO-4-(1-Me-1-2-lmi)-1-Pip]-	""CH ₂ OMe
164	98		""CH ₂ OMe
165	98	(Me) ₂ N-	""Me
166	98	[4-MeO-4-(1-Me-1H-2-lm i)-1-Pip]-	""Me
167	98		""Me

168	98		""Me
169	98		""Me
170	98	NH ₂ C(O)-CH ₂ -N(Me)-	""Me
171	98		""Me
172	98		""Me
173	98		""Me
174	98	MeO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-	""Me
175	98	(MeO-CH ₂) ₂ CH-N(Me)-	""Me
176	82	[4-(CH ₂ =CH-CH ₂)-1-Pipa]-	""Me
177	82	 mezcla de epímeros	""Me
178	82	MeO-(CH ₂) ₃ -N(Et)-	""Me
179	82		""Me
180	98	[4-(1-Me-1 H-2-Imi)-1-Pip]-	""Me
181	82		""Me
182	82		""Me
183	98	 mezcla de epímeros	""Me
184	98	[(2S)-2-(MeO-CH ₂)-1-Pip]-	""Me
185	98	{(2S)-2-[(1-Pip)-CH ₂]-1-Pip}-	""Me
186	98		""Me

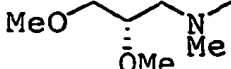
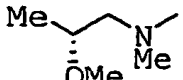
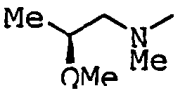
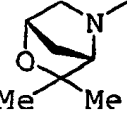
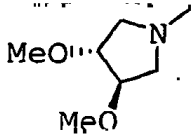
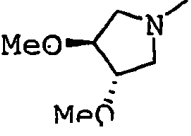
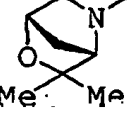
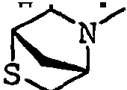
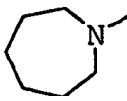

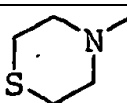
187	98		""Me
188	82	{4-[1-Pip-(CH ₂) ₂]-1-Pipa}-	""Me
189	82	(Et) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N(Me)- }	""Me
190	82	{4-[(Me) ₂ N-(CH ₂) ₂]-1-Pipa	""Me
191	82	(4- ¹ Pr-1-Pipa)-	""Me
192	82	4-(1-Me-4-Pip)-1-Pipa]-	""Me
193	82	(Me) ₂ N-(CH ₂) ₃ -N (Me)-	""Me
194	82	{4-[EtO-(CH ₂) ₂]-1-Pipa}-	""Me
195	82	{4-[(Me) ₂ N-(CH ₂) ₃]-1-Pipa}-	""Me
196	98		""Me
197	98		""Me
198	98		""Me
199	98		""Me
200	98		""Me
201	98		""CH ₂ OMe
202	98		""CH ₂ OMe

Tabla 4

Ej.	Syn	A	R
204	-	OH	""Me
205-A	-	OMe	""Me
206	43	(Et) ₂ N-	""Me
207	-	¹ PrO-C(O)-N(Et)-	""Me
208	207	¹ Pr-C(O)-N(Et)-	""Me
209	207	4-Mor-C(O)-N(Et)-	""Me
210	-	(Me) ₂ N-C(O)-N(Et) -	""Me
211	207	4-Mor-C(O)-NH-	""Me
212	43	4-Mor-	""Me
213	43	1-Pip-	""Me
214	43	(4-Py-CH ₂)-N(Me)-	""Me
215	43	(ⁿ Pr) ₂ N-	""Me
216	43		""Me
217	43	MeO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-	""Me
218	43		""Me
219	43	[(2R)-2-(MeO-CH ₂)-4-Mor]-	""Me
220	43	[(2S)-2-(MeO-CH ₂)-4-Mor]-	""Me
221	43	[2,2-(MeO-CH ₂) ₂ -4-Mor]-	""Me
222	43	[2,2-(Me) ₂ -4-Mor]-	""Me
223	43		""Me

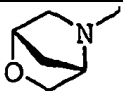
224	43		""Me
225	43	[(3S)-3-(MeO-CH ₂)-4-Mor]-	""Me
226	43	[(3R)-3-(MeO-CH ₂)-4-Mor]-	""Me
227	43	[(2R)-2-(MeO-CH ₂)-4-Mor]-	""CH ₂ OMe
228	43	[2,2-(MeO-CH ₂) ₂ -4-Mor]-	""CH ₂ OMe
230	228	4-Mor-	""CH ₂ OMe
231	43	[(3R)-3-(MeO-CH ₂)-4-Mor]-	""CH ₂ OMe

Tabla 5

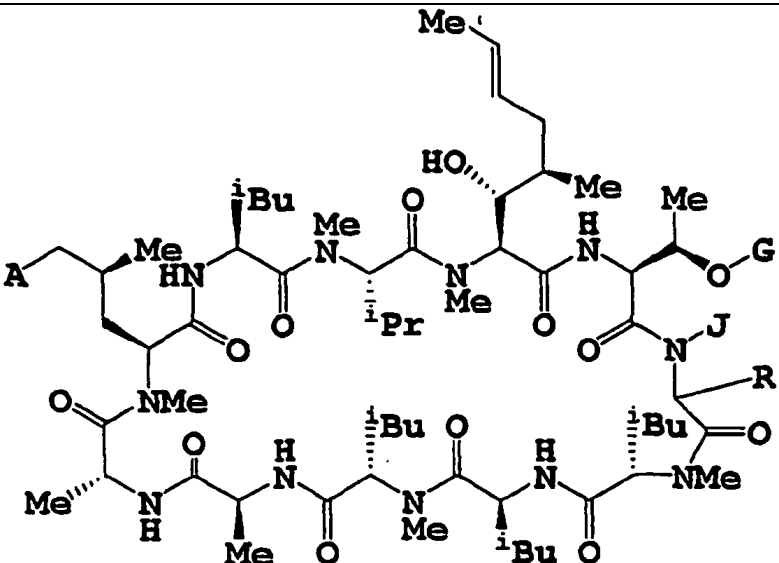
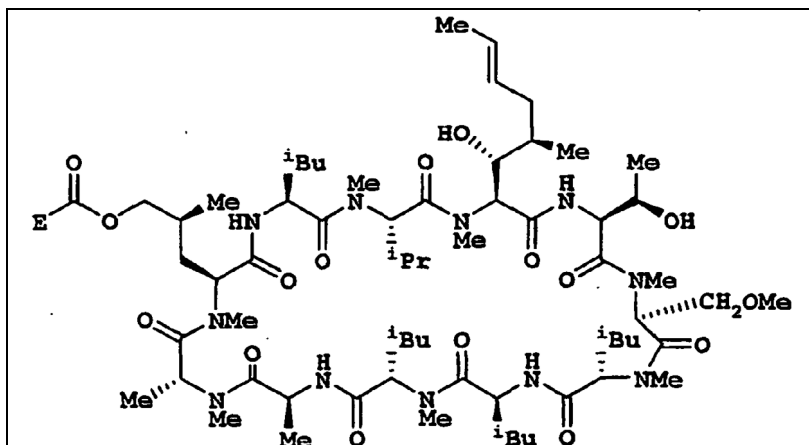
					
Ej.	Syn	A	G	J	R
232	204	(4-Me-1-Pipa)-C(O)-O-	H	Et	""Me
233	-	4-Mor-C(O)-O-	H	Et	""Me
205-8	-	MeO-	Me	mE	""Me

Tabla 6




Ej.	Syn	E
234	98	
235	98	[(2R)-2-(MeO-CH ₂)-4-Mor]-

Tabla 7

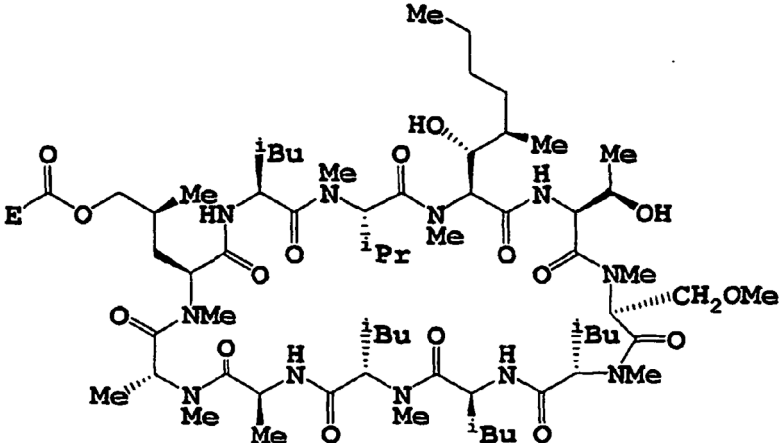

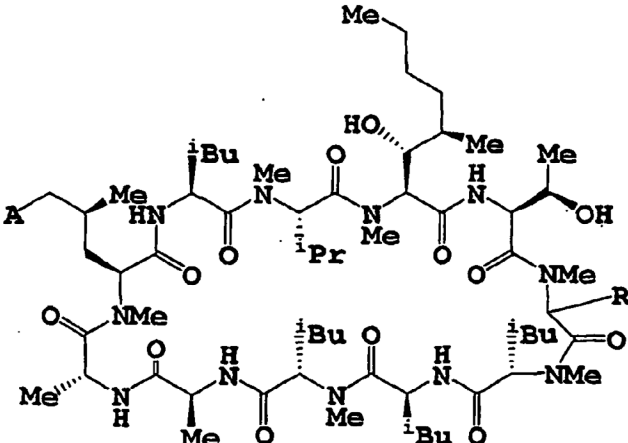
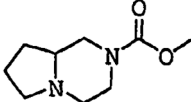
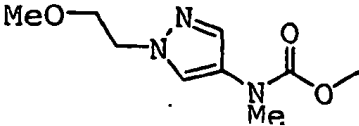
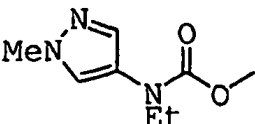
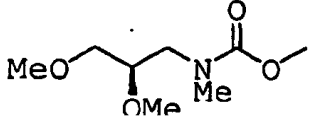
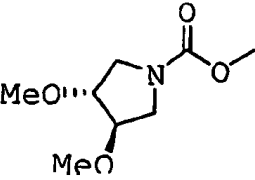
		
Ej.	Syn	E
236	259	
237	259	[(2R)-2-(MeO-CH ₂)-4-Mor]-

Tabla 8

			
Ej.	Syn	A	R
61	54	(3-MeO-Ph)-C(O)-N H-	-H
102	-	4-Mor-C(O)-O-	""Me
203	259	[(2R)-2-(MeO-CH ₂)-4-Mor]-C(O)-O-	""CH ₂ OMe
229	259	[2,2-(MeO-CH ₂) ₂ -4-Mor]-	""CH ₂ OMe
238	-	MeO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-C(O)-O-	-H

239	238	(4-Me-1-Pipa)-C(O)-O-	-H
240	238	{4-[4-Mor-C(O)-CH ₂]-1-Pipa}-C(O)-O-	-H
241	54	[4-(Me) ₂ N-Ph]-C(O)-NH-	-H
242	238	[(4-Mor)-1-Pipa]-C(O)-O-	-H
243	238	Et-N(Me)-C(O)-O-	-H
244	238		-H
245	238		-H
246	238		-H
247	238	[(2R,6R)-2,4,6-(Me) ₂ -1-Pipa]-C(O)-O-	-H
248	238	(4-Py)-N(Me)-C(O)-O-	-H
249	238	(2-Py)-N(Me)-C(O)-O-	-H
250	238	(1-Me-4-Pyr)-CH ₂ N(Me)-C(O)-O-	-H
251	238	Ph-N(Me)-C(O)-O-	-H
252	259	(4-Me-1-Pipa)-C(O)-O-	¹³ CMe
253	259	4-Mor-C(O)-O-	¹³ CH ₂ OMe
254	259	MeO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-C(O)-O-	¹³ CH ₂ OMe
255	259	4-Mor-C(O)-O-	¹³ nPr
256	259	(4-Me-1-Pipa)-C(O)-O-	¹³ nPr
257	259		¹³ CMe
258	259		¹³ CMe
259	-	[(2R)-2-(MeO-CH ₂)-4-Mor]-	¹³ CH ₂ OMe
260	259	[(2R)-2-(MeO-CH ₂)-4-Mor]-	¹³ CMe
261	259	[2,2-(MeO-CH ₂) ₂ -4-Mor]-	¹³ CMe
262	259	4-Mor-	¹³ CMe
263	259	4-Mor-	¹³ CMe
264	259	4-Mor-	¹³ CH ₂ OMe
265	259	[(3R)-3-(MeO-CH ₂)-4-Mor]-	¹³ CH ₂ OMe

*El Ej. 263 es una sal HCl.

ES 2 396 170 T3

Tabla 9

Ej.	Datos
1	<p>RMN: 0,70 - 5,90 (113H, m), 6,82 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,02 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 9,04 (1 H, d, J = 9,1 Hz). (para un confórmelo mayoritario)</p> <p>EM: 1346,74</p>
2	EM: 1347,79
3	EM: 1389,60
4	EM: 1403,60
5	EM: 1367,63
6	EM: 1422,69
7	<p>RMN: 0,70 - 5,90 (115H, m), 6,82 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 9,00 (1 H, d, J = 9,6 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1348,78</p>
8	<p>RMN: 0,70 - 5,90 (116H, m), 6,83 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,87 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 8,86 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1361,00</p>
9	EM: 1359,56
10	EM: 1394,98
11	EM: 1375,82
12	<p>RMN: 0,70 - 5,90 (113H, m), 6,82 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 8,99 (1 H, d, J = 8,8 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1319,51</p>
13	EM: 1475,73
14	ESI (M+H ₂ O) ⁺ : 1455,59
15	EM: 1473,64
16	ESI (M+H ₂ O) ⁺ : 1392

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
17	EM: 1396,61
18	EM: 1383,58
19	EM: 1400,42
20	ESI (M+H ₂ O) ⁺ : 1463,12
21	RMN: 0,60 - 5,90 (113H, m), 6,83 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 8,90 (1 H, d, J = 9,3 Hz). (para un confórmero mayoritario) EM: 1346,11
22	EM: 1431,78
23	EM: 1386,95
24	EM: 1375,95
25	EM: 1375,95
26	EM: 1396,90
27	EM: 1402,88
28	EM: 1376,82
29	ESI (M+Na) ⁺ : 1408,0
30	EM: 1375,82
31	ESI (M+Na) ⁺ : 1437,8
32	EM: 1388,61
33	EM: 1374,66
34	EM: 1388,67
35	EM: 1388,53
36	EM: 1492,9
37	EM: 1368,37
38	EM: 1368,91
39	EM: 1368,45
40	EM: 1385,51

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
41	EM: 1367,42
42	EM: 1374,50
43	<p>RMN: 0,50 - 2,60 (67H, m), 2,91 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,22 (3H, s), 2,70 - 5,90 (28H, m), 6,82 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,93 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 7,66 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 9,07 (1 H, d, J = 9,1 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1303,95</p>
44	<p>RMN: 0,70 - 2,45 (69H, m), 2,60 - 5,85 (18H, m), 2,73 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,44 (3H, s), 6,79 (1H, d, J = 7:5 Hz), 6,83 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,18 - 7,32 (5H, m), 7,68 (1 H, d, J - 9,1 Hz), 8,67 (1 H, d, J = 9,6 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1326,59, ESI (M+H₂O)⁺: 1343,60</p>
45	<p>RMN: 0,75 - 2,70 (69H, m), 2,75 - 5,80 (18H, m), 2,95 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,17 (3H, s), 6,72 - 7,08 (6H, m), 7,69 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,74 (1 H, d, J = 9,3 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1346,57</p>
46	<p>RMN: 0,70 - 2,60 (69H, m), 2,60 - 5,85 (20H, m), 2,91 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,16 (3H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,31 - 7,34 (5H, m), 7,66 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 8,83 (1 H, d, J = 9,1 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1323,59</p>
47	<p>RMN: 0,70 - 2,80 (69H, m), 2,80 - 5,85 (18H, m), 2,91 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,17 (3H, s), 6,82 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,04 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,0 Hz), 9,08 (1H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1358,88</p>
48	<p>RMN: 0,70 - 2,80 (69H, m), 2,80 - 5,85 (18H, m), 2,91 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,16 (3H, s), 6,82 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,03 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,61 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,41 (1 H, s), 9,07 (1 H, d, J = 9,1 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1334,88</p>
49	<p>RMN: 0,70 - 2,80 (69H, m), 2,80 - 5,80 (18H, m), 2,94 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,44 (3H, s), 6,80 - 8,00 (6H, m), 8,66 (1 H, d, J = 9,1 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p>

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
	EM: 1354,95
50	RMN: 0,70 - 2,45 (69H, m), 2,60 - 5,80 (20H, m), 2,73 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,67 (3H, s), 6,60 - 8,60 (10H, m). (para un confórmero mayoritario) EM: 1340,79
51	RMN: 0,70 - 2,45 (69H, m), 2,80 - 5,90 (26H, m), 2,91 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,17 (3H, s), 6,82 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,93 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,66 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 9,01 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario) EM: 1364,25
52	EM: 1376,23
53	EM: 1365,20
54	RMN: 0,70 - 2,45 (69H, m), 2,60 - 5,80 (18H, m), 2,92 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,55 - 8,30 (3H, m), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,02 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,94 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario)
	EM: 1367,09
55	EM: 1367,02
56	EM: 1380,12
57	EM: 1439,16
58	EM: 1370,14
59	EM: 1397,13
60	EM: 1489,00
61	RMN: 0,70 - 2,45 (73H, m), 2,70 - 5,80 (16H, m), 2,92 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,70 - 8,20 (9H, m), 9,20 (1 H, d, J = 9,3 Hz). (para un confórmero mayoritario) EM: 1369,23
62	EM: 1422,39
63	EM: 1338,85

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
64	RMN de ^1H (piridina- d_5 , δ): 0,50 - 2,90 (67H, m), 2,99 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,65 (3H, s), 4,24 (3H, s), 3. 00 - 7,00 (19H, m), 7,62 (1 H, d, J = 6,9 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 6,7 Hz), 7,91 (1 H, d, J = 9,3 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,53 (1 H, d, J = 9,4 Hz), 9,66 (1 H, d, J = 6,0 Hz). (para un confórmero mayoritario) EM: 1248,45
65	RMN: 0,50 - 2,60 (67H, m), 2,91 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,16 (3H, s), 2,70 - 6,00 (32H, m), 6,82 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,95 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario) EM: 1391,20
66	RMN: 0,50 - 2,80 (67H, m), 2,91 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,17 (3H, s), 2,90 - 5,90 (32H, m), 6,83 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 8,98 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario) EM: 1347,16
67	RMN: 0,70 - 2,50 (67H, m), 2,70 - 5,88 (30H, m), 2,92 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,36 (3H, s), 6,83 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,66 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,88 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario) EM: 1391,80
68	EM: 1344,46
69	EM: 1301,68
70	EM: 1337,69
71	EM: 1305,72
72	EM: 1349,78
73	EM: 1374,84
74	EM: 1363,79
75	EM: 1382,76
76	RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,72 - 1,07 (1 OH, m), 0,80 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,86 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,95 (3, d, J = 6,5 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,33 (3H,d, J = 7,0 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,45 - 2,48 (23H, m), 1,65 (3H, d, J = 5,7 Hz), 2,91 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,09 (3H,

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
	<p>s), 3,16 (3H, s), 3,39 - 3,50 (4H, m), 3,56 - 3,80 (4H, m), 3,84 - 4,00 (2H, m), 4,08 - 4,32 (2H, m), 4,52 (1H, dd, J = 8,9 and 7,1 Hz), 4,70 (1 H, t, J = 7,1 Hz), 4,76 - 5,62 (7H, m), 5,06 (1 H, dd, J = 10,0 and 5,1 Hz), 5,15 (2H, dd, J = 11,2 y 4,3 Hz), 5,67 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 6,77 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,84 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 6,96 - 7,04 (1 H, m), 7,66 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,76 (1 H, d, J = 9,4 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1346,74</p>
77	EM: 1385,81
78	EM: 1432,85
79	ESI (M+H ₂ O) ⁺ : 1436,83
80	EM: 1390,84
81	EM: 1377,81
82	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J =6,8 Hz), 0,80 (6H, s, J =6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J =6,4 Hz), 0,88 - 1,05 (26H, m), 1,11 (6H, t, J =7,5 Hz), 1,20 - 2,60 (27H, m), 2,90 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,45 (4H, de tipo t), 3,64 (4H, de tipo t), 3,85 - 4,00 (2H, m), 4,05 - 4,40 (2H, m), 4,52 (1 H, de tipo t, J =7,0 Hz), 4,69 (1 H, de tipo t, J =7,0 Hz), 4,70 - 4,90 (2H, m), 4,90 - 5,05 (4H, m), 5,15 (1 H, dd, J =10,0,5,3 Hz), 5,20 - 5,60 (3H, m), 5,65 (1 H, d, J =3,1 Hz), 6,76 (1 H, d, J =8,5 Hz), 6,89 (1 H, d, J =7,3 Hz), 7,00 (1 H, d, J =8,8 Hz), 7,65 (1 H, d; J =8,8 Hz), 9,04 (1 H, d, J =9,3 Hz), (para un confórmero mayoritario)</p> <p>ESI (M+H₂O)⁺: 1408,35</p>
83	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (6H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,88 (3H, d, J = 6,4 Hz), O. 89 - 1,05 (26H, m), 1,11 (6H, t, J = 7,7 Hz), 1,20 - 2,50 (31 H, m), 2,90 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,40 - 3,54 (4H, m), 3,54 - 3,70 (2H, m), 3,75 (1 H, t, J = 9,0 Hz), 3,92 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,10 - 4,30 (2H, m), 4,52 (1 H, de tipo t, J = 8,5 Hz), 4,69 (1 H, de tipo t, J = 7,5 Hz), 4,76 - 4,85 (1 H, m), 4,86 (1 H, d, J = 7,2 Hz), 4,90 - 5,10 (4H, m), 5,16 (1 H, dd, J = 10,0,5,3 Hz), 5,20 - 5,60 (3H, m), 5,65 (1 H, d, J = 3,1 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 9,07 (1 H, d, J = 9,8 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1404,35</p>
84	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (6H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,88 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,89 - 1,05 (26H, m), 1,11 (6H, t, J = 7,7 Hz), 1,20 - 2,70 (26H, m), 2,90 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,06 (6H, s), 3,17 (3H, s), 3,20 - 3,60 (1 OH, m), 3,76 (1 H, t, J = 9,2 Hz), 3,91 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,10 - 4,30 (2H, m), 4,52 (1 H, de tipo t, J = 7,0 Hz), 4,69 (1 H, de tipo t, J = 7,0 Hz), 4,70 - 4,90 (2H, m), 4,90 - 5,05 (4H, m), 5,16 (1H, dd, J = 10,0, 5,3 Hz), 5,20 - 5,60 (3H, m), 5,65 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 9,19 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p>

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
	EM: 1393,35
85	EM: 1349,34
86	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,75 - 1,15 (13H, m), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,95 (6H, d, J = 8,0 Hz), 0,99 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,03 (3H, d, J = 7,6 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,17 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 - 1,64 (10H, m), 1,66 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,69 - 2,57 (13H, m), 2,91 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,44 - 4,05 (8H, m), 4,17 - 4,31 (2H, m), 4,52 (1 H, dd, J = 8,9 and 7,0 Hz), 4,70 (1 H, t, J = 7,1 Hz), 4,74 - 5,03 (4H, m), 5,06 (1H, dd, J = 10,2 y 5,2 Hz), 5,15 (1H, dd, J = 11,2 y 4,0 Hz), 5,31 - 5,61 (2H, m), 5,37 (2H, d, J = 10,2 Hz), 5,67 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 6,76 (1 H, J = 8,3 Hz), 6,86 (1 H, d, J = 7,6H), 6,99 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,66 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,87 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1389,42</p>
87	EM: 1407,43
88	EM: 1418,44
89	EM: 1418,46
90	EM: 1375,37
91	EM: 1388,37
92	EM: 1377,39
93	EM: 1333,36
94	EM: 1387,41
95	EM: 1400,33
96	EM: 1402,47
97	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,72 - 1,37 (1 OH, m), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,95 (6H, d, J = 6,5 Hz), 0,99 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,03 (3H, d, J = 8,3 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,33 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,52 - 2,51 (22H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,6 Hz), 2,24 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,07 (3H,s), 3,17 (3H, s), 3,67 - 4,01 (6H, m), 4,05 - 4,32 (2H, m), 4,52 (1H, dd, J = 8,8 y 7,0 Hz), 4,70 (1 H, t, J = 7,1 Hz), 4,74 - 5,02 (4H, m), 5,06 (1 H, dd, J = 10,2 and 5,3 Hz), 5,15 (1 H, dd,</p>

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
	<p>J = 11,3 y 4,1 Hz), 5,22 - 5,58 (2H, m), 5,36 (2, d, J = 10,2 Hz), 5,67 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 9,11 (1 H, d, J = 8,9 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1402,43</p>
98	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,73 - 1,07 (10H, m), 0,81 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,96 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,99 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,31 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,52 - 1,64 (4H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,70 - 2,48 (13H, m), 2,90 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,50 - 3,60 (2H, m), 3,67 - 4,04 (6H, m), 4,16 - 4,33 (2H, m), 4,52 (1 H, dd, J = 9,0 y 6,9 Hz), 4,70 (1 H, t, J = 7,1 Hz), 4,77 - 5,02 (4H, m), 5,06 (1 H, dd, J = 10,0 y 5,2 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,3 y 4,0 Hz), 5,31 - 5,59 (2H, m), 5,36 (2H, d, J = 10,2), 5,67 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 9,14 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1389,45</p>
99	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,73 - 1,07 (10H, m), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,96 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,03 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,31 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,50 - 1,64 (4H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,69 - 2,49 (13H, m), 2,90 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,40 - 3,52 (2H, m), 3,62 - 3,98 (6H, m), 4,10 - 4,32 (2H, m), 4,52 (1 H, dd, J = 8,8 y 7,0 Hz), 4,70 (1 H, t, J = 7,1 Hz), 4,73 - 5,02 (4H, m), 5,06 (1 H, dd, J = 10,0 y 5,3 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,3 y 4,0 Hz), 5,30 - 5,59 (2H, m), 5,36 (2H, d, J = 10,1 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,91 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,12 (1H, d, J = 8,5 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1389,43</p>
100	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,73 - 1,07 (12H, m), 0,81 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,82 (3H, d, J = 3 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,30 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,37 (3H, d, 7,4 Hz), 1,50 - 1,64 (4H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,69 - 2,47 (20H, m), 2,90 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,06 (6H, s), 3,17 (3H, s), 3,41 - 3,52 (2H, m), 3,78 - 3,89 (4H, m), 3,94 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,17 - 4,31 (2H, m), 4,52 (1H, dd, J = 8,9 y 6,9 Hz), 4,69 (1H, t, J = 7,2 Hz), 4,76 - 5,02 (5H, m), 5,06 (1 H, dd, J = 10,0 y 5,2 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,2 y 4,0 Hz), 5,35 (2H, d, J = 10,5 Hz), 5,38 - 5,54 (1 H, m), 5,67 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 7,0 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,69 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 9,15 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1389,47</p>
101	<p>EM: 1402,50</p>

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
102	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,79 - 1,07 (14H, m), 0,80 (3H, d, 6,4 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,90 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,11 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,48 - 2,49 (26H, m), 2,91 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,42 - 3,48 (4H, m), 3,59 - 3,74 (4H, m), 3,90 - 3,99 (2H, m), 4,18 - 4,29 (2H, m), 4,52 (1 H, dd, J = 8,8 y 7,1 Hz), 4,69 (1H, t, J = 7,1 Hz), 4,77 - 5,02 (6H, m), 5,05 (1H, dd, J = 10,3 y 5,2 Hz), 5,16 (1H, dd, J = 11,3 and 4,2 Hz), 5,35 (2H, d J = 10,3), 5,69 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 6,77 (1 H, J = 8,2 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,62 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 9,23 (1 H, d, 9,0 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1363,34</p>
103	EM: 1400,78
104	EM: 1409,72
105	EM: 1445,63
106	EM: 1375,75
107	EM: 1389,49
108	EM: 1433,93
109	EM: 1415,79
110	EM: 1461,61
111	EM: 1417,99
112	EM: 1403,81
113	EM: 1449,7
114	EM: 1404,7
115	EM: 1421,68
116	EM: 1423,71
117	ESI (M+H ₂ O) ⁺ : 1421,70
118	EM: 1437,67
119	ESI (M+H ₂ O) ⁺ : 1431,66
120	EM: 1460,66
121	EM: 1438,45
122	EM: 1404,46

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
123	EM: 1447,61
124	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz) 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,85 - 1,04 (26H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,16 (3H, s), 1,17 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,26 - 2,14 (24H, m), 2,33 - 2,49 (4H, m), 2,90 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,05 (6H, s), 3,07 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,37 (2H, q, J = 13,9, 6,9 Hz), 3,72 - 3,91 (6H, m), 4,20 - 4,29 (2H, m), 4,53 (1 H, dd, J = 8,8, 6,9 Hz), 4,69 (1 H, de tipo t, J = 7,1 Hz), 4,78 - 5,01 (3H, m), 5,06 (1 H, dd, J = 10,2, 5,2 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,4,4,1 Hz), 5,33 - 5,54 (3H, m), 5,67 (1 H, d, J = 3,1 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 9,06 (1 H, d, J = 8,8 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1418,08</p>
125	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,75 (1 H, t, J = 6,4 Hz), 0,80 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,86 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,88 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,93 - 0,97 (3H, m), 0,97 - 1,03 (14H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,12 (3H, d, J = 7,7 Hz), 1,26 (1H, t, J = 7,1 Hz), 1,30 - 1,38 (3H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,50 - 1,63 (3H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,69 - 2,18 (10H, m), 2,22 - 2,44 (3H, m), 2,60 - 2,86 (4H, m), 2,90 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,38 (6H, d, J = 3,2 Hz), 3,40 - 3,46 (1 H, m), 3,50 - 3,63 (3H, m), 3,76 (1 H, t, J = 9,5 Hz), 3,85 - 3,98 (6H, m), 4,12 (1H, q, J = 7,2 Hz), 4,21 (1H, dd, J = 2,2, 6,5 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 3,1,10,4 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 7,0, 8,8 Hz), 4,69 (1 H, t, J = 7,1 Hz), 4,74 - 4,83 (1 H, m), 4,83 - 4,89 (1 H, m), 4,91 - 5,03 (4H, m), 5,08 (1 H, dd, J = 5,2, 10,1 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 4,0, 11,4 Hz), 5,30 - 5,56 (4H, m), 5,65 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,07 (1H, d, J = 9,4 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1435,92</p>
126	EM: 1373,96
127	EM: 1403,83
128	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,81 (6H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,88 (3H, d, J = 7,3 Hz), 0,90 - 0,97 (9H, m), 0,97 - 1,04 (11H, m), 1,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,12 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,34 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,50 - 1,63 (5H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,5 Hz), 1,70 - 2,10 (20H, m), 2,21 - 2,42 (2H, m), 2,45 (1 H, d, J = 4,7 Hz), 2,69 - 2,79 (1 H, m), 2,90 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,55 (1H, dd, J = 6,8,10,5 Hz), 3,61 - 3,66 (1H, m), 3,76 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,84 (3H, s), 3,90 - 4,00 (2H, m), 4,15 - 4,34 (3H, m), 4,52 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,70 (1H, t, J = 6,9 Hz), 4,73 - 4,89 (2H, m), 4,90 - 5,03 (3H, m), 5,08 (1H, dd, J = 4,8, 9,6 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 4,1, 11,0 Hz), 5,30 (1 H, s), 5,30 - 5,40 (1 H, m), 5,40 - 5,60 (1 H, m), 5,65 (1 H, d, J = 2,8 Hz), 6,00 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 7,2 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 7,39 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 9,17, (1 H, d, J = 9,4 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1471,03</p>

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
129	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,80 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,86 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,88 (3H, d, J = 8,0 Hz), 0,92 (6H, d, J = 6,9 Hz), 0,93 (3H, d, J = 5,4 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,97 - 1,04 (12H, m), 1,10 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,12 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,30 - 1,36 (3H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,50 - 1,63 (3H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,8 Hz), 1,86 - 1,98 (14H, m), 2,45 (1 H, d, J = 4,8 Hz), 2,90 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,05 (6H, s), 3,06 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,55 (1H, dd, J = 6,2, 9,7 Hz), 3,63 (1H, d, J = 1,8 Hz), 3,76 (1H, dd, J = 8,4, 9,5 Hz), 3,81 - 3,92 (3H, m), 4,08 - 4,17 (3H, m), 4,52 (1H, dd, J = 7,0,8,9 Hz), 4,69 (1 H, t, J = 7,3 Hz), 4,86 (1 H, dd, J = 2,2,9,2 Hz), 5,00 (1 H, dd, J = 6,4, 8,2 Hz), 5,08 (1H, dd, J = 5,3,10,2 Hz), 5,15 (1H, dd, J = 4,0,11,4 Hz), 5,30 (1H, s), 5,31 - 5,38 (2H, m), 5,39 - 5,56 (2H, m), 5,65 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 9,17 (1 H, d, J = 9,4 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1392,07</p>
130	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,3 Hz) 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,85 - 1,04 (26H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,54 - 2,13 (18H, m), 2,18 - 2,29 (6H, m), 2,53 - 2,63 (5H, m), 2,90 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,06 (6H, s), 3,19 (3H, s), 3,68 - 3,77 (6H, m), 3,94 (2H, dd, J = 6,4, 2,9 Hz), 4,20 - 4,29 (2H, m), 4,53 (1 H, dd, J = 8,8, 6,9 Hz), 4,69 (1 H, de tipo t, J = 7,1 Hz) 4,78 - 5,01 (3H, m), 5,06 (1 H, dd, J = 10,2, 5,2 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,4,4,1 Hz), 5,33 - 5,54 (3H, m), 5,67 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 9,21 (1 H, d, J = 9,3 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1378,81</p>
131	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8H) 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,85 - 1,04 (26H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,54 - 2,13 (22H, m), 2,10 - 2,16 (4H, m), 2,26 - 2,48 (3H, m), 2,90 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,06 (6H, s), 3,17 (3H, s), 3,52 - 3,63 (6H, m), 3,94 (2H, dd, J = 6,4, 2,9 Hz), 4,20 - 4,29 (2H, m), 4,53 (1 H, dd, J = 8,8, 6,9 Hz), 4,69 (1 H, de tipo t, J = 7,1 Hz), 4,78 - 5,01 (3H, m), 5,06 (1H, dd, J = 10,2, 5,2 Hz), 5,15 (1H, dd, J = 11,4, 4,1 Hz), 5,33 - 5,54 (3H, m), 5,67 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,21 (1H, d, J = 9,3 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1396,01</p>
132	EM: 1418,30
133	EM: 1436,74
134	EM: 1406,86
135	EM: 1406,59
136	EM: 1420,76
137	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz) 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,85 - 1,04 (26H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,21 (6H, s), 1,33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,4 Hz),</p>

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
	<p>1,54 - 2,13 (18H, m), 2,26 - 2,43 (2H, m), 2,47 - 2,62 (5H, m), 2,90 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,06 (6H, s), 3,17 (3H, s), 3,22 - 3,25 (2H, m), 3,37 - 3,42 (3H, m), 3,65 - 3,72 (3H, m), 3,94 (2H, dd, J = 6,4, 2,9 Hz), 4,20 - 4,29 (2H, m), 4,53 (1H, dd, J = 8,8, 6,9 Hz), 4,69 (1H, de tipo t, J = 7,1 Hz), 4,78 - 5,01 (3H, m), 5,06 (1H, dd, J = 10,2, 5,2 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,4, 4,1 Hz), 5,33 - 5,54 (3H, m), 5,67 (1 H, d, J = 3,1 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,92 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,16 (1H, d, J = 9,3 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1390,64</p>
138	EM: 1450,54
139	EM: 1428,46
140	EM: 1408,51
141	EM: 1346,56
142	EM: 1394,60
143	EM: 1373,38
144	EM: 1404,74
145	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz) 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,85 - 1,04 (26H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,33. (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,54 - 2,51 (27H, m), 2,90 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,04 (6H, s), 3,08 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,61 - 3,98 (4H, m), 4,20 - 4,29 (2H, m), 4,53 (1H, dd, J = 8,8, 6,9 Hz), 4,69 (1H, de tipo t, J = 7,1 Hz), 4,78 - 5,01 (3H, m), 5,06 (1H, dd, J = 10,2, 5,2 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,4,4,1 Hz), 5,33 - 5,54 (3H, m), 5,67 (1 H, d, J = 3,1 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,5H), 6,99 (1H, a s), 7,64 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,99 (1 H, d, J = 8,8 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1388,48</p>
146	EM: 1390,41
147	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (6H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,88 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,90 - 0,96 (9H, m), 0,99 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,02 (3H, d, J = 5,8 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,12 (3H, d, J = 7,8 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,38 - 1,62 (4H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,67 - 2,40 (37H, m), 2,90 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,05 (6H, s), 3,07 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,55 (1 H, dd, J = 6,5, 9,7 Hz), 3,62 (1 H, dd, J = 6,1, 11,2 Hz), 3,70 - 3,83 (2H, m), 3,84 - 3,93 (1 H, m), 3,98 (1 H, dd, J = 5,8,10,6 Hz), 4,17 - 4,35 (3H, m), 4,52 (1H, dd, J = 6,9, 9,0 Hz), 4,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,74 - 4,83 (1H, m), 4,86 (1H, dd, J = 2,0,9,4 Hz), 4,90 - 5,04 (2H, m), 5,08 (1H, dd, J = 5,2,10,0 Hz), 5,15 (1H, dd, J = 3,8, 11,5 Hz), 5,30 - 5,38 (3H, m), 5,39 - 5,55 (3H, m), 5,65 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,04 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 9,25 (1 H, d, J = 9,3 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p>

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
148	RMN: 0,70 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (6H, d, J = 6,4 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,88 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,93 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,97 - 1,03 (12H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,12 (3H, d, J = 8,1 Hz), 1,26 (1 H, s), 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,52 - 2,50 (40H, m), 2,90 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,05 (6H, s), 3,07 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,55 (1 H, dd, J = 6,3,9,7 Hz), 3,59 - 3,68 (1 H, m), 3,72 - 3,82 (2H, m), 3,86 - 4,06 (3H, m), 4,17 - 4,32 (3H, m), 4,52 (1 H, dd, J = 6,9, 9,0 Hz), 4,69 (1 H, t, J = 7,1 Hz), 4,74 - 4,82 (1H, m), 4,86 (1H, dd, J = 1,7, 9,0 Hz), 4,89 - 4,98 (1H, m), 5,00 (1H, dd, J = 6,5, 8,0 Hz), 5,08 (1 H, dd, J = 5,1,9,9 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 4,2, 11,8 Hz), 5,28 - 5,56 (4H, m), 5,65 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,05 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 9,24 (1 H, d, J = 9,3 Hz). (para un confórmero mayoritario)
149	EM: 1434,69
150	EM: 1434,71
151	RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,48 - 0,78 (20H, m), 0,81 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,85 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,88 (3H, d, J = 6,9. Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,12 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,17 - 1,50 (17H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,6 Hz), 2,82 - 2,22 (5H, m), 2,90 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,06 (6H, s), 3,17 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,48 - 3,40 (4H, m), 3,55 (1 H, dd, J = 9,6, 6,4 Hz), 3,76 (1 H, dd, J = 9,4, 8,6 Hz), 3,99 - 3,83 (3H, m), 4,21 (1 H, dd, J = 6,4, 2,0 Hz), 4,28 (1 H, dd, J = 10,5,3,1 Hz), 4,52 (1 H, dd, J = 8,8, 7,0 Hz), 4,69 (1 H, de tipo t, J = 7,0 Hz), 4,83 - 4,74 (1H, m), 4,86 (1H, dd, J = 9,2, 2,0 Hz), 5,04 - 4,91 (2H, m), 5,08 (1H, dd, J = 10,1, 5,2 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,5, 4,0 Hz), 5,55 - 5,28 (4H, m), 5,65 (1 H, d, J = 3,1 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 7,2 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,66 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 9,19 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario) EM: 1406,56
152	RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,78 - 1,48 (20H, m), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,89 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,12 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,50 - 2,17 (17H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,5 Hz), 2,22 - 2,82 (5H, m), 2,90 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,06 (6H, s), 3,16 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,40 - 3,48 (4H, m), 3,55 (1H, dd, J = 9,6, 6,4 Hz), 3,76 (1H, dd, J = 9,5, 8,6 Hz), 3,83 - 3,99 (3H, m), 4,22 (1H, dd, J = 6,4, 2,1 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 10,5, 3,2 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 8,8, 7,0 Hz), 4,70 (1H, de tipo t, J = 7,2 Hz), 4,74 - 4,83 (1H, m), 4,86 (1H, dd, J = 9,4, 2,2 Hz), 4,91 - 5,04 (2H, m), 5,08 (1H, dd, J = 10,1, 5,2 Hz), 5,15 (1H, dd, J = 11,5, 4,1 Hz), 5,28 - 5,55 (4H, m), 5,65 (1 H d, J = 3,2 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 7,2 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,66 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 9,17 (1 H, d, J = 9,3 Hz) (para un confórmero mayoritario). EM: 1406,50
153	EM: 1390,24
154	EM: 1434,22
155	EM: 1462,29
156	EM: 1376,22

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
157	EM: 1420,56
158	EM: 1420,28
159	EM: 1464,97
160	EM: 1466,96
161	EM: 1467,10
162	EM: 1469,80
163	EM: 1499,94
164	EM: 1406,02
165	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,84 - 1,07 (11 H, m), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,5 Hz),</p> <p>0,95 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,37 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,48 - 1,69 (9H, m), 1,69 - 2,16 (9H, m), 2,22 - 2,72 (9H, m), 2,90 (6H, s), 2,91 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,84 - 3,95, (2H, m), 4,21 (1H, dd, J = 6,4,2,1 Hz), 4,27 (1 H, dd, J = 10,6, 3,4 Hz), 4,53 (1 H, dd, J = 8,8, 6,9 Hz), 4,70 (1 H, de tipo t, J = 7,1 Hz), 4,76 - 5,02 (3H, m), 5,07 (1 H, dd, J = 10,2, 5,2 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,3,4,1 Hz), 5,33 - 5,51 (3H, m), 5,66 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,87 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,64 (1 H d, J = 9,0 Hz), 8,93 (1H, br s). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1320,14</p>
166	EM: 1470,10
167	EM: 1362,39
168	EM: 1362,39
169	EM: 1390,37
170	EM: 1363,40
171	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,78 - 2,14 (34H, m), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,91 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,95 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,66 (3H, d, J = 5,5 Hz), 2,24 - 2,48 (3H, m), 2,91 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,36 - 3,56 (5H, m), 3,80 - 3,98 (3H, m), 4,21 (1 H, dd, J = 6,4, 2,1 Hz), 4,28 (1 H, dd, J = 10,3, 3,2 Hz), 4,53 (1H, dd, J = 8,9, 7,0 Hz), 4,70 (1H, t, J = 6,9 Hz), 4,76 - 5,02 (4H, m), 5,07 (1H, dd, J = 10,1, 5,1 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,2, 4,0 Hz), 5,28 - 5,58 (4H, m), 5,67 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,86 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 9,6 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,93 (1 H, d, J = 9. 6 Hz) . (para un confórmero mayoritario)</p>

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
	EM: 1393,05
172	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,78 - 2,14 (34H, m), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,95 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,66 (3H, d, J = 5,4 Hz), 2,24 - 2,48 (3H, m), 2,91 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,36 - 3,56 (5H, m), 3,80 - 3,98 (3H, m), 4,17 - 4,24 (1 H, m), 4,28 (1 H, dd, J = 10,8, 3,3 Hz), 4,48 - 4,57 (1 H, m), 4,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,76 - 5,02 (4H, m)', 5,07 (1H, dd, J = 10,1, 5,1 Hz), 5,15 (1H, dd, J = 11,4, 4,2 Hz), 5,28 - 5,58 (4H, m), 5,67 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,95 (1 H, d, J = 9,4 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1376,09</p>
173	EM: 1376,25
174	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,84 - 1,07 (11H, m), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,95 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,37 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,48 - 1,69 (9H, m), 1,69 - 2,16 (11 H, m), 2,22 - 2,72 (7H, m), 2,89 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,26 - 3,50 (6H, m), 3,31 (3H, s), 3,84 - 3,95 (2H, m), 4,21 (1 H, dd, J = 6,4, 2,1 Hz), 4,27 (1 H, dd, J = 10,6, 3,4 Hz), 4,53 (1 H, dd, J = 8,8, 6,9 Hz), 4,70 (1 H, de tipo t, J = 7,1 Hz), 4,76 - 5,02 (3H, m), 5,07 (1 H, dd, J = 10,2, 5,2 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,3,4,1 Hz), 5,33 - 5,51 (3H, m), 5,66 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 9,06 (1 H, d, J = 8,8 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1378,86.</p>
175	EM: 1408,11
176	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,78 - 2,54 (37H, m), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,92 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,95 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,12 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,66 (3H, d, J = 5,5 Hz), 2,86 - 3,24 (3H, m), 2,90 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,40 - 3,60 (4H, m), 3,67 - 3,74 (1H, m), 3,87 - 3,98 (3H, m), 4,16 - 4,34 (2H, m), 4,52 (1H, dd, J = 8,8, 6,9 Hz), 4,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,76 - 5,02 (4H, m), 5,06 (1 H, dd, J = 10,1, 5,2 Hz), 5,11 - 5,28 (3H, m), 5,29 - 5,57 (9H, m), 5,67 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 5,78 - 5,94 (1 H, m), 6,76 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,62 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 9,15 (1 H, d, J = 9,3 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1399,92</p>
177	EM: 1443,90
178	EM: 1378,16

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
179	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,84 - 1,07 (11 H, m), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,95 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,37 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,48 - 1,69 (9H, m), 1,69 - 2,16 (9H, m), 2,22 - 2,72 (9H, m), 2,91 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,07 (6H, s), 3,17 (3H, s), 3,60 (8H, s), 3,84 - 3,95 (2H, m), 4,21 (1 H, dd, J = 6,4, 2,1 Hz), 4,27 (1 H, dd, J = 10,6, 3,4 Hz), 4,53 (1 H, dd, J = 8,8, 6,9 Hz), 4,70 (1 H, de tipo t, J = 7,1 Hz) 4,76 - 5,02 (3H, m), 5,07 (1 H, dd, J = 10,2, 5,2 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,3,4,1 Hz), 5,33 - 5,51 (3H, m), 5,66 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,93 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 7,62 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,89 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 9,16 (1 H, d, J = 9,1 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1439,34</p>
180	EM: 1440,17
181	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (3H d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,84 - 1,07 (11 H, m), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,95 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,37 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,48 - 1,69 (9H, m), 1,69 - 2,16 (9H, m), 2,22 - 2,72 (9H, m), 2,30 (6H, s), 2,91 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,52 (4H, br s), 3,82 (4H, br s), 3,84 - 3,95 (2H, m), 4,21 (1 H, dd, J = 6,4, 2,1 Hz) 4,27 (1 H, dd, J = 10,6, 3,4 Hz), 4,53 (1 H, dd, J = 8,8, 6,9 Hz), 4,70 (1 H, de tipo t, J = 7,1 Hz) 4,76 - 5,02 (3H, m), 5,07 (1 H, dd, J = 10,2, 5,2 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,3,4,1 Hz), 5,33 - 5,51 (3H, m), 5,66 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,31 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,91 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,63 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 9,13 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1466,98</p>
182	EM: 1346,12
183	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,82 (6H, d, J = 6,5 Hz), 0,84 - 0,92 (12H, m), 0,95 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,97 - 1,01 (9H, m), 1,03 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,13 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,30 - 1,40 (6H, m), 1,50 - 1,63 (3H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,8 Hz), 1,70 - 2,44 (35H, m), 2,90 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,34 - 3,44 (1 H, m), 3,45 - 3,53 (1 H, m), 4,18 - 4,25 (1 H, m), 4,28 (1H, dd, J = 3,3,10,6 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 7,0, 8,8 Hz), 4,70 (1H, t, J = 7,3 Hz), 4,76 - 4,91 (3H, m), 4,91 - 5,01 (1 H, m), 5,07 (1 H, dd, J = 5,2, 10,0 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 4,2, 11,6 Hz), 5,28 - 5,38 (2H, m), 5,38 - 5,58 (2H, m), 5,67 (1 H, d, J = 3,4 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,03 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 9,23 (1 H, d, J = 9,6 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p>
184	EM: 1404,47
185	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,84 - 0,97 (18H, m), 0,97 - 1,01 (9H, m), 1,03 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,25 (3H, s), 1,33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,52 - 2,39 (37H, m), 2,90 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,58 - 3,68 (2H, m), 3,76 - 3,84 (1 H, m), 3,88 - 4,09 (3H, m), 4,18 - 4,32 (3H, m), 4,52 (1 H, dd, J = 6,8, 9,0 Hz), 4,70 (1 H, t, J = 7,2 Hz), 4,89 - 5,00 (3H, m), 5,06 (1 H, dd, J = 5,2, 10,0 Hz),</p>

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
	5,15 (1 H, dd, J = 4,3, 11,5 Hz), 5,32 - 5,42 (1 H, m), 5,42 - 5,54 (1 H, m), 5,67 (1 H, d, J = 3,4 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 6,93 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,04 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,63 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 9,22 (1 H, d, J = 9,5 Hz). (para un confórmero mayoritario)
186	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,79 - 1,05 (10H, m), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,32 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,51 - 1,64 (4H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,69 - 2,16 (10H, m), 2,27 - 2,87 (7H, m), 2,90 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,06 (6H, s), 3,17 (3H, s), 3,24 - 3,60 (6H, m), 3,37 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,91 (2H, d, J = 5,3 Hz), 4,21 (1 H, dd, J = 6,5, 1,9 Hz), 4,28 (1 H, dd, J = 10,4,3,1 Hz), 4,53 (1 H, dd, J = 8,8, 7,0 Hz), 4,70 (1 H, de tipo t, J = 7,1 Hz), 4,75 - 5,04 (4H, m), 5,07 (1H, dd, J = 10,1, 5,2 Hz), 5,15 (1H, dd, J = 11,4, 4,0 Hz), 5,30 - 5,58 (3H, m), 5,36 (2H, d, J = 10,4 Hz), 5,67 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 9,24 (1 H, a - s). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1408,16</p>
187	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,05 - 0,84 (1 OH, m), 0,87 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,95 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,64 - 1,51 (4H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,5 Hz), 2,16 - 1,69 (10H, m), 2,87 - 2,27 (7H, m), 2,90 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,06 (6H, s), 3,17 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,59 - 3,26 (6H, m), 3,98 - 3,84 (2H, m), 4,25 - 4,17 (1 H, m), 4,28 (1 H, dd, J = 10,5, 3,0 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 8,6, 7,1 Hz), 4,70 (1H, de tipo t, J = 7,1 Hz), 5,03 - 4,76 (4H, m), 5,07 (1H, dd, J = 10,1, 5,2 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,4, 4,0 Hz), 5,59 - 5,31 (3H, m), 5,36 (2H, d, J = 10,4 Hz), 5,67 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 9,18 (1H, d, J = 9,3 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1408,16</p>
188	EM: 1471,95
189	EM: 1404,80
190	EM: 1431,86
191	<p>1NMR: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,78 - 1,48 (17H, m), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,95 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,05 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,50 - 2,18 (13H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,6 Hz), 2,24 - 2,78 (10H, m), 2,90 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,42 - 3,54 (4H, m), 3,70 - 3,77 (1 H, m), 3,88 - 3,98 (2H, m), 4,18 - 4,33 (2H, m), 4,48 - 4,57 (1H, m), 4,69 (1H, t, J = 7,1 Hz), 4,76 - 5,04 (4H, m), 5,07 (1H, dd, J = 10,1, 5,3 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,4, 4,0 Hz), 5,30 - 5,56 (4H, m), 5,67 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,03 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 9,29 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p>

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
	EM: 1402,85
192	EM: 1457,92
193	EM: 1390,87
194	EM: 1432,84
195	EM: 1445,95
196	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,90 (3H, d, J = 4,2 Hz), 0,93 (3H, d, J = 4,8 Hz), 0,95 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,99 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,07 - 1,15 (9H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,52 - 1,65 (2H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,4 Hz), 1,70 - 2,15 (8H, m), 2,15 - 2,22 (16H, m), 2,24 - 2,42 (3H, m), 2,90 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,06 (6H, s), 3,17 (3H, s), 3,29 - 3,38 (4H, m), 3,42 - 3,60 (1H, m), 3,84 - 3,97 (3H, m), 4,21 (1 H, dd, J = 2,1,6,6 Hz), 4,28 (1 H, dd, J = 3,3, 10,5 Hz), 4,52 (1 H, dd, J = 6,6, 9,2 Hz), 4,70 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,78 - 4,90 (3H, m), 4,91 - 5,01 (1H, m), 5,06 (1H, dd, J = 5,6,10,2 Hz), 5,15 (1H, dd, J = 4,1, 11,2 Hz), 5,5 - 5,4 (2H, m), 5,40 - 5,57 (1 H, m), 5,67 (1 H, d, J = 3,6 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 9,25 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1378,46</p>
197	EM: 1378,46
198	EM: 1402,45
199	EM: 1405,98
200	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,84 - 1,07 (11H, m), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,95 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,37 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,48 - 1,69 (9H, m), 1,69 - 2,16 (9H, m), 2,22 - 2,72 (9H, m), 2,90 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,36 (6H, s), 3,40 - 3,57 (4H, m), 3,76 - 3,83 (2H, m), 3,84 - 3,95 (2H, m), 4,21 (1 H, dd, J = 6,4, 2,1 Hz), 4,27 (1 H, dd, J = 10,6, 3,4 Hz), 4,53 (1 H, dd, J = 8,8, 6,9 Hz), 4,70 (1 H, de tipo t, J = 7,1 Hz), 4,76 - 5,02 (3H, m), 5,07 (1 H, dd, J = 10,2, 5,2 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,3,4,1 Hz) 5,33 - 5,51 (3H, m), 5,66 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 9,19 (1 H, d, J = 9,6 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1406,00</p>
201	EM: 1432,48
202	EM: 1420,45

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
203	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,88 - 1,03 (26H, m), 1,09 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,12 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,16 - 2,20 (21H, m), 2,24 - 2,96 (5H, m), 2,91 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,05 (6H, s), 3,17 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,40 - 3,47 (2H, m), 3,47 - 3,70 (4H, m), 3,73 - 4,04 (7H, m), 4,17 - 4,29 (2H, m), 4,69 (1H, de tipo t, J = 7,1 Hz), 4,74 - 4,83 (1H, m), 4,86 (1H, dd, J = 9,2, 2,0 Hz), 4,91 - 5,02 (2H, m), 5,07 (1H, dd, J = 10,2, 5,3 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,5, 4,0 Hz), 5,31 - 5,39 (2H, m), 5,67 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 6,77 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,02 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 9,27 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1437,92</p>
204	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,84 - 1,07 (11 H, m), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,95 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,37 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,48 - 1,69 (9H, m), 1,69 - 2,16 (9H, m), 2,22 - 2,12 (9H, m), 2,90 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,36 - 3,53 (2H, m), 3,74 (1H, br - s), 4,21 (1H, dd, J = 6,4, 2,1 Hz), 4,27 (1 H, dd, J = 10,6, 3,4 Hz), 4,53 (1 H, dd, J = 8,8, 6,9 Hz), 4,70 (1 H, de tipo t, J = 7,1 Hz), 4,76 - 5,02 (3H, m), 5,07 (1 H, dd, J = 10,2, 5,2 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,3,4,1 Hz), 5,33 - 5,51 (3H, m), 5,66 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,65 (1H, d J = 8,9 Hz), 9,28 (1H, d, J = 9,3 Hz).</p> <p>EM: 1248,80 Tiempo de retención: 5,4 minutos</p> <p>(columna de HPLC: Shiseido UG120 C18, 100mm x 4,6 mm 10, eluyente: 60% de MeCN/H₂O, caudal: 1,0 ml/minuto)</p>
205-A	EM: 1261,58
205-B	EM: 1275,59
206	EM: 1303,88
207	EM: 1361,91
208	EM: 1346,03
209	EM: 1389,17
210	EM: 1347,18
211	EM: 1361,08
212	<p>RMN: 0,68 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,80 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,85 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,90 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,90 - 1,50 (24H, m), 1,50 - 1,65 (3H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,7 Hz), 1,66 - 2,20 (12H, m), 2,21 - 2,88 (20H, m), 2,90 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,35 - 3,70 (2H, m), 3,85 - 4,05 (4H, m), 4,06 - 4,20 (2H, m), 4,51 (1 H, de tipo t, J = 7,0 Hz), 4,67 (1 H, de tipo t, J =</p>

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
	<p>7,2 Hz), 4,75 - 5,10 (5H, m), 5,15 (1 H, dd, J = 11,4,4,0 Hz), 5,20 - 5,60 (3H, m), 5,66 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 6,78 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,15 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,58 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 9,22 (1 H, d, J = 9,3 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1317,82</p>
213	EM: 1316,13
214	EM: 1352,99
215	EM: 1331,89
216	EM: 1329,80
217	EM: 1319,96
218	EM: 1330,06
219	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,80 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,85 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,90 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,92 - 0,99 (8H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,13 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,21 - 1,51 (1 OH, m), 1,51 - 1,65 (3H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,67 - 2,45 (31 H, m), 2,46 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 2,56 (1H, d, J = 10,8 Hz), 2,69 (1H, d, J = 10,8 Hz), 2,90 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,25 - 3,35 (1 H, m), 3,35 (3H, s), 3,36 - 3,50 (1 H, m), 3,55 - 3,75 (4H, m), 3,85 (1 H, d, J = 10,4 Hz), 4,15 - 4,40 (3H, m), 4,54 (1 H, de tipo t, J = 7,0 Hz), 4,71 (1 H, de tipo t, J = 7,2 Hz), 4,78 - 5,10 (5H, m), 5,15 (1 H, dd, J = 11,4,4,0 Hz), 5,20 - 5,60 (3H, m), 5,67 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 7,2 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 9,23 (1 H, d, J = 9,3 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1362,05</p>
220	EM: 1362,02
221	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,80 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,85 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,90 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,92 - 0,97 (8H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,13 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,20 - 1,50 (1 OH, m), 1,50 - 1,65 (3H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,67 - 2,45 (30H, m), 2,46 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 2,90 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,40 - 3,90 (9H, m), 4,15 - 4,40 (2H, m), 4,55 (1 H, de tipo t), 4,72 (1 H, t, J = 7,2 Hz), 4,80 - 5,10 (5H, m), 5,15 (1 H, dd, J = 11,4,4,0 Hz), 5,20 - 5,60 (3H, m), 5,67 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 6,8 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 9,3 Hz), 9,26 (1 H, d, J = 9,0 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1407,05</p>
222	EM: 1346,04

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
223	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,81 (6H, dd, J = 6,5, 2,7 Hz), 0,85 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,88 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,91 (6H, t, J = 6,6 Hz), 0,95 - 1,08 (8H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,15 - 1,50 (10H, m), 1,50 - 1,65 (3H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,65 - 2,25 (19H, m), 2,25 - 2,44 (2H, m), 2,45 (1H, d, J = 4,9 Hz), 2,50 - 2,75 (8H, m), 2,91 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,10 - 4,30 (2H, m), 4,59 (1 H, de tipo t , J = 7,0 Hz), 4,73 (1 H, de tipo t , J = 7,2 Hz), 4,75 - 5,13 (5H, m), 5,15 (1H, dd, J = 11,4,4,0 Hz), 5,20 - 5,60 (5H, (1 H, d, J = 3,2 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 9,08 (1 H, d, J = 9,4 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1333,96</p>
224	EM: 1330,05
225	EM: 1362,08
226	EM: 1362,07
227	EM: 1392,07
228	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,80 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,85 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,90 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,92 - 0,97 (8H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,17 - 1,49 (10H, m), 1,49 - 1,63 (3H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,68 - 2,15 (12H, m), 2,19 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,25 - 2,43 (12H, m), 2,45 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 2,91 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,07. (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,45 - 3,64 (6H, m), 3,70 - 3,83 (3H, m), 4,17 - 4,25 (1H, m), 4,25 - 4,31 (1H, m), 4,53 (1H, dd, J = 8,8, 7,1 Hz), 4,70 (1H, t, J = 7,2 Hz), 4,75 - 4,84 (1H, m), 4,86 (1 H, dd, J = 9,4, 2,4 Hz), 4,91 - 5,03 (3H, m), 5,09 (1 H, dd, J = 10,2,5,1 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,4, 4,0 Hz), 5,23 - 5,57 (3H, m), 5,65 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,96 (1 H, d, J = 9,4 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1436,11</p>
229	EM: 1438,14
230	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (6H, d, J = 6,5 Hz), 0,84 - 1,07 (17H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,16 - 1,49 (1 OH, m), 1,49 - 1,63 (3H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,4 Hz), 1,68 - 2,46 (25H, m), 2,50 (1 H, d, J = 4,8 Hz), 2,90 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,05 (9H, s), 3,17 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,52 - 3,80 (7H, m), 4,18 - 4,31 (2H, m), 4,53 (1H, dd, J = 8,9, 7,0 Hz), 4,70 (1H, t, J = 7,2 Hz), 4,74 - 4,83 (1H, m), 4,86 (1H, dd, J = 9,3, 2,1 Hz), 4,91 - 5,03 (3H, m), 5,09 (1 H, dd, J = 10,0, 5,2 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,4, 3,9 Hz), 5,30 - 5,56 (3H, m), 5,65 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 9,26 (1 H, d, J = 9,3 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1348,01</p>
231	EM: 1392,15

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
232	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,78 - 1,45 (43H, m), 1,09 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,42 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,50 - 2,52 (23H, m), 2,90 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,43 - 3,54 (8H, m), 3,92 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,15 - 4,32 (2H, m) 4,53 (1 H, dd, J = 8,6, 7,1 Hz), 4,69 (1 H, de tipo t, J = 7,1 H), 4,78 (1 H, dd, J = 14,4, 7,4 Hz), 9,81 - 5,00 (2H, m), 5,03 (1 H, dd, J = 10,3, 5,0 Hz), 5,18 (1 H, dd, J = 11,5, 4,2 Hz), 5,28 - 5,57 (4H, m), 5,67 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 7,1 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,49 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 9,32 (1 H, d, J = 9,3 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1408,16, ESI (M+Na)⁺: 1392,8</p>
233	EM: 1374,7
234	EM: 1417,88
235	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,78 - 1,04 (23H, m), 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,17 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,21 - 2,86 (22H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,92 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,40 - 3,62 (6H, m), 3,72 - 4,02 (7H, m), 4,17 - 4,30 (2H, m), 4,82 - 5,05 (3H, m), 4,85 (1 H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 5,07 - 5,18 (3H, m), 5,28 - 5,56 (3H, m), 5,31 (1 H, d, J = 10,4 Hz), 5,38 (1H, dd, J = 12,2, 3,2 Hz), 5,63 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1 H, d, J = 10,0 Hz), 8,98 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1450,00</p>
236	EM: 1420,06
237	EM: 1452,15
238	EM: 1351,60
239	ESI (M+Na) ⁺ : 1384,9
240	EM: 1475,79
241	EM: 1382,26
242	ESI (M+Na) ⁺ : 1472,9
243	ESI (M+Na) ⁺ : 1343,8
244	EM: 1388,97
245	ESI (M+Na) ⁺ : 1441,9
246	ESI (M+H ₂ O) ⁺ : 1404,88
247	EM: 1390,75

ES 2 396 170 T3

Ej.	Datos
248	EM: 1370,57
249	EM: 1370,80
250	EM: 1388,69
251	EM: 1370,14
252	EM: 1376,75
253	EM: 1393,39
254	EM: 1395,41
255	EM: 1391,36
256	EM: 1404,36
257	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,79 - 1,05 (14H, m), 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,90 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,51 - 1,69 (9H, m), 1,69 - 2,16 (9H, m), 2,26 - 2,65 (7H, m), 2,91 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,05 (6H, s), 3,06 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,18 - 3,58 (6H, m), 3,37 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,84 - 4,00 (2H, m), 4,18 - 4,30 (2H, m), 4,52 (1 H, dd, J = 8,8, 6,9 Hz), 4,70 (1 H, de tipo t, J = 7,1 Hz), 4,76 - 5,04 (4H, m), 5,06 (1 H, dd, J = 10,1, 5,2 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,4, 4,0 Hz), 5,35 (2H, d, J = 10,4 Hz), 5,69 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 6,77 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,62 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 9,31 (1 H, d, J = 9,2 Hz). (para un confórmero mayoritario)</p> <p>EM: 1410,26</p>
258	EM: 1408,28
259	EM: 1394,11
260	EM: 1364,09
261	EM: 1408,14
262	EM: 1320,00
263	EM: 1320,05

Ej.	Datos
264	<p>RMN: 0,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,84 - 1,07 (17H, m), 1,09 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,12 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,16 - 2,46 (45H, m), 2,51 (1 H, d, J = 4,8 Hz), 2,91 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,06 (9H, s), 3,17 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,52 - 3,87 (7H, m), 4,18 - 4,29 (2H, m), 4,52 (1 H, dd, J = 8,8, 7,0 Hz), 4,70 (1H, t, J = 7,2 Hz) 4,74 - 4,84 (1H, m), 4,87 (1H, dd, J = 9,4, 2,1 Hz), 4,91 - 5,03 (3H, m), 5,08 (1 H, dd, J = 10,2,5,1 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,5, 4,0 Hz), 5,28 - 5,42 (1 H, m), 5,68 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,92 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,66 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,17 (1H, d, J = 9,2 Hz). (para un conformero mayoritario)</p> <p>EM: 1350,09</p>
265	EM: 1394,08

Tabla 10

Prep	A	G
2-A	(4-NO ₂ -Ph)-O-C(O)-O-	-H
2-B	(4-NO ₂ -Ph)-OC(O)-O-	-C(O)-O-(4-NO ₂ -Ph)
21	^t Bu-Si(Me) ₂ -O-	-H
24	HO ₂ C-CH ₂ -O-	-H
25	HO-(CH ₂) ₂ -O-	-H
26	(4-NO ₂ -Ph)-O-C(O)-O-(CH ₂) ₂ -O-	-H
27	(4-Me-Ph)-SO ₂ -O-O-(CH ₂) ₂ -O-	-H
29	Me-NH-	-H
30	(4-Me-Ph) - SO ₂ -O-	-H
31-A	(4-Me-Ph) - SO ₂ -O-	-Si (Me) ₂ - ^t Bu
31-B	Cl-	-Si (Me) ₂ - ^t Bu
32	Ph-S-	-Si (Me) ₂ - ^t Bu
33	Ph-S(O) ₂ -	-Si (Me) ₂ - ^t Bu
34	HS-	-H
35	[2,4-(Fh) ₂ -Ph]-O-	-Si (Me) ₂ - ^t Bu
36	N ₃ -	-H

37	N ₃ -	-Si (Me) ₂ - ^t Bu
38	Ph-CH ₂ -NH-	-Si (Me) ₂ - ^t Bu
39	H ₂ N-,	-H
41	I-	-H
118	^t Bu-Si(Me) ₂ -O-	-Si (Me) ₂ - ^t Bu

Tabla 11

5

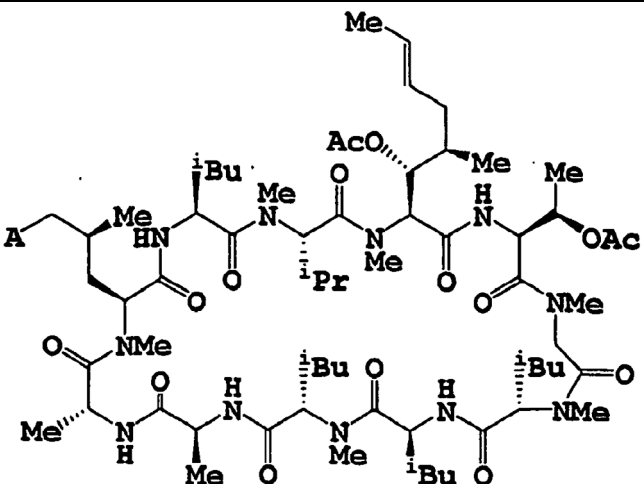
	
Prep	A
22	HO-
23	EtO ₂ C-CH ₂ -O-

Tabla 12

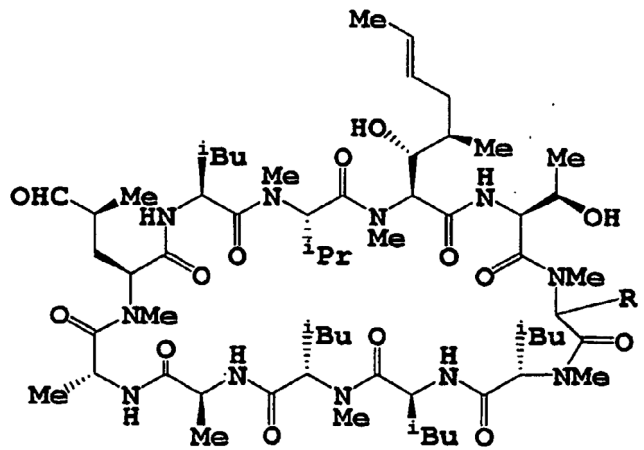
	
Prep	A
28	-H
93	Me
94	CH ₂ OMe

Tabla 13

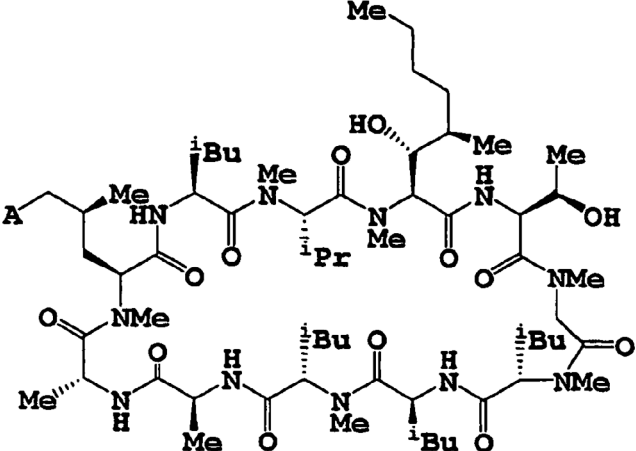
	
Prep	A
40	H ₂ N-

Tabla 14

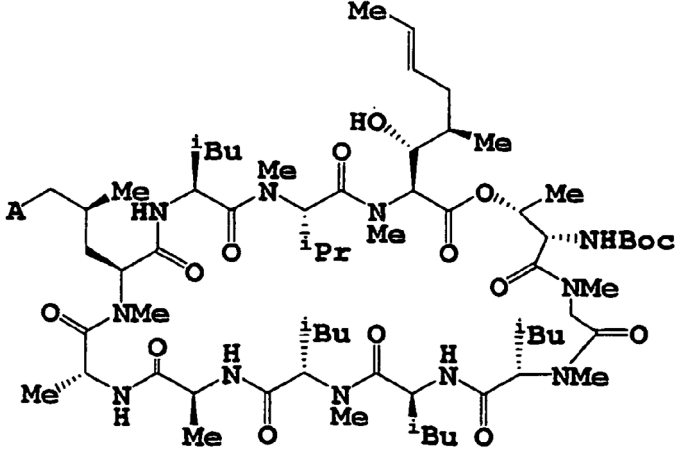
	
Prep	A
80/125	HO-
136	(4-Me-1-Pipa) -C(O)-O-

Tabla 15

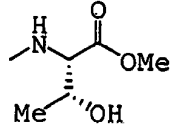
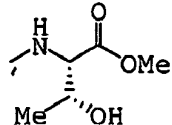
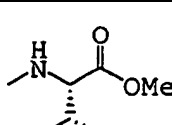
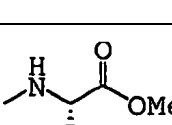
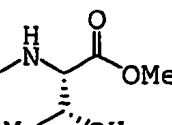
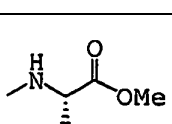
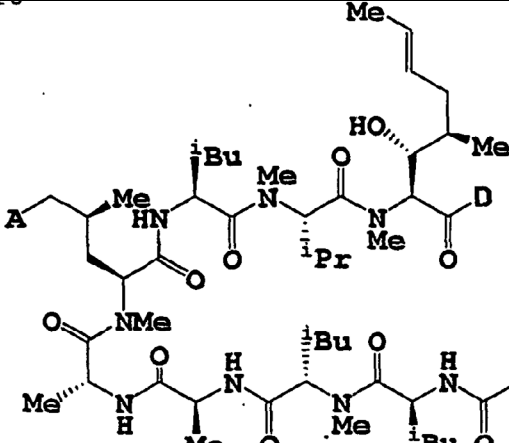
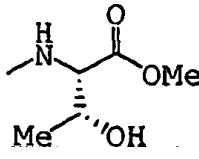
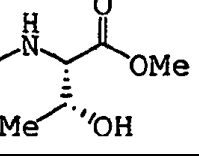
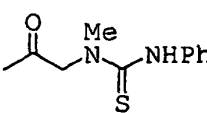
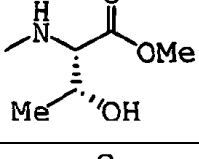
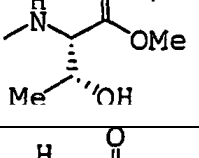
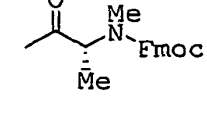
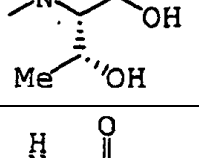
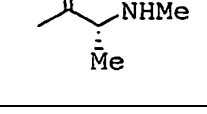
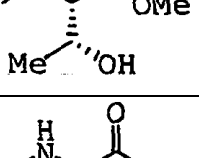
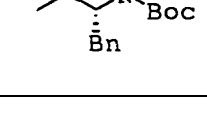
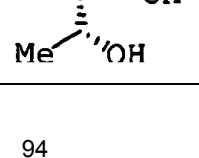
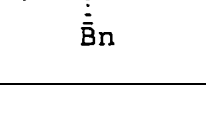
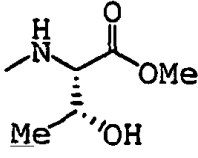
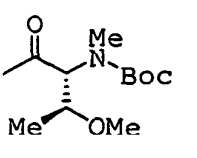
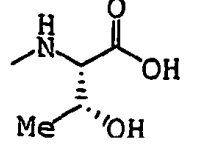
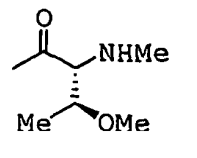
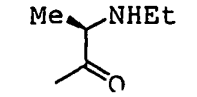
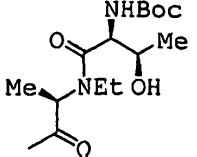
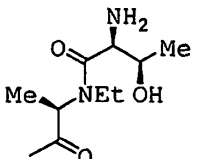
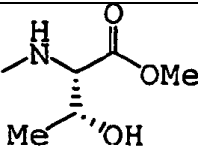
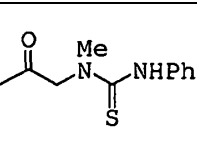
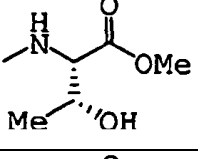
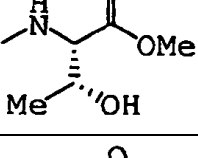
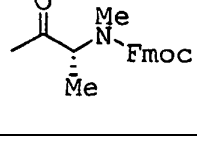
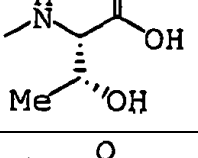
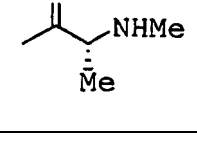
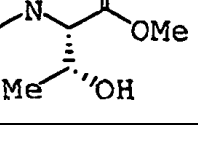
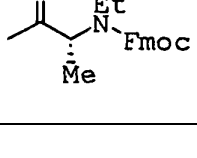
Prep	A	D	Q
81	HO-	-OH	-Boc
82	HO-		-Boc
83	AcO-		-Boc
84	AcO-		-H
85	AcO-		-C(S)-NH-Ph
126	HO-	-OMe	-Boc
127	AcO-	-OMe	-Boc
128	AcO-	-OMe	-H
137	(4-Me-1-Pipa)-C(O)-O-	-OH	-Boc
138	(4-Me-1-Pipa)-C(O)-O-		-Boc
139	(4-Me-1-Pipa)-C(O)-O-		-C(S)-NH-Ph

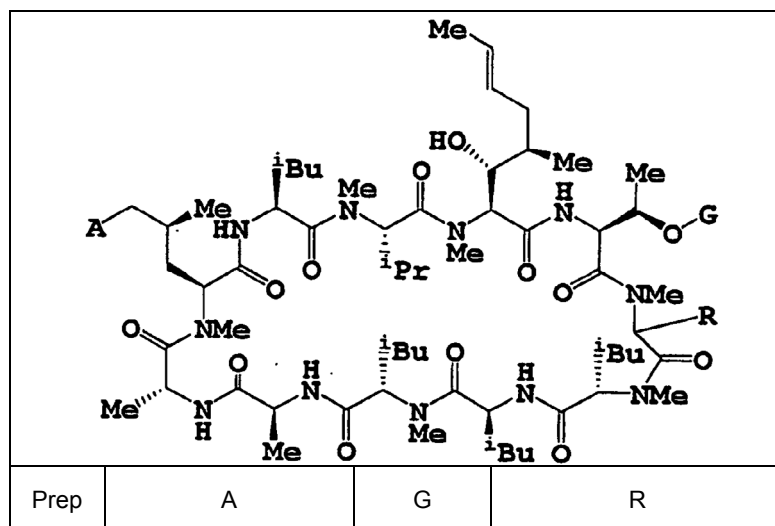
Tabla 16

			
Prep	A	D	X
86	AcO-		-C(O)-CH ₂ -NH-Me
87	AcO-		
88	AcO-		-H
89	AcO-		
90	HO-		
100	AcO-		
101	HO-		

104	AcO-		
105	HO-		
129	AcO-	-OMe	-C(O)-CH ₂ -NH-Me
130	AcO-	-OMe	-H
131	AcO-	-OMe	
132	AcO-	-OMe	
133	HO-	-OH	
140	(4-Me-1-Pipa)-C(O)-O-		
141	(4-Me-1-Pipa)-C(O)-O-		-H
142	(4-Me-1-Pipa)-C(O)-O-		
143	(4-Me-1-Pipa)-C(O)-O-		
144	(4-Me-1-Pipa)-C(O)-O-		

145	(4-Me-1-Pipa)-C(O)-O-		
151	AcO-		
152	AcO-		
153	HO-		
155	AcO-		
156	AcO-		
157	HO-		

Tabla 17



ES 2 396 170 T3



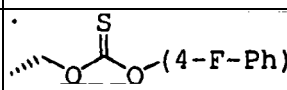
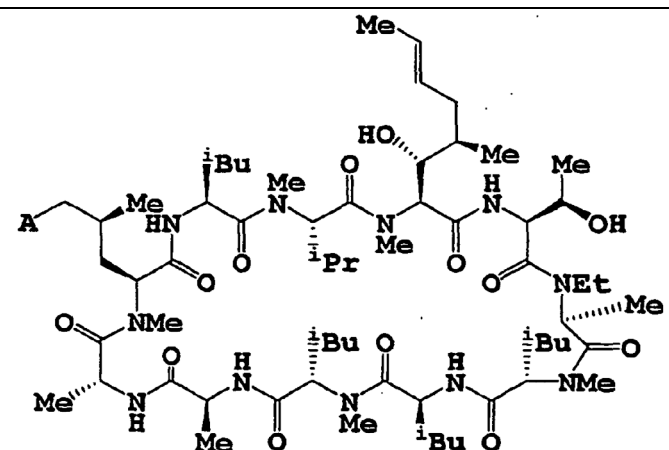
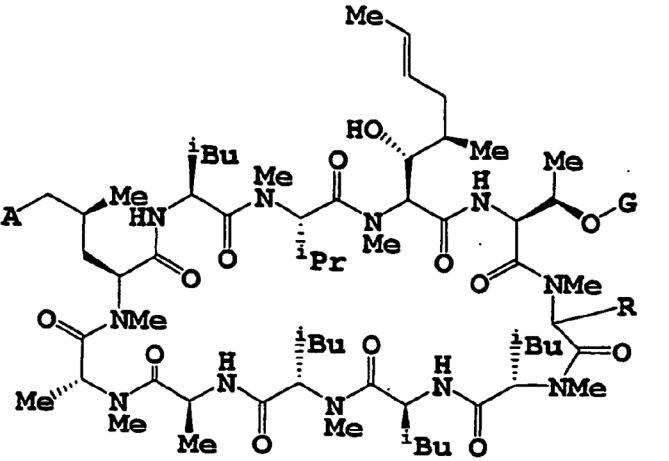
91	HO-	-H	""Me
92	(4-NO ₂ -Ph)-O-C(O)-O-	-H	""Me
95	^t Bu-Si(Me) ₂ -O-	-Si(Me) ₂ - ^t Bu	""Et
96/154	HO-	-H	""Et
97	(4-NO ₂ -Ph)-O-C(O)-O-	-H	""Et
98	HO-	-H	""CH ₂ -CH=CH ₂
99	(4-NO ₂ -Ph)-O-C(O)-O-	-H	""CH ₂ -CH=CH ₂
102	HO-	-H	""Bn
103	(4-NO ₂ -Ph)-O-C(O)-O-	-H	""Bn
106	HO-	-H	
107	(4-NO ₂ -Ph)-O-C(O)-O-	-H	
108	^t Bu-Si(Me) ₂ -O-	-Si(Me) ₂ - ^t Bu	""CH ₂ OAc
109	HO-	-H	""CH ₂ OAc
110	(4-NO ₂ Ph)-O-C(O)-O-	-H	""CH ₂ OAc
111	^t Bu-Si(Me) ₂ -O-	-Si(Me) ₂ - ^t Bu	""CH ₂ OEt
112	HO-	-H	""CH ₂ OEt
113	(4-NO ₂ Ph)-O-C(O)-O-	-H	""CH ₂ OEt
114	(4-Me Ph)-SO ₂ -O-	-H	""Me
115	N ₃ -	-H	""Me
116	H ₂ N-	-H	""Me
117	Et-NH-	-H	""Me
119	^t Bu-Si(Me) ₂ -O-	-Si(Me) ₂ - ^t Bu	""CH ₂ OH
120	^t Bu-Si(Me) ₂ -O-	-Si(Me) ₂ - ^t Bu	""CH ₂ OMe
121/158	HO-	-H	""CH ₂ OMe
122	^t Bu-Si(Me) ₂ -O-	-Si(Me) ₂ - ^t Bu	
123	(4-NO ₂ Ph)-O-C(O)-O-	-H	""Me
124	(4-NO ₂ Ph)-O-C(O)-O-	-H	""CH ₂ OMe

Tabla 18



Prep	A
134	HO-
135	(4-NO ₂ -Ph)-O-C(O)-O-

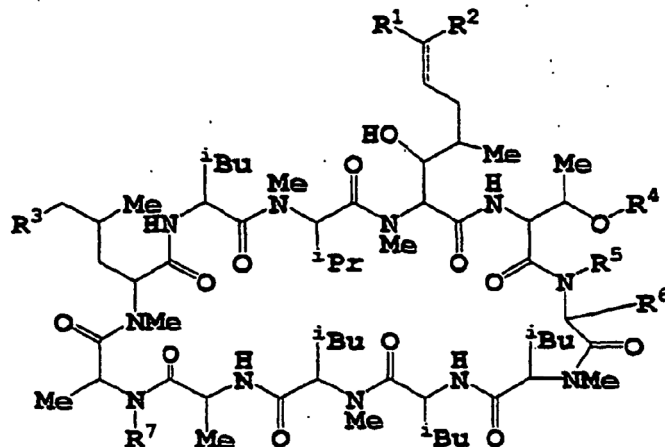
Tabla 19



Prep	A	G	R
146	^t Bu-Si(Me) ₂ -O-	-Si (Me) ₂ - ^t Bu	-H
147	^t Bu-Si(Me) ₂ -O-	-Si (Me) ₂ - ^t Bu	""CH ₂ OH
148	^t Bu-Si(Me) ₂ -O-	-Si (Me) ₂ - ^t Bu	""CH ₂ OMe
149	HO-	-OH	""CH ₂ OMe
150	(4-NO ₂ - Ph)-O-C (O)-O-	-OH	""CH ₂ OMe

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto peptídico cíclico de la siguiente fórmula general (I):



(I)

5

en la que

10 R^1 y R^2 son, de forma independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -NH-(alquilo C_{1-6}), -S-(alquilo C_{1-6}), arilo o heteroarilo;

R^3 es

(1) grupo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

(2) $-NR^8R^9$, en el que R^8 y R^9 son, de forma independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , grupo heterocíclico o acilo, cada uno de los cuales puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

15 o, como alternativa, R^8 y R^9 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo heterocíclico que contiene N que puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

(3) $-OC(O)-NR^{10}R^{11}$, en el que R^{10} y R^{11} son, de forma independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo(C_{1-6}), arilo o grupo heterocíclico, cada uno de los cuales puede tener uno o más sustituyentes;

20 o, como alternativa, R^{10} y R^{11} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo heterocíclico que contiene N que puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^5 es alquilo C_{1-6} ;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alqueno C_{1-6} , cada uno de los cuales puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

25 R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

y

$\text{---}=\text{---}$ representa un enlace sencillo o un enlace doble;

o una sal del mismo.

30

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

R^4 es hidrógeno o metilo;

R^5 es metilo o etilo; y

35 R^7 es hidrógeno, metilo o etilo;

o una sal del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que

40

R^4 es hidrógeno; y

R^7 es hidrógeno;

o una sal del mismo.

45

4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que

R¹ es metilo;
R² es hidrógeno;

o una sal del mismo.

5

5. Un compuesto de la reivindicación 4, en el que

----- resto es un doble enlace;

10

o una sal del mismo.

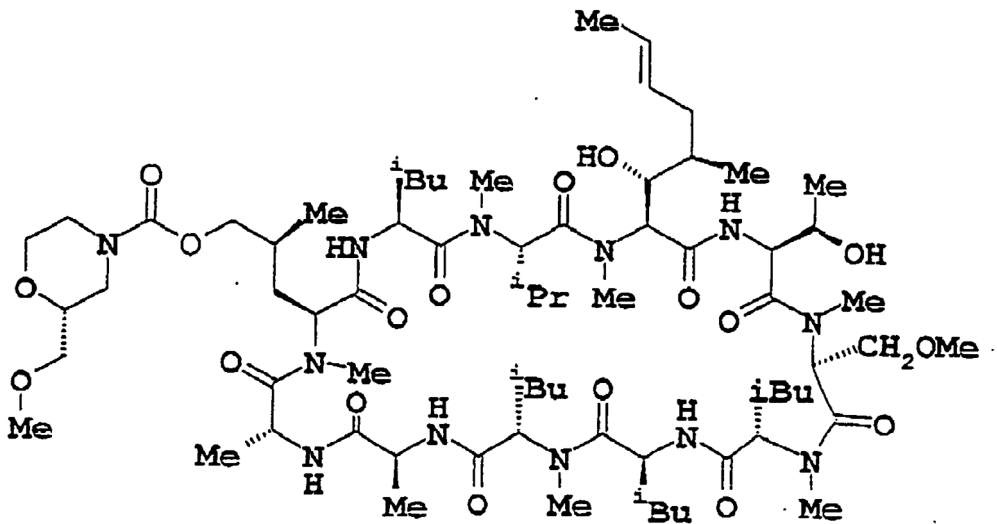
6. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, que puede tener uno o más sustituyentes adecuados;

15

o una sal del mismo.

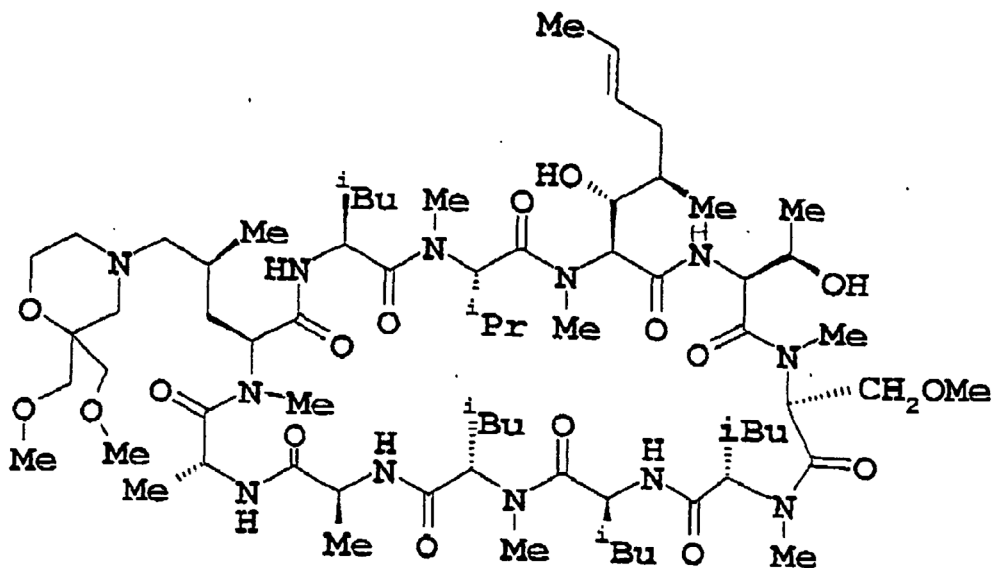
7. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:



20

o una sal del mismo.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:



25

o una sal del mismo.

- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclados con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 10. Uso de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento.
- 15 11. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como medicamento.
12. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un procedimiento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de la hepatitis C.