

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 445**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/18</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/44</b>	(2006.01)	<b>A61P 3/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/40</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/445</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4015</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/47</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/415</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/495</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4164</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/50</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/42</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/505</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/423</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5375</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/425</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/426</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/538</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/428</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/553</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2008 E 08841625 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2221051**

54 Título: **Derivado amínico con actividad antagonista del receptor NPY-Y5 y su uso**

30 Prioridad:

**25.10.2007 JP 2007277387**

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

**03.03.2014**

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)  
1-8, Doshomachi 3-chome Chuo-ku Osaka-shi  
Osaka 541-0045 , JP**

72 Inventor/es:

**OKUNO, TAKAYUKI;  
KOUYAMA, NAOKI y  
SAKAGAMI, MASAHIRO**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 445 445 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivado amínico con actividad antagonista del receptor NPY-Y5 y su uso

5 **Ámbito de la presente invención**

Un compuesto que posee actividad antagonista del receptor NPY-Y5 y tiene utilidad como composición anoréctica o antiobesidad.

10 **Estado técnico precedente**

La obesidad se clasifica como primaria (obesidad simple) o secundaria (obesidad sintomática) según su causa. Se cree que la causa de la obesidad primaria incluye el exceso de ingesta energética (p.ej. comida excesiva), poco consumo de energía (p.ej. falta de ejercicio) y menor producción de calor. Actualmente más del 90% de la obesidad es primaria. Cuando esta obesidad primaria se desarrolla y se mantiene este estado, es causa de varios problemas de salud. Por otro lado, la obesidad secundaria es el resultado de alguna enfermedad subyacente. Como ejemplos de obesidad secundaria cabe mencionar las de tipo endocrino, hipotalámico, hereditario, la obesidad causada por un medicamento y similares. La obesidad desencadena trastornos relacionados con el estilo de vida y la gente obesa es susceptible de padecer complicaciones tales como diabetes, hipertensión, hiperlipemia, aterosclerosis coronaria (angina o infarto de miocardio), gota, coleditiasis, hígado graso, infertilidad, osteoartritis y similares.

El tratamiento básico de la obesidad es una combinación de terapia dietética y ejercicio. No obstante es limitado y se espera que una terapia farmacológica sea efectiva, sobre todo para la obesidad mórbida.

El receptor Y5, que es un subtipo de receptor del neuropéptido Y (designado en lo sucesivo como NPY), interviene al menos en el comportamiento alimentario y se espera que su antagonista sea un agente antiobesidad (documento de no patente 1).

En los documentos de patente 1, 2, 3, 4 y análogos se revelan derivados amínicos con grupos sulfonilo y estructuras parecidas a los compuestos de la presente invención, que muestran actividad antagonista del receptor NPY-Y5. En los documentos de patente 5, 8, 9, 10 y 11 se revelan derivados amídicos con grupos sulfonilo, que muestran actividad antagonista del receptor NPY-Y5. En el documento de patente 12 se revelan derivados con grupos sulfonilo que muestran actividad antagonista del receptor NPY-Y5. Las estructuras de estos compuestos son diferentes de las estructuras de los compuestos de la presente invención.

Por otra parte, aunque los compuestos revelados en los documentos de patente 6, 7, 13, 14 y análogos tienen unas estructuras parecidas a las de los compuestos de la presente invención, sus actividades son muy diferentes. Estos documentos no revelan que sus compuestos sean útiles como composición anoréctica o antiobesidad y no sugieren la presente invención. Además el documento de patente 15 se refiere a compuestos tricíclicos que son antagonistas selectivos de los receptores NPY (Y5).

40 [Documento de no patente 1] Peptides, Vol.18, 445(1997)

[Documento de patente 1] WO01/002379

[Documento de patente 2] WO00/064880

[Documento de patente 3] WO99/055667

[Documento de patente 4] WO00/068197

45 [Documento de patente 5] WO01/037826

[Documento de patente 6] WO2006/014482

[Documento de patente 7] WO2005/097738

[Documento de patente 8] WO97/20823

[Documento de patente 9] US2006/293341

50 [Documento de patente 10] WO2007/002126

[Documento de patente 11] WO2006/001318

[Documento de patente 12] WO2005/080348

[Documento de patente 13] US2007/060598

[Documento de patente 14] WO2005/121107

55 [Documento de patente 15] US 6124331

Revelación de la presente invención

Problemas que debe resolver la presente invención

60 El objeto de la presente invención es facilitar composiciones excelentes como agentes anoréctico o antiobesidad.

Medios para resolver el problema

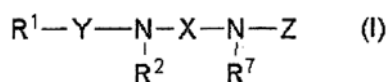
65 Los presentes inventores han estudiado intensamente los siguientes nuevos y excelentes compuestos que poseen actividad antagonista del receptor NPY-Y5. El documento de patente 5 ha revelado derivados amídicos con grupos

sulfonilo, que muestran actividad antagonista del receptor NPY-Y5. Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que los compuestos en que la amida está sustituida por amina se transportan mucho mejor a través de la barrera hematoencefálica que los compuestos no sustituidos. Asimismo los presentes inventores han encontrado que los compuestos de la presente invención tienen menor inducción de un enzima metabolizador de fármaco, en comparación con los compuestos revelados en los documentos de patente 1 o 2. Para lograr la presente invención se verificó mediante ensayos de supresión de ingestión de comida, ganancia de peso corporal y similares, que estos nuevos compuestos moderaban la de ingesta de alimento o la ganancia de peso corporal. Los presentes inventores han encontrado que un compuesto de la presente invención tiene gran estabilidad metabólica y solubilidad en agua. Además los compuestos de la presente invención son menos tóxicos y se consideran suficientemente seguros como medicamento.

La presente invención está definida en las reivindicaciones adjuntas. Aquí también se revela:

(1) Una composición anoréctica o antiobesidad que comprende un compuesto de la fórmula (I):

[Fórmula 1]



una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R<sup>1</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido,

Y es -S(O)<sub>n</sub>-, donde n es 1 o 2, o -CO-,

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formar conjuntamente un alquileo inferior,

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido,

X es alquileo inferior opcionalmente sustituido,

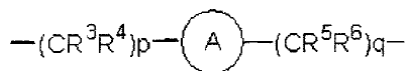
alquilenilo inferior opcionalmente sustituido,

-CO-alquileo inferior opcionalmente sustituido,

-CO-alquilenilo inferior opcionalmente sustituido o

un grupo de la fórmula:

[Fórmula 2]



donde

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo de la fórmula:

[Fórmula 3]



es cicloalquileo opcionalmente sustituido, cicloalquilenilo opcionalmente sustituido, bicicloalquileo opcionalmente sustituido, arileno opcionalmente sustituido o heterociclodiólo opcionalmente sustituido,

p y q son independientemente entre sí un número entero entre 0 y 2, y

p o q no es 0,

-NR<sup>2</sup>-X- puede ser un grupo de la fórmula:

[Fórmula 4]



donde un grupo de la fórmula:

[Fórmula 5]



5 es piperidinodiilo, piperazindiilo, piridinodiilo, pirazindiilo, pirrolidinodiilo o pirrolodiilo, y U es alquileo inferior o alquenileno inferior,

Z es alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquileo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y, siempre y cuando Z no esté condensado, heterociclilo formado por tres anillos o tiazolilo opcionalmente sustituido o quinazolinilo opcionalmente sustituido.

10 (2) La composición anoréctica o antiobesidad de (1) que comprende un compuesto o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en que R<sup>1</sup> es alquilo inferior.

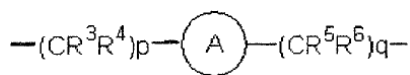
(3) La composición anoréctica o antiobesidad de (1) que comprende un compuesto o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en que Y es -S(O)<sub>2</sub>-.

15 (4) La composición anoréctica o antiobesidad de (1) que comprende un compuesto o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en que Z es carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.

(5) La composición anoréctica o antiobesidad de (1) que comprende un compuesto o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en que X es un grupo de la fórmula:

20

[Fórmula 6]



25

y R<sup>1</sup> es alquilo C2 hasta C10 opcionalmente sustituido.

(6) La composición anoréctica o antiobesidad de (5) que comprende un compuesto o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en que Z es heterociclilo opcionalmente sustituido.

30 (7) La composición anoréctica o antiobesidad de (5) que comprende un compuesto o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en que un grupo de la fórmula:

[Fórmula 7]



35

es cicloalquileo opcionalmente sustituido, cicloalquenileno opcionalmente sustituido, bicicloalquileo opcionalmente sustituido o piperidinileno opcionalmente sustituido.

(8) La composición anoréctica o antiobesidad de (5) que comprende un compuesto o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en que un grupo de la fórmula:

40

[Fórmula 8]



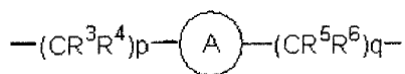
45 es ciclohexileno opcionalmente sustituido o piperidinileno opcionalmente sustituido; p y q, independientemente entre sí, son 0 o 1, y ni p ni q es 0.

(9) La composición anoréctica o antiobesidad de (7) u (8) que comprende un compuesto o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en que Z es alquilo inferior opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido o heterociclo condensado bicíclico opcionalmente sustituido.

50 (10) La composición anoréctica o antiobesidad de (1) que comprende un compuesto o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en que X es un grupo de la fórmula:

55

[Fórmula 9]



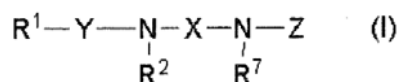
5 y p + q es 1 o 2.

(11) La composición anoréctica o antiobesidad de (10) que comprende un compuesto o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en que p + q es 1.

(12) Una composición anoréctica o antiobesidad que comprende un compuesto de la fórmula (I):

10

[Fórmula 10]



15

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R<sup>1</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido,

Y es -S(O)<sub>2</sub>-,

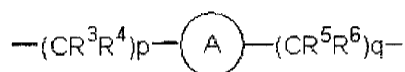
R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido,

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido,

20

X es un grupo de la fórmula:

[Fórmula 11]



25

donde

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, independientemente entre sí, son hidrógeno,

un grupo de la fórmula:

30

[Fórmula 12]



35

es cicloalquileno opcionalmente sustituido, p es 0 y q es 1 o 2,

Z es carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, excluyendo un compuesto en que Z sea heterociclilo condensado de tres anillos.

40

(13) La composición anoréctica o antiobesidad de (10) que comprende un compuesto o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en que Z es fenilo opcionalmente sustituido, indanilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido o heterociclo condensado de dos anillos opcionalmente sustituido.

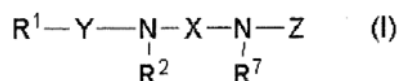
45

(14) La composición anoréctica o antiobesidad de (12) que comprende un compuesto o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en que Z es isoquinolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, benzopiridilo opcionalmente sustituido, benzopiridazinilo opcionalmente sustituido, benzimidazolilo opcionalmente sustituido, tiazolopiridilo opcionalmente sustituido, isoxazolinonilo opcionalmente sustituido, oxazolinonilo opcionalmente sustituido, benzoxadinonilo opcionalmente sustituido o benzoxiazepinonilo opcionalmente sustituido.

50

(15) Una composición anoréctica o antiobesidad que comprende un compuesto de la fórmula (I):

[Fórmula 13]



55

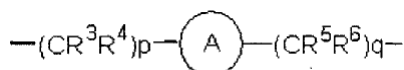
una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R<sup>1</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido,

Y es -S(O)<sub>2</sub>-,  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido,  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido,  
 X es un grupo de la fórmula:

5

[Fórmula 14]



10 donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, independientemente entre sí, son hidrógeno, un grupo de la fórmula:

[Fórmula 15]



15

es cicloalquileno opcionalmente sustituido,  
 p es 1 o 2, y q es 0,

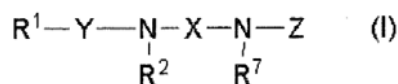
20 Z es carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, excluyendo un compuesto en que Z sea heterociclilo condensado formado por tres anillos, tiazolilo opcionalmente sustituido o quinazolinilo opcionalmente sustituido.

(16) La composición anoréctica o antiobesidad de (15) que comprende un compuesto o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en que Z es fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, quinolilo opcionalmente sustituido, isoquinolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzimidazolilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolopiridilo opcionalmente sustituido u oxazolopiridilo opcionalmente sustituido.

(17) Una composición anoréctica o antiobesidad que comprende un compuesto de la fórmula (I):

30

[Fórmula 16]

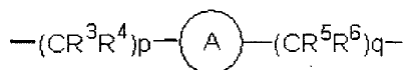


35 una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 donde

R<sup>1</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido,  
 Y es -S(O)<sub>2</sub>-,  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido,  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido,  
 X es un grupo de la fórmula:

40

[Fórmula 17]



45

donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, independientemente entre sí, son hidrógeno, un grupo de la fórmula:

[Fórmula 18]

50



es cicloalquileno opcionalmente sustituido,  
 p es 1 o 2, y q es 0, y

55 Z es fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, quinolilo opcionalmente sustituido, isoquinolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzimidazolilo opcionalmente

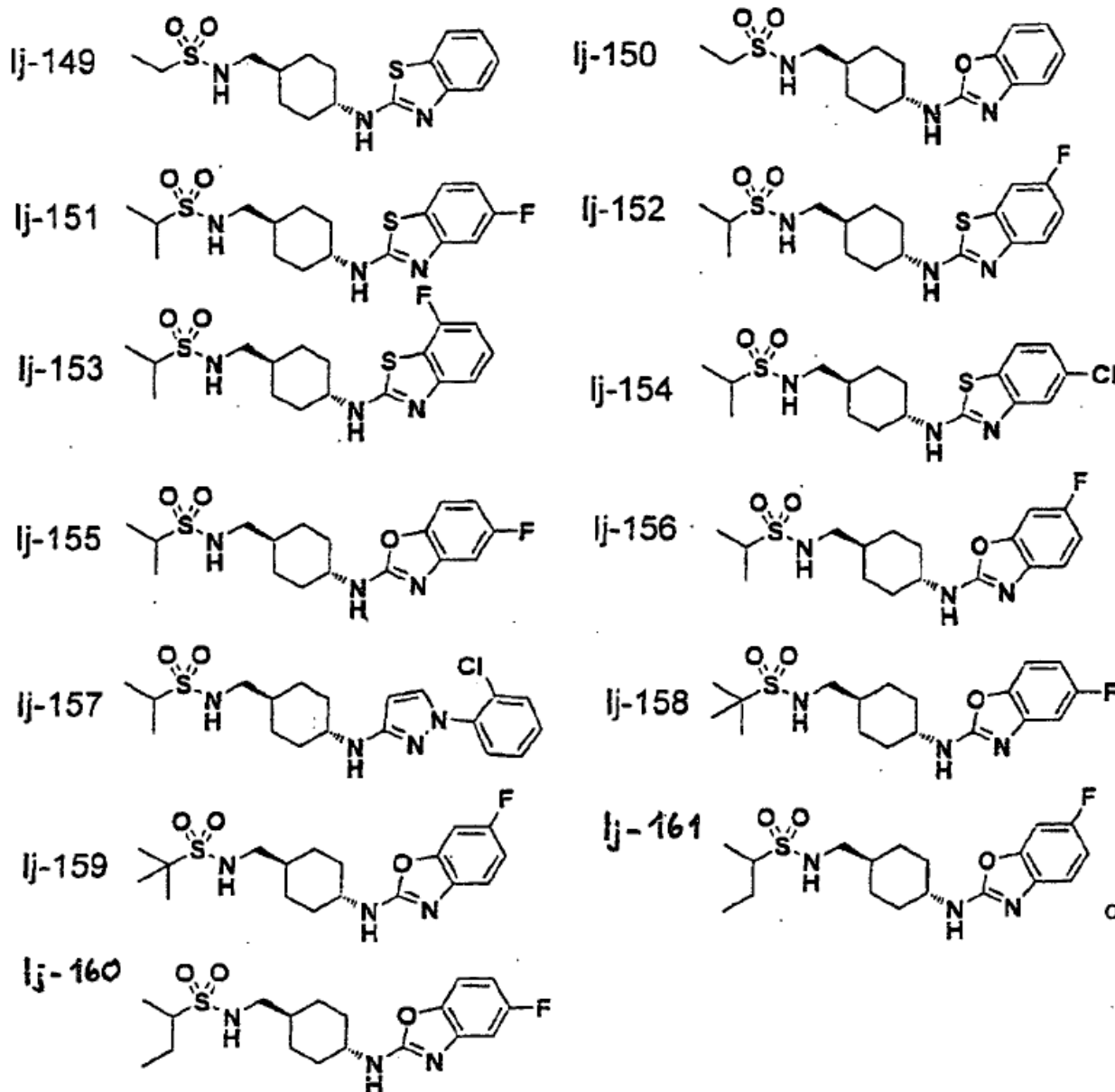
sustituido, benzoxazolillo opcionalmente sustituido, tiazolopiridilo opcionalmente sustituido u oxazolopiridilo opcionalmente sustituido.

La presente invención incluye lo siguiente:

(18) Un compuesto de la fórmula:

5

[Fórmula 19]



- 10 una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- (19) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de (18).
- (20) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de (18) para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad relacionada con el receptor NPY-Y5.
- 15 (21) Una composición anoréctica o antiobesidad que comprende el compuesto o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de (18).
- (22) El compuesto, sal o solvato farmacéuticamente aceptables de (18) o la composición de cualquiera de (19) a (21) para el tratamiento y/o prevención de un trastorno alimenticio, de la obesidad o de la hiperorexia.
- (23) El compuesto, sal o solvato farmacéuticamente aceptables de (18) o la composición de cualquiera de (19) a (21) para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad en que la obesidad actúa como un factor de riesgo.
- 20 (24) El compuesto, sal o solvato farmacéuticamente aceptables de (23) o la composición de (23) cuando la enfermedad es diabetes, hipertensión, hiperlipemia, aterosclerosis o síndrome coronario agudo.

Efecto de la presente invención

Los compuestos de la presente invención tienen actividad antagonista del receptor NPY-Y5 y son muy útiles como medicina, concretamente como composición anoréctica o antiobesidad para el tratamiento y/o prevención de trastornos alimenticios, obesidad o hiperorexia.

Descripción breve de las figuras

[Figura 1] El compuesto li-45 (ejemplo de referencia) modera la ganancia de peso corporal.

[Figura 2] El compuesto lj-112 (ejemplo de referencia) modera la ganancia de peso corporal.

Mejor método de llevar a cabo la presente invención

A continuación se explican los términos empleados en la presente invención. En esta descripción cada término tiene el mismo significado tanto si se utiliza solo o junto con otros términos.

“Halógeno” incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefiere especialmente flúor o cloro.

El grupo protector en “hidroxilo opcionalmente protegido” o “hidroxi-alquilo inferior opcionalmente protegido” incluye todos los grupos protectores de hidroxilo usuales. Como ejemplos cabe mencionar grupos acilo tales como acetilo, tricloroacetilo, benzilo y análogos; grupos alcoxi inferior-carbonilo tales como t-butoxicarbonilo y análogos; grupos alquilo inferior-sulfonilo tales como metansulfonilo y análogos; grupos alcoxi inferior(alquilo inferior) tales como metoximetilo y análogos, y grupos trialkilsililo tales como t-butildimetilsililo y análogos.

“Alquilo inferior” incluye alquilo C1 hasta C10 lineal o ramificado. Como ejemplos cabe citar metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo, n-decilo y análogos. Para R1 “alquilo inferior” es preferiblemente de C2 a C10, con mayor preferencia de C2 a C6 y sobre todo etilo, isopropilo o t-butilo.

En otros casos “alquilo inferior” es preferiblemente de C1 a C6 y con mayor preferencia de C1 a C4.

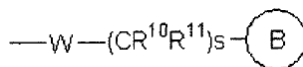
Los ejemplos de sustituyentes en “alquilo inferior opcionalmente sustituido” para Z son (1) halógeno; (2) ciano; (3) los siguientes grupos (i) hasta (xvi), que van opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos del “grupo de sustituyentes β” abajo definido,

(i) hidroxilo, (ii) alcoxi inferior, (iii) mercapto, (iv) alquilo inferior-tio, (v) acilo, (vi) aciloxi, (vii) carboxi, (viii) alcoxi inferior-carbonilo, (ix) imino, (x) carbamoilo, (xi) tiocarbamoilo, (xii) alquilo inferior-carbamoilo, (xiii) alquilo inferior-tiocarbamoilo, (xiv) amino, (xv) alquilo inferior-amino o (xvi) heterociclicarbonilo;

o

(4) un grupo de la fórmula:

[Fórmula 19]



donde R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior y, cuando este grupo lleva dos o más R<sup>10</sup> y/o R<sup>11</sup>, cada R<sup>10</sup> y/o R<sup>11</sup> puede ser diferente, W es un enlace simple, O, S o NR<sup>12</sup>, R<sup>12</sup> es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo, un grupo de la fórmula:

[Fórmula 20]



es cicloalquilo, bicicloalquilo, cicloalqueno, arilo o heterociclico, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos del “grupo de sustituyentes α” abajo definido, y s es un número entero de 0 a 4.

El “grupo de sustituyentes α” está formado por (1) halógeno; (2) oxo; (3) ciano; (4) nitro; (5) imino opcionalmente sustituido con alquilo inferior o hidroxilo;

(6) los siguientes grupos (i) hasta (xxi), que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos escogidos del grupo de sustituyentes β,



(i) hidroxilo, (ii) alquilo inferior, (iii) alqueno inferior, (iv) alcoxi inferior, (v) carboxilo, (vi) alcoxi inferior-carbonilo, (vii) acilo, (viii) aciloxi, (ix) imino, (x) mercapto, (xi) alquilo inferior-tio, (xii) carbamoilo, (xiii) alquilo inferior-carbamoilo, (xiv) cicloalquilcarbamoilo, (xv) tiocarbamoilo, (xvi) alquilo inferior-tiocarbamoilo, (xvii) alquilo inferior-sulfinilo, (xviii) alquilo inferior-sulfonilo, (xix) sulfamoilo, (xx) alquilo inferior-sulfamoilo y (xxi) cicloalquilsulfamoilo;

(7) los siguientes grupos (i) hasta (v), que están opcionalmente sustituidos con un sustituyente del grupo  $\beta$ , alquilo inferior, alcoxi inferior(alquilo inferior), hidroxil(alquilo inferior) opcionalmente protegido, halógeno(alquilo inferior), alquilo inferior-sulfonilo y/o arilsulfonilo,

(i) cicloalquilo, (ii) cicloalqueno, (iii) cicloalcoxi, (iv) amino y (v) alquilendioxo,

y

(8) los siguientes grupos (i) hasta (xii), que están opcionalmente sustituidos con un sustituyente del grupo  $\beta$ , alquilo inferior, halógeno(alquilo inferior) y/u oxo,

(i) fenilo, (ii) naftilo, (iii) fenoxi, (iv) fenil(alcoxi inferior), (v) feniltio, (vi) fenil(alquilo inferior-tio), (vii) fenilazo, (viii) heterociclilo, (ix) heterocicliloxi, (x) heterocicliltio, (xi) heterociclilcarbonilo y (xii) heterociclilsulfonilo.

Los ejemplos preferidos del grupo de sustituyentes  $\alpha$  como sustituyentes en el anillo B son halógeno; nitro; hidroxilo; alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, fenilo, carboxilo y/o alcoxi inferior-carbonilo; alqueno inferior; alcoxi inferior-carbonilo(alqueno inferior); alcoxi inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, alquilo inferior-amino y/o ciano; acilo; hidroximino; alquilo inferior-tio; alquilo inferior-sulfinilo; sulfamoilo; amino opcionalmente sustituido con alquilo inferior, hidroxil(alquilo inferior) opcionalmente protegido, fenilo y/o acilo; alquilendioxo; cianofenilo; heterociclo sustituido con fenilo; bifenililo; fenoxi; fenilazo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; o heterociclilo opcionalmente sustituido con hidroxilo protegido opcionalmente, mercapto, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior-carbonilo, amino, alcoxi inferior-carbonilamino, carbamoilo, oxo, fenilo, alcoxi inferior-fenilo o heterociclilo. Como ejemplos más preferibles cabe citar halógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente con halógeno, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente con halógeno.

El "grupo de sustituyentes  $\beta$ " está formado por halógeno, hidroxilo opcionalmente protegido, mercapto, alcoxi inferior, alqueno inferior, amino, alquilo inferior-amino, alcoxi inferior-carbonilamino, alquilo inferior-tio, acilo, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, ciano, cicloalquilo, fenilo, fenoxi, alquilo inferior-fenilo, alcoxi inferior-fenilo, halógeno-fenilo, naftilo y heterociclilo.

Ejemplos de sustituyente(s) para "alquilo inferior opcionalmente sustituido" en cualquier radical que no sea Z (p.ej. R<sup>1</sup>) son uno o más sustituyentes escogidos del grupo de sustituyentes  $\beta$ . El alquilo inferior puede estar sustituido con estos sustituyentes en cualquier posición posible.

La parte de alquilo inferior en "alcoxi inferior", "alcoxi inferior-carbonilo", "alcoxi inferior-carbonil(alquilo inferior)", "alquilo inferior-fenilo", "alcoxi inferior-fenilo", "alquilo inferior-carbamoilo", "alquilo inferior-tiocarbamoilo", "alquilo inferior-amino", "halógeno(alquilo inferior)", "hidroxil(alquilo inferior)", "fenil(alcoxi inferior)", "alquilo inferior-tio", "fenil(alquilo inferior-tio)", "alcoxi inferior-carbonilamino", "alcoxi inferior-carbonil(alqueno inferior)", "alquilo inferior-sulfinilo", "alquilo inferior-sulfonilo", "aril(alcoxi inferior-carbonilo)", "alquilo inferior-benzoilo" o "alcoxi inferior-benzoilo" es la misma que se ha definido anteriormente para "alquilo inferior".

Ejemplos de sustituyente(s) para "alcoxi inferior opcionalmente sustituido" son uno o más sustituyentes escogidos del grupo de sustituyentes  $\beta$ . Los ejemplos preferidos son fenilo, alquilo inferior-fenilo, alcoxi inferior-fenilo, naftilo y heterociclilo.

"Cicloalquilo" incluye alquilo cíclico C3 hasta C8 y preferiblemente C5 a C6. Como ejemplos cabe citar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y análogos.

Ejemplos de sustituyente(s) para "cicloalquilo opcionalmente sustituido" son uno o más sustituyentes escogidos del grupo de sustituyentes  $\alpha$  y el cicloalquilo puede ir sustituido con estos sustituyentes en cualquier posición posible.

"Bicicloalquilo" incluye un grupo formado por la exclusión de un átomo de hidrógeno de un ciclo alifático C5 hasta C8 con dos anillos que poseen dos o más átomos en común. Como ejemplos cabe mencionar biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y análogos.

"Alqueno inferior" incluye alquenos C2 hasta C10, preferiblemente C3 hasta C6, lineales o ramificados, que tienen uno más enlaces dobles en cualquier posición. Como ejemplos cabe mencionar vinilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo y análogos.

La parte de "alqueno inferior" en "alcoxi inferior-carbonil(alqueno inferior)" es la misma que "alqueno inferior" arriba citado.

Ejemplos de sustituyente(s) para “alquenilo inferior opcionalmente sustituido” son halógeno, alcoxi inferior, alquenilo inferior, amino, alquilo inferior-amino, alcoxi inferior-carbonilamino, alquilo inferior-tio, acilo, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, ciano, cicloalquilo, fenilo, alquilo inferior-fenilo, alcoxi inferior-fenilo, naftilo y/o heterociclilo.

5 “Acilo” incluye (1) alquilcarbonilos o alquenilcarbonilos lineales o ramificados C1 hasta C10, preferiblemente C1 hasta C6 y sobre todo C1 a C4, (2) cicloalquilcarbonilos C4 hasta C9 y preferiblemente C4 a C7 y (3) arilcarbonilos C7 hasta C11. Como ejemplos cabe citar formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, pivaloilo, hexanoilo, acrililo, propiloilo, metacrililo, crotonoilo, ciclopropilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, ciclooctilcarbonilo, benzoilo y análogos.

10 La parte de “acilo” en “aciloxi” es la misma que arriba.

15 “Cicloalquenilo” incluye un grupo que lleva uno o más enlaces dobles en cualquier posición posible del cicloalquilo anterior. Como ejemplos cabe citar ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopteneno, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y análogos.

Ejemplos de sustituyente(s) para “cicloalquenilo opcionalmente sustituido” son uno o más sustituyentes escogidos del grupo de sustituyentes  $\beta$ .

20 Ejemplos de sustituyente(s) para “amino opcionalmente sustituido” son los del grupo  $\beta$ , benzoilo opcionalmente sustituido y/o heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior y/o alquilo inferior-tio como sustituyente(s) en ambos casos.

25 “Ariilo” incluye un carbociclilo aromático monocíclico o policíclico. Como ejemplos cabe citar fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo y análogos. También incluye ariilo condensado con otros carbociclicos no aromáticos. Como ejemplos cabe citar indanilo, indenilo, bifenilo, acenafilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo y análogos. Se prefiere el fenilo.

La parte de “ariilo” en “aril-alcoxi inferior-carbonilo” es la misma que arriba.

30 “Ariilo opcionalmente sustituido” o “fenilo opcionalmente sustituido” en Z incluye respectivamente el “ariilo” o “fenilo” anterior sustituido opcionalmente con un sustituyente del grupo  $\alpha$  o con alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más grupos escogidos del grupo de sustituyentes  $\alpha$ .

Ejemplos de sustituyente(s) para “ariilo opcionalmente sustituido” y “fenilo opcionalmente sustituido” en cualquier radical que no sea Z son uno o más grupos escogidos del grupo de sustituyentes  $\beta$ .

35 “Carbociclilo” incluye los anteriores radicales “cicloalquilo”, “cicloalquenilo”, “bicicloalquilo” y “ariilo”.

“Carbociclilo no aromático” incluye los anteriores radicales “cicloalquilo”, “cicloalquenilo” y “bicicloalquilo”

40 “Carbociclilo opcionalmente sustituido” incluye los anteriores radicales “cicloalquilo opcionalmente sustituido”, “cicloalquenilo opcionalmente sustituido”, “bicicloalquilo opcionalmente sustituido” y “ariilo opcionalmente sustituido”.

45 “Heterociclilo” incluye un grupo heterocíclico que contiene uno o más heteroátomos elegidos arbitrariamente entre O, S y N. Como ejemplos cabe citar heteroarilos de 5 o 6 miembros, tales como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, isooxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo, tienilo y análogos; heterociclicos condensados de dos anillos como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizino, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopirano, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, triazoropiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidrobentotienilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo (p.ej. tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilo y análogos), benzoxazolinonilo, benzoisoxazolinonilo, benzoxazinonilo, benzoxiazepinonilo, oxazolopiridinonilo, benzodioxolilo y análogos; heterociclicos condensados de tres anillos como carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, dibenzofurilo y análogos; y heterociclicos no aromáticos como dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxatiolanilo, azetidino, tianilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroisotiazolilo y análogos.

60 “Heterociclilo condensado” con un anillo que no sea un heterociclo (p.ej. benzotiazolilo y análogos) puede estar unido a los otros grupos en cualquier posición posible.

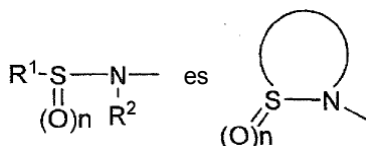
Los sustituyentes de “heterociclilo opcionalmente sustituido” o “heterociclilo condensado de dos anillos sustituido opcionalmente” son los mismos que para el “ariilo opcionalmente sustituido” anterior.

65 La parte de heterociclilo en los radicales “heterociclicarbonilo”, “heterociclixo”, “heterociclitio” o “fenilo sustituido con heterociclilo” es la misma que el “heterociclilo” anterior.

“Alquileno inferior” incluye un grupo bivalente formado por 1 hasta 6 unidades de metileno, preferiblemente 2 hasta 6 y con mayor preferencia 3 hasta 6. Como ejemplos cabe mencionar metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno y análogos. Se prefiere especialmente el tetrametileno.

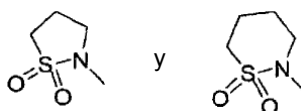
“R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formar conjuntamente alquileno inferior” incluye el caso en que

[Fórmula 21]



Son ejemplos preferidos

[Fórmula 22]



La parte de alquileno inferior en “alquileno inferior-dioxi” es la misma que el “alquileno inferior” anterior. Se prefiere metilendioxi o etilendioxi.

“Alquenileno inferior” incluye un grupo bivalente formado por 2 hasta 6 unidades de metileno, preferiblemente 3 hasta 6 y con mayor preferencia 4 hasta 5, que lleva al menos un doble enlace.

“Cicloalquileno” incluye un grupo bivalente formado al excluir un átomo de hidrógeno del anterior “cicloalquilo”. Como cicloalquileno para X se prefiere el 1,4-ciclohexandiilo.

El término “cicloalquenileno” incluye un grupo que lleva al menos un doble enlace en el cicloalquileno anterior.

“Bicicloalquileno” incluye un grupo formado al excluir un átomo de hidrógeno del anterior “bicicloalquilo”. Como ejemplos cabe mencionar biciclo[2.1.0]pentileno, biciclo[2.2.1]heptileno, biciclo[2.2.2]octileno, biciclo[3.2.1]octileno y análogos.

“Heterociclodiiilo” incluye un grupo bivalente formado al excluir un átomo de hidrógeno del anterior “heterocicliilo”. Se prefieren los radicales piperidinodiilo, piperazindiilo, piridinodiilo, pirimidinodiilo, pirazinodiilo, pirrolidinodiilo o pirrolodiilo, sobre todo piperidinodiilo.

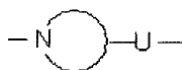
“Arieno” incluye un grupo bivalente formado al excluir un átomo de hidrógeno del anterior “arilo”. Se prefiere el radical fenileno.

“Heteroarileno” incluye grupos aromáticos en el “heterociclodiiilo” anterior. Como ejemplos cabe citar pirrolodiilo, imidazolodiilo, pirazolodiilo, piridinodiilo, piridazinodiilo, pirimidinodiilo, pirazinodiilo, triazolodiilo, triazinodiilo, isoxazolodiilo, oxazolodiilo, oxadiazolodiilo, isotiazolodiilo, tiazolodiilo, tiadiazolodiilo, furandiilo, tiofenodiilo y análogos.

Ejemplos de sustituyente(s) para “alquileno inferior opcionalmente sustituido”, “alquenileno inferior opcionalmente sustituido”, “cicloalquileno opcionalmente sustituido”, “ciclohexileno opcionalmente sustituido”, “bicicloalquileno opcionalmente sustituido”, “cicloalquenileno opcionalmente sustituido”, “fenileno opcionalmente sustituido”, “heterociclidiiilo opcionalmente sustituido” y “piperidinileno opcionalmente sustituido” son uno o más grupos escogidos del grupo de sustituyentes β. Se prefiere halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, halógeno-alquilo(inferior), alcoxi inferior, amino, alquilo inferior-amino, acilo, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo o análogos. Estos sustituyentes pueden estar unidos en cualquier posición.

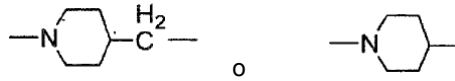
Cuando -NR<sup>2</sup>-X- es un grupo de la fórmula:

[Fórmula 23]



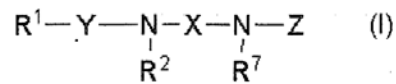
U es preferiblemente metileno o etileno. Se prefiere más un grupo de la fórmula:

[Fórmula 24]



Para la presente invención se prefieren los compuestos siguientes.  
Un compuesto de la fórmula (I):

[Fórmula 25]



donde

R<sup>1</sup> es alquilo inferior,

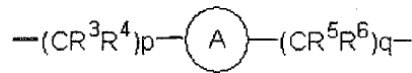
Y es -S(O)<sub>2</sub>-,

R<sup>2</sup> es hidrógeno,

R<sup>7</sup> es hidrógeno,

X es un grupo de la fórmula:

[Fórmula 26]

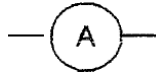


donde

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente entre sí hidrógeno,

un grupo de la fórmula:

[Fórmula 27]

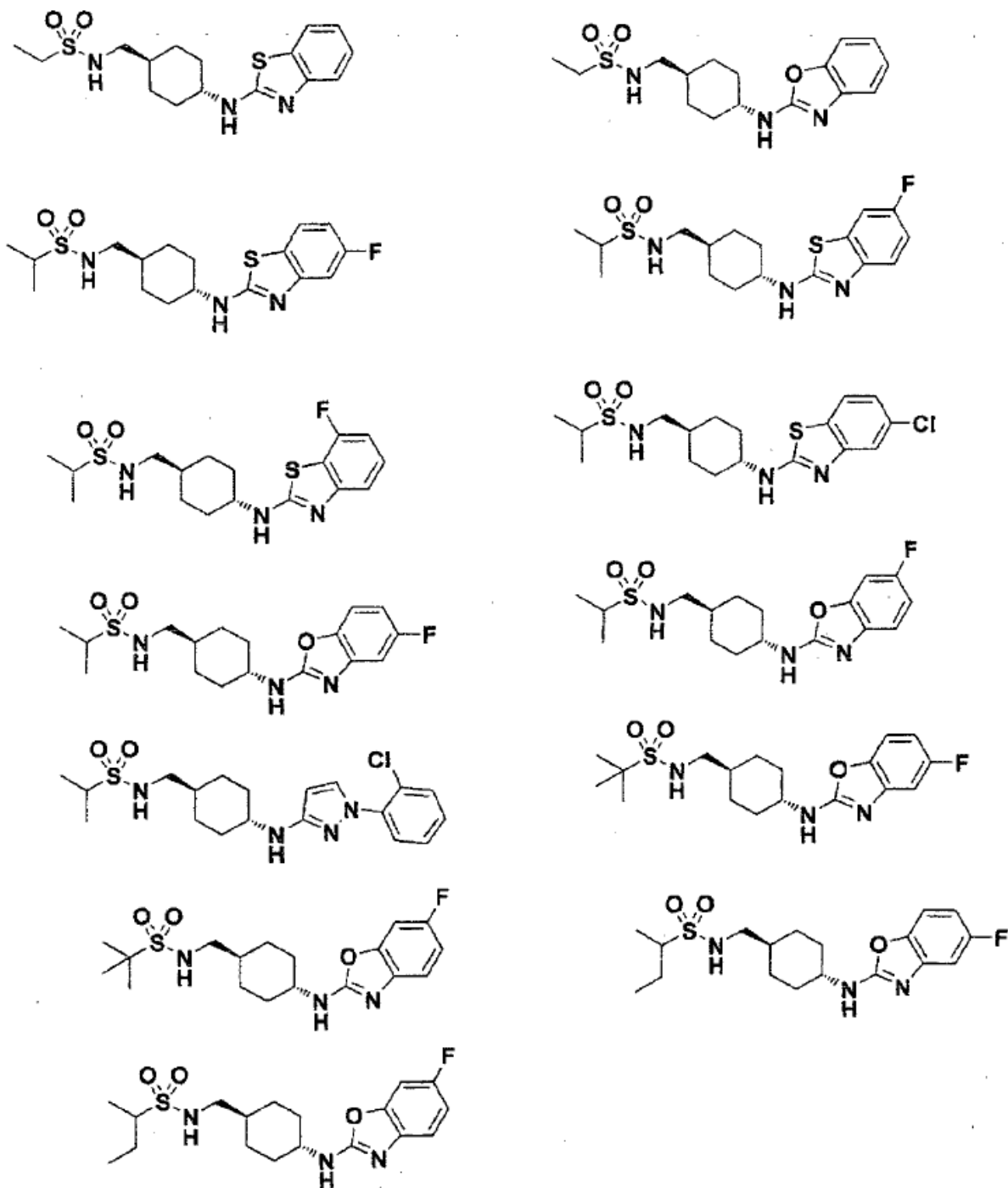


es cicloalquileo, p es 1 y q es 0, y

Z es pirazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido o benzoxazolilo opcionalmente sustituido.

Los siguientes compuestos son más preferidos.

[Fórmula 28]



- 5 Los anteriores compuestos muestran un buen comportamiento, en concreto porque tienen el efecto de moderar la ganancia de peso corporal a pequeñas dosis.

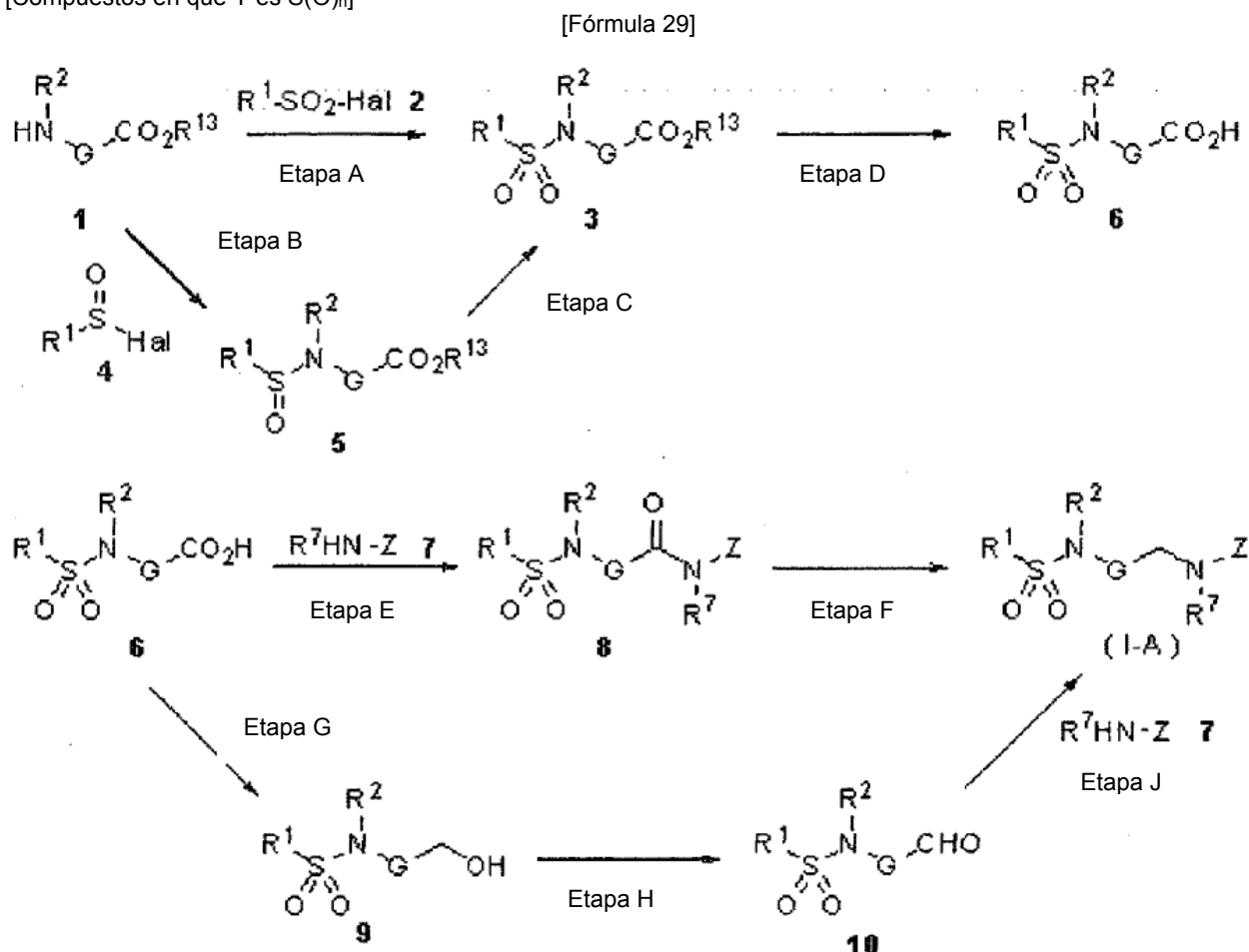
Los compuestos de la presente invención incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable que pueda formarse a partir de los mismos. Son ejemplos de "sal farmacéuticamente aceptable" las formadas con ácidos minerales como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares; las sales con ácidos orgánicos el ácido para-toluenosulfónico, el ácido metanosulfónico, el ácido oxálico, el ácido cítrico y similares; las sales con bases orgánicas como amonio, trimetilamonio, trietilamonio y similares; las sales con metales alcalinos como sodio, potasio y similares; y las sales con metales alcalinotérreos como calcio, magnesio y similares.

- 15 Los compuestos de la presente invención incluyen solvatos de los mismos. Se prefieren los hidratos y el compuesto de la presente invención puede estar coordinado con un número arbitrario de moléculas de agua.

5 Cuando el compuesto (I) tiene un átomo de carbono asimétrico incluye racematos, todos los enantiómeros y todos los estereoisómeros, por ejemplo sus diastereoisómeros, epímeros, enantiómeros y similares. Si el compuesto (I) tiene uno o más enlaces dobles, forma un isómero E o Z. El compuesto (I) incluye ambos isómeros. Cuando X es cicloalquileo el compuesto (I) incluye tanto el isómero cis como el isómero trans.

Por ejemplo, el compuesto (I) se puede sintetizar por los métodos siguientes. De aquí en adelante X se describe como -CH<sub>2</sub>-G- o -G-CH<sub>2</sub>-.

10 [Compuestos en que Y es S(O)<sub>n</sub>]



15 En el esquema anterior Hal es halógeno, -G-CH<sub>2</sub>- es lo mismo que -X- en la fórmula (I), R<sup>13</sup> es alquilo inferior y los demás símbolos tienen el mismo significado que antes.

Etapa A

20 El compuesto 1 se hace reaccionar con el haluro de sulfonilo 2 que lleva el sustituyente R<sup>1</sup> deseado en un disolvente adecuado, entre 0°C y 50°C durante varios minutos, para dar el compuesto 3 en el cual n es 2. Como ejemplos del disolvente cabe mencionar tetrahidrofurano, dimetilformamida, dietiléter, diclorometano, tolueno, benceno, xileno, ciclohexano, hexano, cloroformo, acetato de etilo, acetato de butilo, pentano, heptano, dioxano, acetona, acetonitrilo, sus mezclas y similares.

25 Etapa B

El compuesto 5, en que n es 1, se puede sintetizar haciendo reaccionar el compuesto 1 y el haluro de sulfinilo 4 que lleva el sustituyente R<sup>1</sup>. Las condiciones de reacción son las mismas que las de la etapa A.

30 Etapa C

El compuesto 5 obtenido en la etapa B se oxida del modo usual para dar el compuesto 3, en el cual n es 2. Como ejemplos de oxidante cabe mencionar ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético, peróxido de hidrógeno, ácido

trifluoroperacético, peryodato sódico, hipoclorito sódico, permanganato potásico y similares. La reacción se puede efectuar en el intervalo de 0°C a 50°C. Como ejemplos de disolventes cabe citar tetrahidrofurano, dimetilformamida, dietiléter, diclorometano, tolueno, benceno, xileno, ciclohexano, hexano, cloroformo, acetato de etilo, acetato de butilo, pentano, heptano, dioxano, acetona, acetonitrilo, agua, metanol, etanol, isopropanol, sus mezclas y similares.

5

#### Etapa D

El compuesto 3 resultante de la etapa A o C se trata con una base en un disolvente idóneo para dar el compuesto 6. Como ejemplos de bases cabe mencionar hidróxido bórico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrazina, sal lítica de propanotiol y análogas. Como ejemplos del disolvente cabe citar tetrahidrofurano, dimetilformamida, dioxano, acetona, acetonitrilo, metanol, etanol, agua, sus mezclas y similares. La reacción se puede efectuar en el intervalo de 0°C a 100°C, durante varios minutos hasta decenas de horas.

10

#### Etapa E

15

El compuesto 6 resultante de la etapa D se hace reaccionar con el compuesto amínico 7, que lleva el sustituyente Z deseado y R<sup>7</sup>, en un disolvente adecuado entre 0°C y 50°C, durante varios minutos hasta varias horas, para dar el compuesto 8. Como ejemplos del disolvente cabe citar tetrahidrofurano, dimetilformamida, dietiléter, diclorometano, tolueno, benceno, xileno, ciclohexano, hexano, cloroformo, acetato de etilo, acetato de butilo, pentano, heptano, dioxano, acetona, acetonitrilo, sus mezclas y similares. Si es necesario se puede usar un activador como cloruro de tionilo, haluro de ácido, anhídrido de ácido, éster activado y análogos.

20

#### Etapa F

El compuesto 8 resultante se trata con un agente reductor en un disolvente adecuado, para dar el compuesto (I-A). Como ejemplos del agente reductor cabe citar borohidruro sódico, hidruro de boro y litio, hidruro de aluminio y litio, y análogos. Como ejemplos del disolvente cabe citar tetrahidrofurano, dimetilformamida, dioxano, acetonitrilo, metanol, etanol, propanol, ácido acético, sus mezclas y similares. La reacción se puede llevar a cabo en el intervalo de 0°C a 100°C, durante varios minutos hasta decenas de horas.

25

30

#### Etapa G

El compuesto 6 resultante de la etapa D se trata con un agente reductor en un disolvente adecuado, para dar el compuesto 9. Como ejemplos del agente reductor cabe citar borohidruro sódico, hidruro de boro y litio, hidruro de aluminio y litio, diborano y análogos. Como ejemplos del disolvente cabe citar tetrahidrofurano, dimetilformamida, dioxano, acetonitrilo, metanol, etanol, propanol, sus mezclas y similares. La reacción se puede llevar a cabo en el intervalo de 0°C hasta 100°C, durante varios minutos hasta decenas de horas. El compuesto 9 se puede obtener mediante intermedios tales como haluro de ácido, anhídrido de ácido, éster activado y análogos, si es preciso.

35

#### Etapa H

El compuesto 9 resultante de la etapa G se oxida del modo habitual, para dar el compuesto 10. Como ejemplos de oxidante cabe citar ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético, peróxido de hidrógeno, ácido trifluoroperacético, peryodato sódico, hipoclorito sódico, permanganato potásico, peryodinano de Dess-Martin, dimetilsulfóxido/cloruro de oxalilo (oxidación de Swern), catalizador de rutenio y similares. La reacción se puede llevar a cabo en el intervalo de -80°C hasta 50°C. Como ejemplos del disolvente cabe mencionar tetrahidrofurano, dimetilformamida, dietiléter, diclorometano, tolueno, benceno, xileno, ciclohexano, hexano, cloroformo, acetato de etilo, acetato de butilo, pentano, heptano, dioxano, acetona, acetonitrilo, agua, metanol, etanol, isopropanol, sus mezclas y similares.

45

#### Etapa J

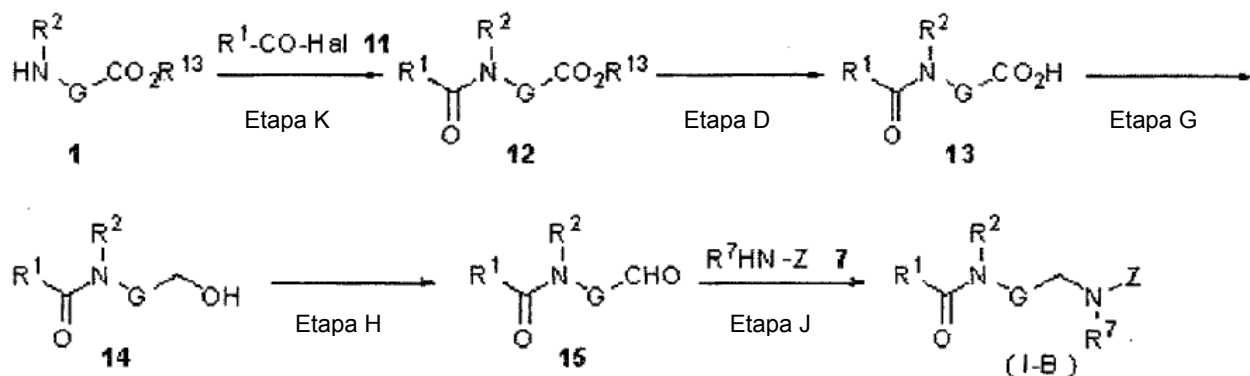
El compuesto 10 resultante y el compuesto amínico 7 que lleva los sustituyentes deseados Z y R<sup>7</sup> se someten a una reacción de aminación reductora mediante un método ordinario, para dar el compuesto (I-A). Como ejemplos del agente reductor cabe citar borohidruro sódico, triacetoxi-borohidruro sódico, ciano-borohidruro sódico y análogos. La reacción se puede llevar a cabo en el intervalo de 0°C hasta 50°C. Como ejemplos del disolvente cabe mencionar tetrahidrofurano, dimetilformamida, dioxano, acetonitrilo, metanol, etanol, propanol, ácido acético, ácido clorhídrico, sus mezclas y similares.

50

55

[Compuestos en que Y es CO]

[Fórmula 30]



En el esquema anterior cada símbolo tiene el mismo significado que arriba y  $\text{-G-CH}_2\text{-}$  es lo mismo que  $\text{-X-}$  en la fórmula (I).

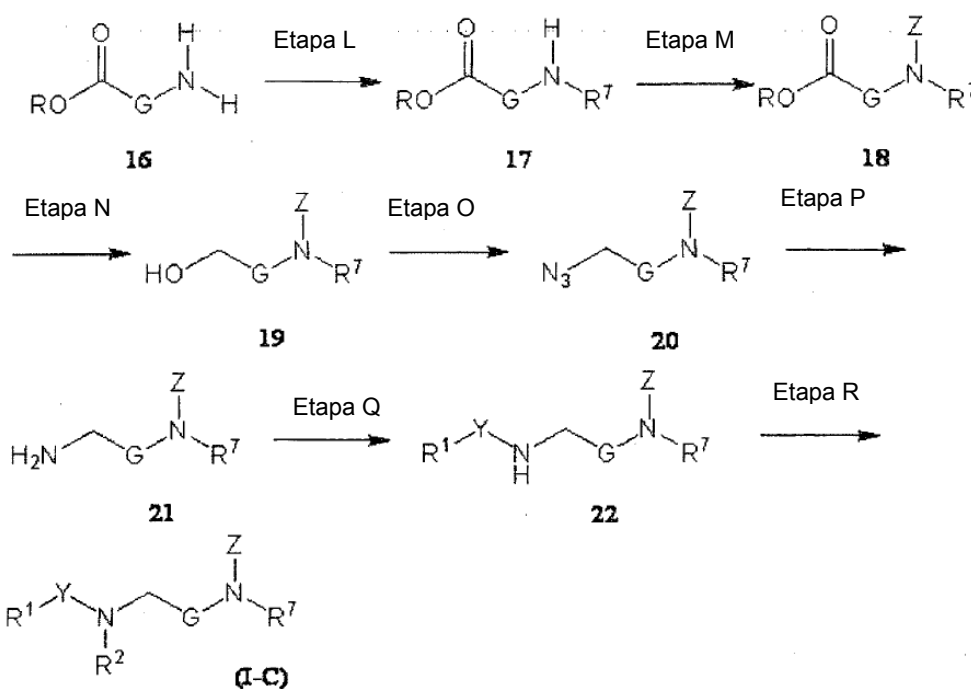
10 Etapa K

El compuesto 1 se hace reaccionar con el haluro de acilo 11 que lleva el sustituyente deseado  $\text{R}^1$ , en un disolvente adecuado, en el intervalo de  $-20^\circ\text{C}$  hasta  $50^\circ\text{C}$  durante varios minutos hasta varias horas, para dar el compuesto 12. Como ejemplos del disolvente cabe mencionar tetrahidrofurano, dimetilformamida, dietiléter, diclorometano, tolueno, benceno, xileno, ciclohexano, hexano, cloroformo, acetato de etilo, acetato de butilo, pentano, heptano, dioxano, acetona, acetonitrilo, sus mezclas y similares.

Etapa D, G, H y J

20 El compuesto 12 resultante se somete al método similar a las anteriores etapas D, G, H y J, para dar el compuesto (I-B) de la presente invención.

[Fórmula 31]



En el esquema anterior cada símbolo tiene el mismo significado que arriba,  $\text{CH}_2\text{-G-}$  es lo mismo que  $\text{-X-}$  en la fórmula (I) y R es alquilo.



## Etapa L

5 Esta etapa sirve para introducir el sustituyente  $R^7$  en el compuesto 16. Por ejemplo, el compuesto 16 se hace reaccionar con  $R^7X^1$ , donde  $X^1$  es halógeno, en presencia de una base, para dar el compuesto 17. Como ejemplos del disolvente cabe mencionar tetrahidrofurano y dimetilformamida. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. Como ejemplos de la base cabe citar trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina y análogos. Esta etapa no es necesaria para los compuestos en que  $R^7$  es hidrógeno en la fórmula (I-C).

## Etapa M

10 Esta etapa sirve para introducir el sustituyente Z en el compuesto 17. Por ejemplo, el compuesto 17 se hace reaccionar con  $ZX^1$ , donde  $X^1$  es halógeno, en presencia de una base, para dar el compuesto 18. Como ejemplos del disolvente cabe mencionar metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida y análogos. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o calentando. Por ejemplo, se puede efectuar en un tubo sellado dentro de un reactor de microondas. Como ejemplos de la base cabe citar N,N-diisopropiletilamina y análogos.

## Etapa N

20 En esta etapa se reduce el compuesto 18 para dar el compuesto 19. Como ejemplo de agente reductor cabe citar el hidruro de aluminio y litio. Como ejemplos del disolvente cabe mencionar el tetrahidrofurano y similares. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente.

## Etapa O

25 En esta etapa se obtiene el compuesto 20 por azidación del compuesto 19. Por ejemplo, se hace reaccionar cloruro de metanosulfonilo con el compuesto 19, empleando trietilamina como base para dar el mesilato. Como disolvente para la mesilación se puede utilizar cloroformo. El compuesto resultante se hace reaccionar con azida sódica y la azidación se efectúa en dimetilformamida o similar, a temperatura ambiente o calentando, para dar el compuesto 20.

## Etapa P

30 En esta etapa se reduce el compuesto 20 para obtener el compuesto 21. La reducción puede ser catalítica. Como ejemplos del catalizador cabe mencionar el paladio-carbón al 10% y análogos. Como ejemplos del disolvente cabe citar el etanol y similares.

## Etapa Q

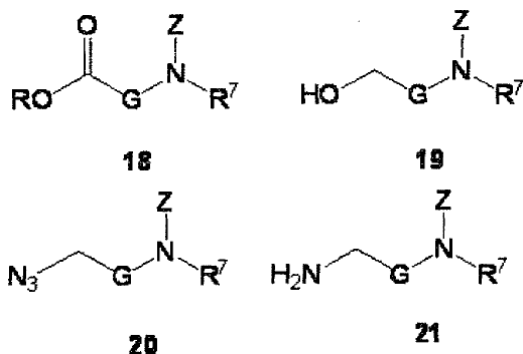
35 En esta etapa un compuesto de la fórmula  $R^1-Y-X^1$ , en que  $X^1$  es halógeno o similar e Y es S, SO,  $SO_2$  o CO, se hace reaccionar con el compuesto 21 para dar el compuesto 22. Ejemplos de un compuesto de la fórmula  $R^1-Y-X^1$  hay varios, cloruro de sulfonilo, cloruro de sulfinilo, cloruros de acilo y análogos. Como ejemplos del disolvente cabe mencionar tetrahidrofurano, dimetilformamida y similares. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o calentando. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base como por ejemplo piridina, trietilamina y similar. Un compuesto en que  $R^2$  sea hidrógeno en la fórmula (I-C) no requiere la siguiente etapa R y el compuesto 22 es el finalmente buscado. Esta reacción se puede realizar con un compuesto de la fórmula  $R^1-Y-X^1$  en el que Y es S o SO, para dar el compuesto 22 y luego puede llevarse a cabo la oxidación para transformarlo en un compuesto donde Y sea  $SO_2$ , el cual se emplea en la siguiente etapa.

## Etapa R

40 En esta etapa sirve para introducir el sustituyente  $R^2$  en el compuesto 22. El compuesto 22 se hace reaccionar con  $R^2X^1$ , donde  $X^1$  es halógeno o similar, en presencia de una base, para dar el compuesto (I-C). Como ejemplos de la base cabe citar el hidruro sódico y análogos. Como ejemplos del disolvente dimetilformamida y similares.

55 En las anteriores etapas son útiles los intermedios siguientes.

[Fórmula 32]



5 donde  
 R es alquilo inferior opcionalmente sustituido,  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido,  
 G es 1,4-cicloalquileno, y  
 Z es carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.

10 R es preferiblemente alquilo inferior y con mayor preferencia metilo y etilo, sobre todo etilo.  
 R<sup>7</sup> es preferiblemente hidrógeno.

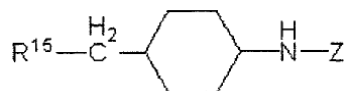
15 Z es preferiblemente heterociclilo opcionalmente sustituido.

Se prefieren especialmente los compuestos siguientes.

Un compuesto de la fórmula:

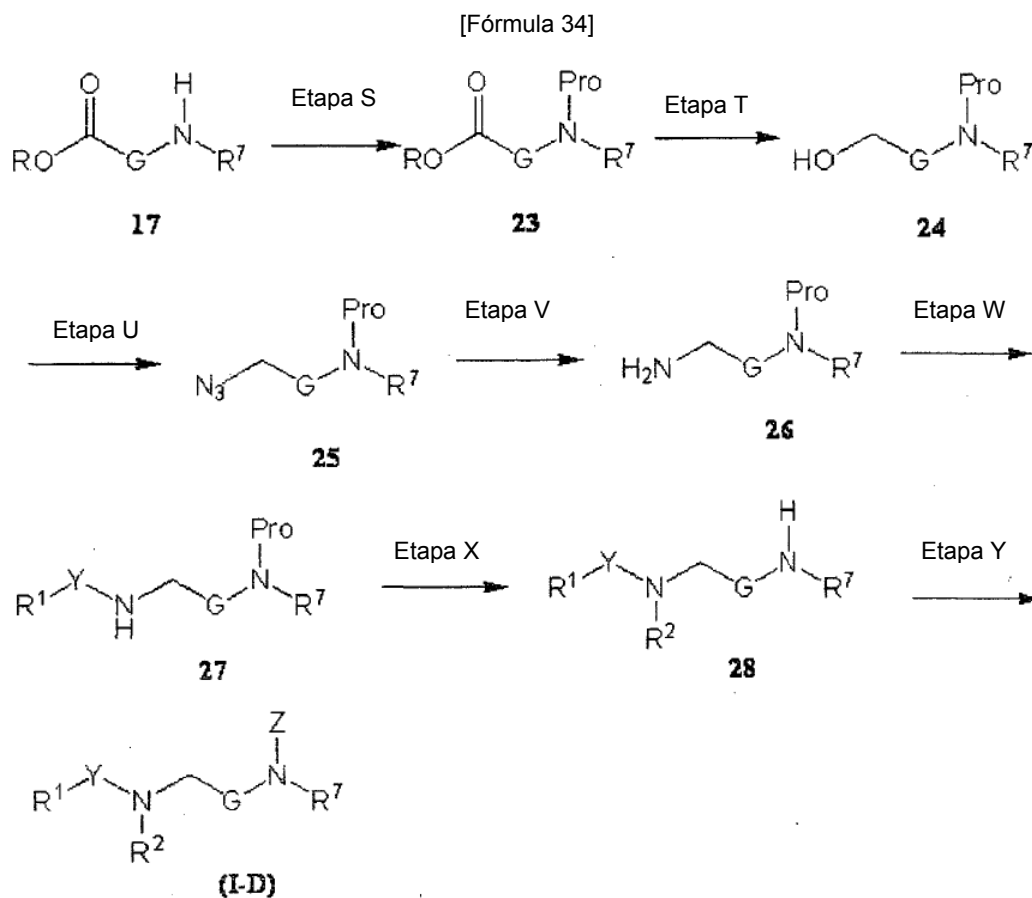
20

[Fórmula 33]



25 donde  
 R<sup>15</sup> es NH<sub>2</sub> o OH, y  
 Z es piridilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido,  
 pirimidinilo opcionalmente sustituido, quinolilo opcionalmente sustituido, isoquinolilo opcionalmente sustituido,  
 benzotiazolilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo opcionalmente sustituido, benzopiridilo opcionalmente  
 30 sustituido, benzopiridazinilo opcionalmente sustituido, benzimidazolilo opcionalmente sustituido, benzoxazolilo  
 opcionalmente sustituido, tiazolopiridilo opcionalmente sustituido, isoxazolinonilo opcionalmente sustituido,  
 oxazolinonilo opcionalmente sustituido, benzoxazinonilo opcionalmente sustituido o benzoxiazepinonilo  
 opcionalmente sustituido.

35



- 5 En el esquema anterior cada símbolo tiene el mismo significado que antes,  $-\text{CH}_2\text{-G-}$  es lo mismo que  $-\text{X-}$  en la fórmula (I), R es alquilo y Pro es un grupo protector de amino.

#### Etapa S

- 10 Esta etapa sirve para introducir un grupo protector en el compuesto 17. Como grupo protector se puede utilizar el descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodra W. Greene) o análogos. Se prefieren los grupos protectores de amino que pueden eliminarse en condiciones ácidas. Como ejemplos cabe citar benciloxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo y análogos. Por ejemplo,  $\text{ProX}^1$  - en que  $\text{X}^1$  es halógeno o similar y Pro es benciloxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo o análogo - y  $\text{Pro-O-Pro}$  - en que Pro es benciloxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo o análogo - reaccionan en presencia de la base para dar el compuesto 23. Son ejemplos del disolvente el tetrahidrofurano y la dimetilformamida. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente. Como ejemplos de la base cabe citar trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina y análogas. La reacción también se puede realizar con un compuesto en el que  $\text{R}^7$  sea hidrógeno.

#### Etapa T

Esta etapa es para reducir el compuesto 23 a compuesto 24. Como agente reductor se puede usar hidruro de aluminio y litio. Son ejemplos del disolvente el tetrahidrofurano y similares. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente.

#### Etapa U

- 25 Esta etapa sirve para obtener el compuesto 25 por azidación del compuesto 24. Por ejemplo, el compuesto 24 se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, empleando trietilamina como base, para dar el mesilato. Como disolvente de mesilación se puede usar cloroformo. El compuesto obtenido se hace reaccionar con azida sódica y la azidación se efectúa en dimetilformamida o similar, a temperatura ambiente o calentando, para dar el compuesto 25.

#### Etapa V

- 35 En esta etapa se reduce el compuesto 25 para dar el compuesto 26. El compuesto 25 se reduce con trifenilfosfina y agua para obtener el compuesto 26. La reacción se puede llevar a cabo calentando. Un ejemplo de disolvente es el tetrahidrofurano. Se puede usar la reducción catalítica excepto en el método de reducción con trifenilfosfina. Para la

reducción catalítica puede utilizarse como catalizador paladio-carbón al 10% o similar. Como ejemplos del disolvente cabe citar etanol y análogos. El método de reducción puede elegirse adecuadamente en función del grupo protector empleado.

#### 5 Etapa W

Esta es la etapa para hacer reaccionar un compuesto de la fórmula  $R^1-Y-X^1$  - en el cual  $X^1$  es halógeno o similar e Y es S, SO, SO<sub>2</sub> o CO - con el compuesto 26, para obtener el compuesto 27. Ejemplos del compuesto de la fórmula  $R^1-Y-X^1$  hay varios, cloruro de sulfonilo, cloruro de sulfinilo y cloruros de acilo. Como ejemplos del disolvente cabe mencionar tetrahidrofurano, dimetilformamida y similares. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o calentando. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base como por ejemplo piridina, trietilamina y similar. Esta reacción se puede efectuar con un compuesto de la fórmula  $R^1-Y-X^1$  en el que Y es S o SO, para dar el compuesto 27 y luego puede llevarse a cabo la oxidación para transformarlo en un compuesto donde Y sea SO<sub>2</sub>, el cual se emplea en la siguiente etapa.

#### 15 Etapa X

Esta etapa sirve para eliminar el grupo protector del compuesto 27. El método de eliminación del grupo protector se puede usar eligiendo distintas condiciones según el tipo de dicho grupo. Por ejemplo, el terc-butiloxicarbonilo se puede eliminar con ácido. El benciloxicarbonilo se puede eliminar por reducción catalítica o similar.

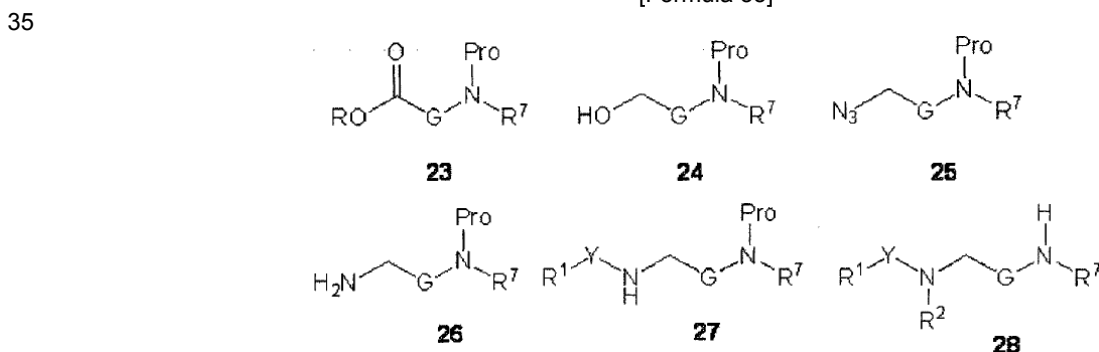
#### Etapa Y

Esta etapa sirve para introducir el sustituyente Z en el compuesto 28. Por ejemplo,  $ZX^1$  - en que  $X^1$  es halógeno - se hace reaccionar en presencia de base para dar el compuesto (I-D). Como ejemplos del disolvente cabe mencionar metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida y similares. La reacción se puede efectuar a temperatura ambiente o calentando. Por ejemplo, se puede llevar a cabo en un tubo sellado dentro de un reactor de microondas. Como ejemplos de la base cabe citar N,N-diisopropiletilamina y análogas.

30 En las etapas anteriores son útiles los intermedios siguientes.

Un compuesto de la fórmula:

[Fórmula 35]



donde

- 40 R es alquilo inferior opcionalmente sustituido,  
 Pro es un grupo protector,  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido,  
 G es 1,4-cicloalquileo,  
 Y es SO<sub>2</sub> o SO,  
 45 R<sup>1</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido, y  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido

R es preferiblemente alquilo inferior y con mayor preferencia metilo y etilo, sobre todo etilo.

50 Pro es preferiblemente un grupo protector que puede eliminarse en condiciones ácidas. Son ejemplos de Pro los de la fórmula  $-(C=O)-O-R$ , en que R es alquilo inferior opcionalmente sustituido o alqueno inferior opcionalmente sustituido, con especial preferencia terc-butiloxicarbonilo.

R<sup>7</sup> es preferiblemente hidrógeno.

55 Y es preferiblemente SO<sub>2</sub>.

R<sup>1</sup> es preferiblemente alquilo inferior y con mayor preferencia isopropilo, etilo y terc-butilo, sobre todo terc-butilo.

R<sup>2</sup> es preferiblemente hidrógeno.

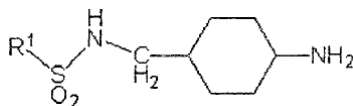
5

Se prefieren especialmente los compuestos siguientes.

Un compuesto de la fórmula:

10

[Fórmula 36]

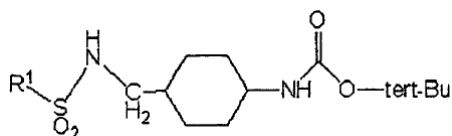


donde R<sup>1</sup> es etilo o terc-butilo.

15

Un compuesto de la fórmula:

[Fórmula 37]



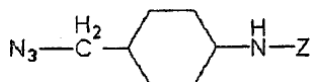
20

donde R<sup>1</sup> es etilo, isopropilo o terc-butilo.

Un compuesto de la fórmula:

25

[Fórmula 38]



30

donde Z es carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.

Todos los compuestos de la presente invención, tal como están definidos en las reivindicaciones adjuntas, tienen actividad antagonista de NPY-Y5.

35

En la fórmula (I)

un compuesto en que R<sup>1</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido (en lo sucesivo "R<sup>1</sup> es R1-1"),

un compuesto en que R<sup>1</sup> es alquilo C1 a C10 opcionalmente sustituido con halógeno (en lo sucesivo "R<sup>1</sup> es R1-2"),

un compuesto en que R<sup>1</sup> es isopropilo o t-butilo (en lo sucesivo "R<sup>1</sup> es R1-3"),

un compuesto en que R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C1 a C3 (en lo sucesivo "R<sup>2</sup> es R2-1"),

40

un compuesto en que R<sup>2</sup> es hidrógeno (en lo sucesivo "R<sup>2</sup> es R2-2"),

un compuesto en que X es alquilenio inferior opcionalmente sustituido, alquilenio inferior opcionalmente sustituido o un grupo de la fórmula:

45

[Fórmula 39]



en que un grupo de la fórmula:

50

[Fórmula 40]



es cicloalquileo opcionalmente sustituido, cicloalquenileo opcionalmente sustituido, bicicloalquileo opcionalmente sustituido, fenileno opcionalmente sustituido o heterociclodio opcionalmente sustituido (en lo sucesivo "X es X-1"), un compuesto en que X es alquileo C2 a C6, alquenileo C3 a C6 o un grupo un grupo de la fórmula:

5 [Fórmula 41]



en que un grupo de la fórmula:

10 [Fórmula 42]



15 es cicloalquileo opcionalmente sustituido, cicloalquenileo opcionalmente sustituido, bicicloalquileo opcionalmente sustituido, fenileno opcionalmente sustituido, piperidinileno opcionalmente sustituido, tifenodiilo opcionalmente sustituido o furanodiilo opcionalmente sustituido (en lo sucesivo "X es X-2"), un compuesto en que X es alquileo C2 a C6 o un grupo de la fórmula:

20 [Fórmula 43]



en que un grupo de la fórmula:

25 [Fórmula 44]



30 es cicloalquenileo opcionalmente sustituido, fenileno opcionalmente sustituido, piperidinileno opcionalmente sustituido, tifenodiilo opcionalmente sustituido o furanodiilo opcionalmente sustituido (en lo sucesivo "X es X-3"), un compuesto en que X es (i) alquileo C2 a C6 o (ii) cicloalquileo o fenileno, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo inferior o halógeno(alquilo inferior) (en lo sucesivo "X es X-4"), un compuesto en que X es alquileo C2 a C6 o cicloalquileo C5 a C6 (en lo sucesivo "X es X-5"), un compuesto en que X es alquileo C3 a C6 o 1,4-ciclohexileno (en lo sucesivo "X es X-6"), un compuesto en que Y es -SO- (en lo sucesivo "Y es Y-1"), un compuesto en que Y es -SO<sub>2</sub>- (en lo sucesivo "Y es Y-2"), un compuesto en que Y es -CO- (en lo sucesivo "Y es Y-3"), un compuesto en que Z es alquilo inferior opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido (en lo sucesivo "Z es Z-1"), un compuesto en que Z es -(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>r</sub>-(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>s</sub>-V, donde R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo inferior y, si Z lleva dos o más R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y/o R<sup>11</sup>, cada R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> puede ser distinto, W es un enlace simple, O, S o NR<sup>12</sup>, R<sup>12</sup> es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo, V es hidrógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido, bicicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, r es un número entero de 1 a 4 y s es un número entero de 0 a 4 (en lo sucesivo "Z es Z-2"), un compuesto en que Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-V, donde W es un enlace simple, O, S o NR<sup>12</sup>, R<sup>12</sup> es hidrógeno o alquilo inferior, V es arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes son halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, halógeno(alquilo inferior), alcoxi inferior, alquenilo inferior, amino, alquilo inferior-amino, acilo, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, fenilo o heteroarilo monocíclico, r es un número entero de 1 a 4 y s es un número entero de 0 a 4 (en lo sucesivo "Z es Z-3"), un compuesto en que Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-V, donde W es un enlace simple, O, S, NH o NMe, V es fenilo sustituido opcionalmente o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes son halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, halógeno(alquilo inferior), alcoxi inferior, amino o alquilo inferior-amino, r es un número entero de 1 a 3 y s es un número entero 0 o 1 (en lo sucesivo "Z es Z-4"), un compuesto en que Z es carbociclilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes son halógeno, hidroxilo; alquilo inferior opcionalmente sustituido, donde el sustituyente es halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, ciano y/o fenilo; alquenilo inferior opcionalmente sustituido con alcoxi inferior-carbonilo; alcoxi inferior opcionalmente sustituido, donde el sustituyente es halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, alquilo inferior-amino, cicloalquilo, ciano y/o heterociclilo, cicloalquiloxi, acilo, alquilo inferior-tio, carbamoilo, alquilo inferior-carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo, hidroximiino; amino opcionalmente sustituido, donde el

sustituyente es alquilo inferior, hidroxil(alquilo inferior) opcionalmente protegido, alcoxi inferior(alquilo inferior), acilo, alquilo inferior-sulfonilo, arilsulfonilo y/o fenilo; fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, fenilo y/o heterociclilo, alquilo inferior-sulfonilo, alquilo inferior-sulfamoilo, cicloalquilsulfamoilo, nitro, ciano, alquilendioxi; fenilazo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, fenoxi, oxo; heterociclilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente es hidroxilo opcionalmente protegido, mercapto, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior-carbonilo, acilo, amino, alcoxi inferior-carbonilamino, carbamoilo, oxo, fenilo, alcoxi inferior-fenilo, halógenofenilo, heterociclilo y/o oxo; heterociclisulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, heterociclioxi; heterociclisulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior (en lo sucesivo "Z es Z-5"), un compuesto en que Z es fenilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente es halógeno, hidroxilo; alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior-carbonilo, ciano y/o fenilo, alcoxi inferior-carbonilo(alqueno inferior); alcoxi inferior opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, cicloalquilo y/o heterociclilo, cicloalquilo, acilo, alquilo inferior-tio, carbamoilo, alquilo inferior-carbamoilo; amino opcionalmente sustituido con alquilo inferior, hidroxil(alquilo inferior), acilo, alquilo inferior-sulfonilo y/o fenilo; fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, fenilo y/o heterociclilo, alquilo inferior-sulfamoilo, cicloalquilsulfamoilo, nitro, alquilendioxi; fenilazo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, fenoxi, oxo; heterociclilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, amino, carbamoilo, fenilo, halógenofenilo, heterociclilo y/o oxo; heterociclioxi y/o heterociclisulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior (en lo sucesivo "Z es Z-6"), un compuesto en que Z es fenilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente es halógeno; alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior-carbonilo y/o fenilo; alcoxi inferior opcionalmente sustituido con halógeno y/o cicloalquilo, cicloalquilo, acilo, alquilo inferior-tio, alquilo inferior-carbamoilo, amino opcionalmente sustituido con alquilo inferior, hidroxil(alquilo inferior), acilo y/o fenilo; fenilo opcionalmente sustituido con piperidilo, cicloalquilsulfamoilo, alquilendioxi, fenoxi; morfolinilo o morfolino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo inferior; piperidilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, fenilo, halógenofenilo y/o oxo; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, carbamoilo y/o oxo; piperazinilo opcionalmente sustituido con fenilo o pirimidinilo, dihidropiridilo, pirrolilo, pirrolinilo; imidazolilo opcionalmente sustituido con halógeno y/o alquilo inferior, pirazolilo, tienilo, tiadiazolilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo; tetrazolilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior y/o fenilo, indolinilo, indolilo, tetrahydroquinolino; benzotiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; tetrahydroisotiazolilo opcionalmente sustituido con oxo; benzopirranilo opcionalmente sustituido con oxo, tetrahidropirranilo, tetrahydrofurilo; morfolinossulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior y/o piperidilsulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior (en lo sucesivo "Z es Z-7"), un compuesto en que Z es fenilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente es halógeno, alquilo inferior, halógeno(alquilo inferior), alcoxi inferior, cicloalcoxi, alquilo inferior-carbamoilo, fenilo, alquilo inferior-morfolino y/o tetrahidropirranilo (en lo sucesivo "Z es Z-8"), un compuesto en que Z es heterociclilo opcionalmente sustituido, donde el sustituyente es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, halógeno(alquilo inferior), alcoxi inferior, mercapto, alquilo inferior-tio, acilo, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, amino, alquilo inferior-amino, fenilo, naftilo; feniltio opcionalmente sustituido con halógeno; fenoxi opcionalmente sustituido con halógeno, oxo y/o heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior (en lo sucesivo "Z es Z-9"), un compuesto en que Z es tienilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indazolilo, benzopirranilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dihydrobenzofurilo, carbazolilo, acridinilo, dibenzofurilo o tiazolopiridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con los sustituyentes elegidos del grupo formado por alquilo inferior, halógeno(alquilo inferior), alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, acilo, alcoxi inferior-carbonilo(alquilo inferior), mercapto, fenilo, naftilo, feniltio o fenoxi, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con halógeno, furilo, nitro, oxo, y morfolino opcionalmente sustituido con alquilo inferior (en lo sucesivo "Z es Z-10"), un compuesto en que Z es tienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, indolilo, isoindolinilo, benzopirranilo, quinolilo, carbazolilo, dibenzofurilo, benzopirranilo, benzotienilo o benzotiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes elegidos del grupo formado por alquilo inferior, halógeno-(alquilo inferior), alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, acilo, fenilo, naftilo, feniltio, alquilo inferior-morfolino y oxo (en lo sucesivo "Z es Z-11"), un compuesto en que R<sup>1</sup> es R1-2, R<sup>2</sup> es R2-2, n es 2 y una combinación X, Y y Z, es decir (X, Y, Z), es cualquiera de las siguientes.

(X,Y,Z) = (X-3,Y-2,Z-1), (X-3,Y-2,Z-2), (X-3,Y-2,Z-3), (X-3,Y-2,Z-4), (X-3,Y-2,Z-5), (X-3,Y-2,Z-6), (X-3,Y-2,Z-7), (X-3,Y-2,Z-8), (X-3,Y-2,Z-9), (X-3,Y-2,Z-10), (X-3,Y-2,Z-11), (X-3,Y-3,Z-1), (X-3,Y-3,Z-2), (X-3,Y-3,Z-3), (X-3,Y-3,Z-4), (X-3,Y-3,Z-5), (X-3,Y-3,Z-6), (X-3,Y-3,Z-7), (X-3,Y-3,Z-8), (X-3,Y-3,Z-9), (X-3,Y-3,Z-10), (X-3,Y-3,Z-11), (X-4,Y-2,Z-1), (X-4,Y-2,Z-2), (X-4,Y-2,Z-3), (X-4,Y-2,Z-4), (X-4,Y-2,Z-5), (X-4,Y-2,Z-6), (X-4,Y-2,Z-7), (X-4,Y-2,Z-8), (X-4,Y-2,Z-9), (X-4,Y-2,Z-10), (X-4,Y-2,Z-11), (X-4,Y-3,Z-1), (X-4,Y-3,Z-2), (X-4,Y-3,Z-3), (X-4,Y-3,Z-4), (X-4,Y-3,Z-5), (X-4,Y-3,Z-6), (X-4,Y-3,Z-7), (X-4,Y-3,Z-8), (X-4,Y-3,Z-9), (X-4,Y-3,Z-10), (X-4,Y-3,Z-11), (X-5,Y-2,Z-1), (X-5,Y-2,Z-2), (X-5,Y-2,Z-3), (X-5,Y-2,Z-4), (X-5,Y-2,Z-5), (X-5,Y-2,Z-6), (X-5,Y-2,Z-7), (X-5,Y-2,Z-8), (X-5,Y-2,Z-9), (X-5,Y-2,Z-10), (X-5,Y-2,Z-11), (X-5,Y-3,Z-1), (X-5,Y-3,Z-2), (X-5,Y-3,Z-3), (X-5,Y-3,Z-4), (X-5,Y-3,Z-5), (X-5,Y-3,Z-6), (X-5,Y-3,Z-7), (X-5,Y-3,Z-8), (X-5,Y-3,Z-9), (X-5,Y-3,Z-10) o (X-5,Y-3,Z-11)

la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La composición anoréctica o antiobesidad de la presente invención es especialmente útil para prevenir y/o tratar la obesidad y moderar la ingesta de alimento. Además la composición es eficaz para prevenir y/o tratar enfermedades en que la obesidad actúa como factor de riesgo, por ejemplo diabetes, hipertensión, hiperlipemia, aterosclerosis, síndrome coronario agudo y similares.

5 Asimismo, un compuesto de la presente invención no solo tiene actividad como antagonista del receptor NPY Y5, sino también cualquiera de las buenas propiedades medicinales siguientes o bien todas ellas.

- a) débil inhibición de los enzimas CYP,
- b) menor inducción de un enzima metabolizador de fármaco,
- c) buena disposición del fármaco, es decir gran biodisponibilidad,
- 10 d) baja toxicidad como inductor de anemia o similar,
- e) gran estabilidad metabólica,
- f) gran selectividad para el receptor Y5,
- g) gran solubilidad en agua,
- h) gran transportabilidad a través de la barrera hematoencefálica.

15 Además un compuesto de la presente invención tiene poca afinidad por los receptores NPY Y1 y Y2, pero una selectividad para el receptor NPY Y5. El NPY tiene una acción vasoconstrictora prolongada en la periferia mediante el receptor Y1, principalmente. Como el receptor Y5 no interviene en absoluto en esta acción, el compuesto tiene un bajo riesgo de inducir efectos secundarios basados en la vasoconstricción periférica y es de esperar que pueda usarse como una medicina segura.

20 El compuesto de la presente invención tiene un efecto antiobesidad porque modera la ingesta de alimento. Por tanto una de las características del presente antagonista es que no induce efectos secundarios tales como la dispepsia causada por los agentes antiobesidad que inhiben la digestión y la absorción, o efectos secundarios en el sistema nervioso tales como el efecto antidepresivo debido a un inhibidor del transportador de serotonina que presenta un efecto antiobesidad.

25 Una composición anoréctica o antiobesidad de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral. En caso de administración oral puede estar en cualquier forma habitual como tabletas, granulados, polvos, cápsulas, píldoras, soluciones, jarabes, tabletas bucales, tabletas sublinguales y similares. Si la composición se administra por vía parenteral se prefiere cualquiera de las formas usuales, por ejemplo inyecciones (p.ej. intravenosa, intramuscular y análogas), supositorios, agentes endérmicos, inhalaciones y similares. Se prefiere especialmente la administración oral porque los compuestos de la presente invención tienen una gran absorbabilidad oral.

30 Una composición farmacéutica se puede elaborar mezclando una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con varios aditivos farmacéuticos adecuados para la forma de administración, tales como excipientes, aglutinantes, humectantes, disgregantes, lubricantes y diluyentes. Cuando la composición es para inyectar se puede esterilizar un ingrediente activo junto con un soporte apropiado, para obtener una composición farmacéutica.

35 Como ejemplos de excipientes cabe citar lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, carbonato cálcico, celulosa cristalina y similares. Como ejemplos de aglutinantes cabe mencionar metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, gelatina, polivinilpirrolidona y similares. Como ejemplos de disgregantes carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, almidón, alginato sódico, agar, laurilsulfato sódico y similares. Como ejemplos de lubricantes talco, estearato magnésico, macrogol y similares. Como material básico para supositorios aceite de cacao, macrogol, metilcelulosa o similares. Cuando la composición se prepara en forma de soluciones, inyecciones emulsionadas o en suspensión se pueden añadir, como es usual, agentes solubilizantes, suspensores, emulsionantes, estabilizantes, conservantes, isotónicos y similares. Para la administración oral se pueden agregar los agentes edulcorantes, saborizantes y análogos, habitualmente empleados.

40 Aunque la dosificación de un compuesto de la presente invención como composición anoréctica o antiobesidad debería establecerse considerando la edad y el peso corporal del paciente, el tipo y estado de la enfermedad, la vía de administración y demás, la dosis oral habitual para un adulto es de 0,05 hasta 100 mg/kg/día y preferiblemente de 0,1 hasta 10 mg/kg/día. Para la administración parenteral una dosis habitual es de 0,005 hasta 10 mg/kg/día y preferiblemente de 0,01 hasta 1 mg/kg/día, aunque puede variar según las vías de administración. La dosis puede administrarse una sola vez al día o dividida en varias partes.

45 La presente invención más a fondo mediante los ejemplos siguientes.

50 Las abreviaturas usadas en la presente descripción tienen los significados siguientes.

- 60 Me: metilo
- Et: etilo
- i-Pr: isopropilo
- DMSO: dimetilsulfóxido
- 65 Pd-C: paladio-carbón
- THF: tetrahidrofurano



DMF: N,N-dimetilformamida  
mCPBA: ácido meta-cloroperoxibenzoico

Ejemplos

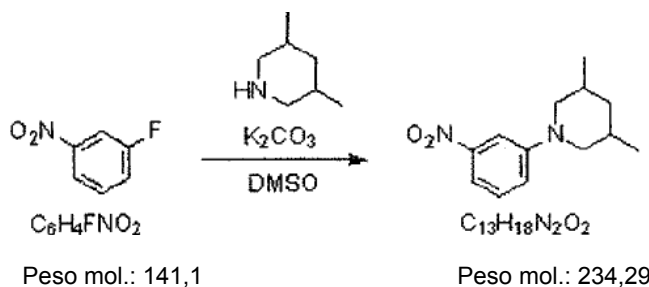
5

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia). Síntesis del compuesto (li-1)

Etapa 1

10

[Fórmula 45]



15

Se disolvió 3-fluoronitrobenzono (2,00 g, 14,2 mmoles) en dimetilsulfóxido (15 ml). Se añadió 3,5-dimetilpiperidina (3,21 g, 28,4 mmoles) y carbonato potásico (3,92 g, 28,4 mmoles) y la mezcla se agitó 3 horas a 150°C. El reactivo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se agregó acetato de etilo y hexano al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para obtener el nitrobenzono sustituido deseado (2,05 g, 62 % de rendimiento).

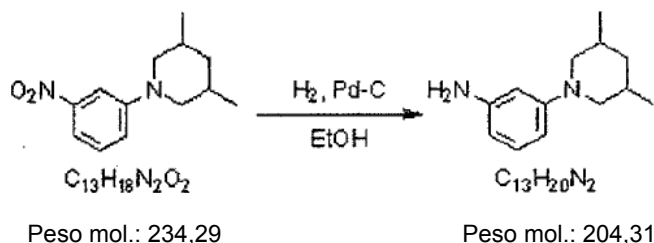
20

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0,76 (q, 1H, J = 12,0 Hz), 0,96 (d, 6H, J = 6,3 Hz), 1,70-1,91 (m, 3H), 2,32 (t, 2H, J = 12,0 Hz), 3,62-3,72 (m, 2H), 7,17-7,25 (m, 1H), 7,34 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,71 (s, 1H).

25

Etapa 2

[Fórmula 46]



30

El compuesto obtenido en la etapa 1 (2,05 g, 8,75 mmoles) se disolvió en etanol (25 ml) y se añadió Pd-C al 10% (0,20 g) para efectuar la reacción de hidrogenación durante 12 horas. El Pd-C se separó filtrando a través de celite y el filtrado se condensó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para obtener la anilina deseada (1,62 g, 90% de rendimiento).

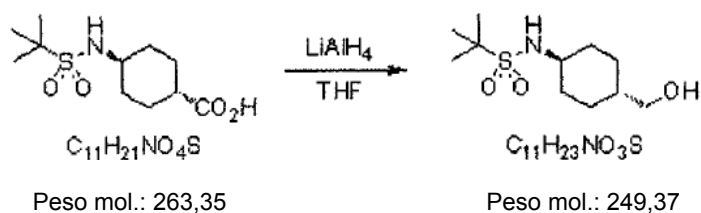
35

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0,69 (q, 1H, J = 12,0 Hz), 0,92 (d, 6H, J = 6,3 Hz), 1,75-1,98 (m, 3H), 2,22 (t, 2H, J = 12,0 Hz), 3,53-3,62 (m, 2H), 6,21 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,38 (s, 1H), 6,42 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 8,1 Hz).

40

Etapa 3

[Fórmula 47]



45

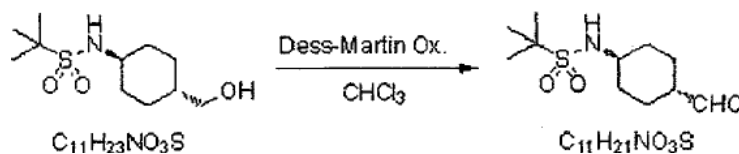
Se suspendió ácido carboxílico (el método de síntesis está descrito en la patente WO01/037826) (5,04 g, 19,1 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml). Se agregó hidruro de aluminio y litio (0,726 g, 19,1 mmoles) enfriando con hielo

y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El reactivo se agitó enfriando con hielo y se añadió cuidadosamente agua (1,5 ml) gota a gota. Después la mezcla se agitó 5 minutos a temperatura ambiente y el poso generado se separó por filtración. El filtrado se condensó a presión reducida. Se agregó acetato de etilo y hexano al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para obtener el alcohol deseado (3,15 g, 66% de rendimiento).

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0,88 (q, 2H, J = 11,6 Hz), 1,25 (s, 9H), 1,15-1,30 (m, 3H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,83-1,92 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 3,13-3,20 (m, 2H), 4,35 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

## Etapa 4

[Fórmula 48]



Peso mol.: 249,37

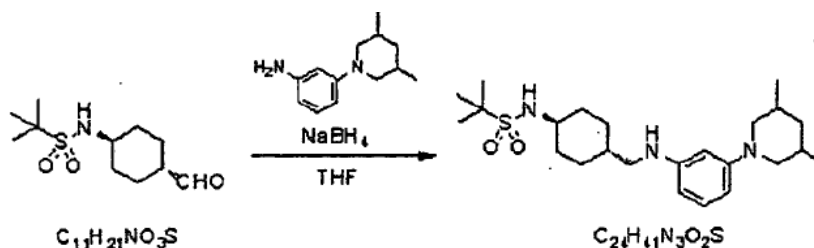
Peso mol.: 247,35

El compuesto obtenido en la etapa 3 (500 mg, 2,01 mmoles) se disolvió en cloroformo (5 ml) y se le adicionó peryodinano de Dess-Martin (893 mg, 2,11 mmoles). La mezcla se agitó 1 hora a temperatura ambiente. El poso se separó por filtración y el filtrado se condensó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para obtener el aldehído deseado (385 mg, 77% de rendimiento).

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1,26 (s, 9H), 1,13-1,38 (m, 4H), 1,85-1,98 (m, 4H), 2,16 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 9,54 (s, 1H).

## Etapa 5

[Fórmula 49]



Peso mol.: 247,35

Peso mol.: 435,67

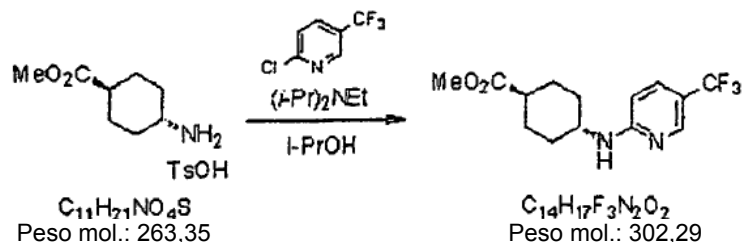
La anilina obtenida en la etapa 2 (107 mg, 0,523 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se le agregó el aldehído obtenido en la etapa 4 (130 mg, 0,523 mmoles) y la mezcla se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió borohidruro sódico (23,7mg, 0,628 mmoles) al reactivo y la mezcla se agitó 3 horas a temperatura ambiente. El reactivo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto deseado (99,3 mg, 43% de rendimiento).

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0,64 (q, 1H, J = 11,6 Hz), 0,87 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 0,92-1,08 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,15-1,32 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 1,58-1,95 (m, 7H), 2,08 (t, 2H, J = 11,6 Hz), 2,75-2,82 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,48-3,55 (m, 2H), 5,31 (m, 1H), 5,94 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,08-6,13 (m, 2H), 6,71 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,85 (t, 1H, J = 8,5 Hz). Punto de fusión: 161 a 162°C.

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia). Síntesis del compuesto (Ij-1)

## Etapa 1

[Fórmula 50]



5 Se suspendió la amina (1,20 g, 3,64 mmoles) y 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (727 mg, 4,01 mmoles) en isopropanol (4 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,87 ml, 10,9 mmoles). Una vez introducida la mezcla en tubos sellados se llevó a cabo la reacción en un reactor de microondas durante 1 hora a 160°C. El reactivo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar el éster deseado (222 mg, 20% de rendimiento).

Etapa 2

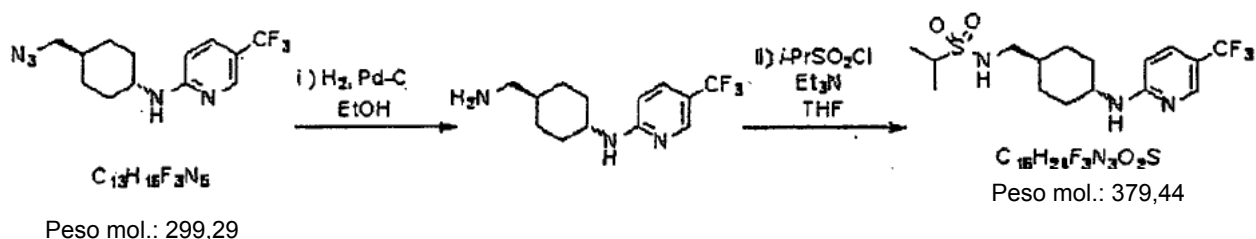
15 [Fórmula 51]



20 El éster obtenido en la etapa 1 (207 mg, 0,685 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadió hidruro de aluminio y litio (31,1 mg, 0,822 mmoles) enfriando con hielo y la mezcla se agitó 0,5 horas a temperatura ambiente. El reactivo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener alcohol. El alcohol resultante se disolvió en cloroformo (3 ml). Se agregó trietilamina (0,28 ml, 2,04 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,12 ml, 1,64 mmoles) gota a gota, enfriando con hielo. La mezcla se agitó 1 hora a temperatura ambiente. El reactivo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el mesilato. El mesilato resultante se disolvió en dimetilformamida (3 ml) y se añadió azida sódica (221 mg, 3,40 mmoles). La mezcla se agitó 3 horas a 110°C. El reactivo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar la azida deseada (178 mg, 87% de rendimiento).

Etapa 3

35 [Fórmula 52]



40 La azida resultante de la etapa 2 (178 mg, 0,595 mmoles) se disolvió en etanol (3 ml) y se le incorporó Pd-C al 10% (30 mg) para efectuar la hidrogenación durante 4 horas. El Pd-C se separó por filtración a través de celite y el filtrado se condensó a presión reducida para obtener la amina.

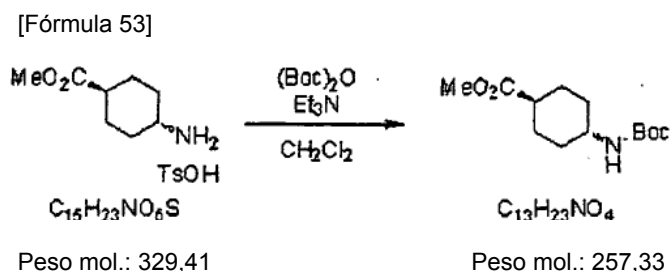
45 La amina resultante se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y se le agregó trietilamina (0,28 ml, 0,714 mmoles). Se añadió gota a gota cloruro de isopropilsulfonilo (0,10 ml, 1,64 mmoles), enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. El reactivo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y

se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para dar el compuesto deseado (64,8 mg, 29% de rendimiento).

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0,92-1,06 (m, 2 H), 1,10-1,25 (m, 2H), 1,22 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 1,38 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,08-3,19 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,26 (s, 1H). Punto de fusión: 155-156°C.

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia). Síntesis del compuesto (Ij-62)

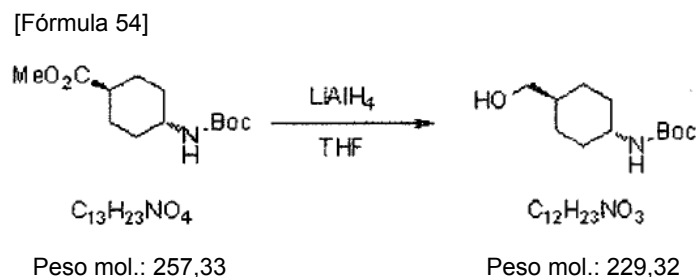
Etapa 1



La amina (132 g, 401 mmoles) se suspendió en diclorometano (1000 ml), enfriando con hielo. Sucesivamente se añadió trietilamina (123 ml, 882 mmoles) y  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (101 ml, 440 mmoles) y se agitó durante 10 minutos. Después la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente. El residuo se vertió en ácido cítrico acuoso (50 g de ácido cítrico monohidrato en 400 ml de agua) para llegar a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, dando cuantitativamente el compuesto buscado.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1,06-1,25 (m, 2H), 1,25-1,43 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,75-1,94 (m, 4H), 2,19 (tt, 1H, J = 11,7, 3,9 Hz), 3,07-3,24 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 6,74 (d, 1H, J = 6,6 Hz).

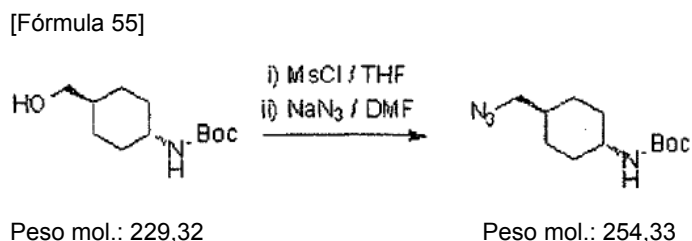
Etapa 2



Se suspendió hidruro de aluminio y litio (18,3 g, 483 mmoles) en tetrahidrofurano (800 ml) y se le añadió lentamente el éster obtenido en la etapa 1 en tetrahidrofurano (300 ml), enfriando con hielo y agitando durante 1 hora. La mezcla se hizo reaccionar durante 10 minutos enfriando con hielo y 2,5 horas a temperatura ambiente. El reactivo se enfrió con hielo y se le agregó sucesivamente mezcla de agua y tetrahidrofurano (1:1, 36 ml), hidróxido sódico acuoso 2 N (18 ml) y agua (18 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos y luego 1,5 horas a temperatura ambiente. El poso se separó por filtración y el filtrado se condensó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y hexano al residuo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener el alcohol deseado (79,5 g, 87% de rendimiento) (de las etapas 1 y 2).

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0,78-1,00 (m, 2H), 1,00-1,32 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,65-1,84 (m, 4H), 3,04-3,24 (m, 3H), 4,32-4,42 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

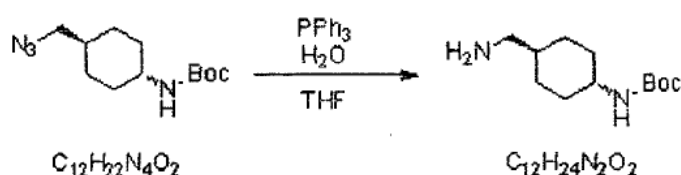
Etapa 3



El alcohol (79,5 g, 347 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (800 ml). Se le añadió sucesivamente trietilamina (72,5 ml, 520 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (32,2 ml, 416 mmoles), enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se hizo reaccionar durante 1,5 horas. El reactivo se vertió en ácido cítrico acuoso (30 g de ácido cítrico monohidrato en 500 ml de agua) para llegar a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El cristal depositado durante el proceso de eliminación se separó por filtración y se lavó con hexano para obtener el mesilato (100 g). El mesilato obtenido se disolvió en dimetilformamida (100 ml), se le agregó azida sódica (63,7 g, 980 mmoles) y se hizo reaccionar a 80°C durante 2 horas. El reactivo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar cuantitativamente la azida deseada (peso crudo 85,4 g).  
 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0,90-1,21 (m, 4H), 1,32-1,50 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,65-1,84 (m, 4H), 3,06-3,24 (m, 3H), 6,71 (d, 1H, J = 8,1 Hz).

## Etapa 4

[Fórmula 56]



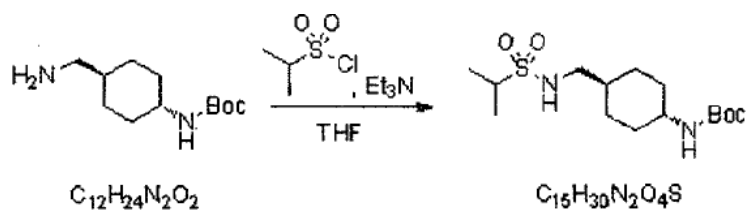
Peso mol.: 254,33

Peso mol.: 228,33

La azida obtenida en la etapa 3 se disolvió en tetrahidrofurano (900 ml) a temperatura ambiente. Sucesivamente se le añadió trifenílfosfina (103 g, 392 mmoles) y agua (90 ml) y se hizo reaccionar a 80°C durante 1,5 horas. Se eliminó el disolvente (770 ml) y se agregó sucesivamente agua (300 ml), acetato de etilo (400 ml) y ácido clorhídrico 2 N (150 ml) para llegar a pH 2,5 y se llevó a cabo la extracción líquido-líquido. La capa orgánica se reextrajo con ácido clorhídrico 2 N. Después de lavarla con acetato de etilo, la capa acuosa se alcalinizó y se extrajo repetidamente con acetato de etilo y cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió hexano al residuo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con hexano para obtener la amina deseada (41,7 g, 53% de rendimiento) (de las etapas 3 y 4).  
 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0,77-0,96 (m, 2H), 1,00-1,18 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,67-1,82 (m, 4H), 2,30-2,38 (m, 2H), 2,90-3,60 (m, 2H), 3,05-3,22 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, J = 7,2 Hz).

## Etapa 5

[Fórmula 57]



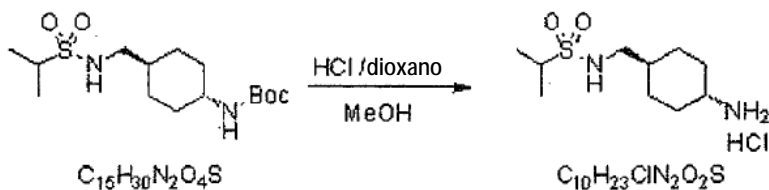
Peso mol.: 228,33

Peso mol.: 334,47

La amina (37,5 g, 164 mmoles) se suspendió en tetrahidrofurano (400 ml). Se adicionó lenta y sucesivamente trietilamina (91,7 ml, 656 mmoles) y cloruro de isopropilsulfonilo (32,2 ml, 416 mmoles) en un intervalo de -55°C hasta -40°C, agitando. La mezcla se agitó durante 6 horas, calentando gradualmente hasta 0°C. El reactivo se vertió en ácido acuoso diluido, enfriado con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió isopropiléter al residuo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con isopropiléter para dar la sulfonamida deseada (43,1 g, 79% de rendimiento).  
 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0,79-0,98 (m, 2H), 1,00-1,36 (m, 3H), 1,20 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,37 (s, 9H), 1,70-1,84 (m, 4H), 2,72-2,80 (m, 2H), 3,04-3,22 (m, 2H), 6,68 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,94 (t, 1H, J = 6,0 Hz).

## Etapa 6

[Fórmula 58]



5

Peso mol.: 334,47

Peso mol.: 270,82

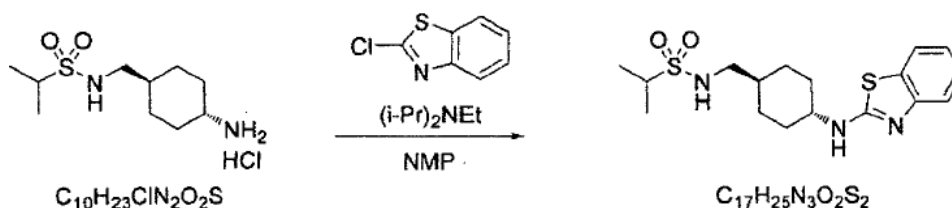
La amina protegida con Boc (43,0 g, 128 mmoles) se suspendió en metanol (200 ml) y se le agregó ácido clorhídrico 4 N en dioxano (96 ml, 384 mmoles), enfriando con hielo y agitando 20 minutos, y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. El reactivo se enfrió con hielo y se le añadió isopropiléter (220 ml). Después de agitar 3 minutos los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con isopropiléter para obtener el hidrocloreto de amina deseado (30,8 g, 89% de rendimiento).

10

RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0,85-1,02 (m, 2H), 1,20 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,20-1,40 (m, 3H), 1,75-1,84 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,73-2,82 (m, 2H), 2,83-2,97 (m, 1H), 3,08-3,20 (m, 1H), 7,01 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,01 (s, 3H).

15 Etapa 7

[Fórmula 59]



20

Peso mol.: 270,82

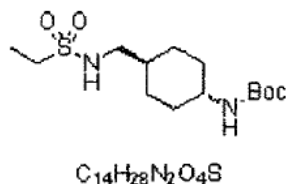
Peso mol.: 367,53

El hidrocloreto de amina (1,4 g, 5,16 mmoles) y el 2-clorobenzotiazol (2,63 g, 15,5 mmoles) se suspendieron en N-metilpirrolidona (15 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (4,50 ml, 25,8 mmoles). Luego la mezcla se dividió en dos viales y la reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas durante 30 minutos a 220°C. Los reactivos de los dos viales se vertieron en agua y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto deseado (Ij-62) (1,5 g, 79% de rendimiento).

25

30 En la etapa 5 se hizo reaccionar cloruro de etanosulfonilo en lugar de cloruro de isopropilsulfonilo para obtener el siguiente compuesto en que  $R^1$  es etilo.

[Fórmula 60]



35

Peso mol.: 320,45

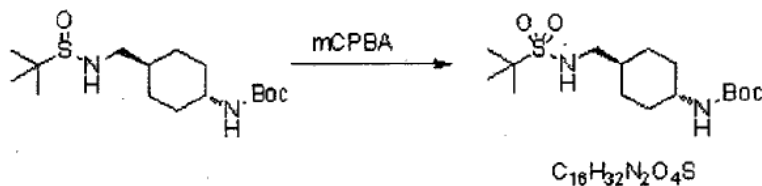
40 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0,80-0,98 (m, 2H), 1,02-1,18 (m, 2H), 1,17 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,22-1,34 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,68-1,82 (m, 4H), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,96 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,04-3,22 (m, 1H), 6,68 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,94 (t, 1H, J = 6,0 Hz).

40

45 En la etapa 5 se hizo reaccionar cloruro de terc-butil-sulfinilo en lugar de cloruro de isopropilsulfonilo y la oxidación se realizó con mCPBA para obtener el siguiente compuesto en que  $R^1$  es terc-butilo (WO2001037826, ejemplo 3).

45

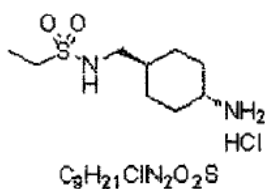
[Fórmula 61]



5  
 Peso mol.: 348,5  
 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0,79-1,00 (m, 2H), 1,01-1,20 (m, 2H), 1,22-1,34 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 1,70-1,86 (m, 4H), 2,81-2,90 (m, 2H), 3,04-3,22 (m, 1H), 6,68 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,83 (t, 1H, J = 6,0 Hz).

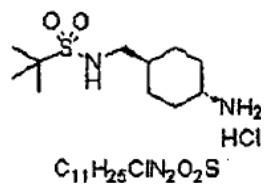
10 Los siguientes compuestos en que  $R^1$  es etilo o terc-butilo se obtuvieron usando en la etapa 6 el compuesto anterior. Un compuesto en que  $R^1$  es etilo.

[Fórmula 62]



15  
 Peso mol.: 256,79  
 20 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0,84-1,02 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,20-1,40 (m, 3H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,72-2,80 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 2,97 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,03 (s, 3H).  
 Un compuesto en que  $R^1$  es terc-butilo.

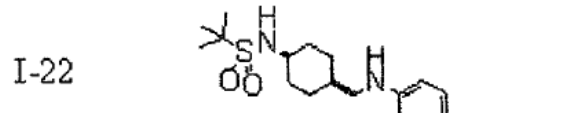
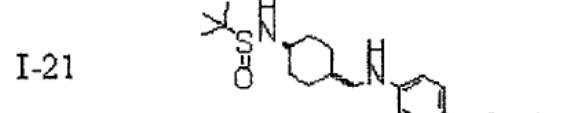
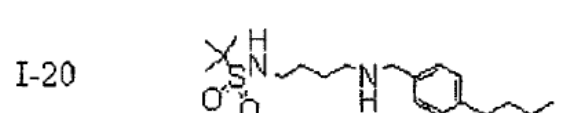
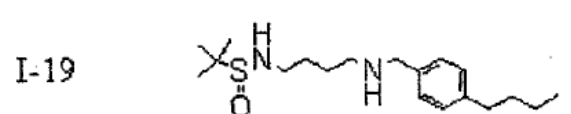
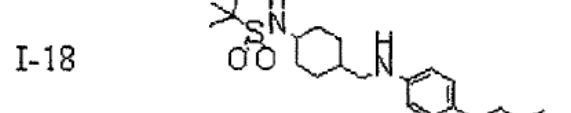
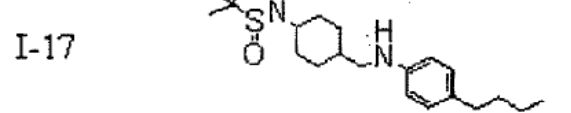
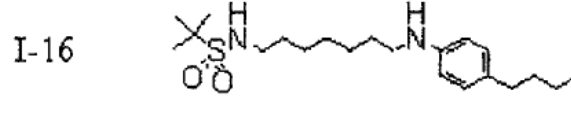
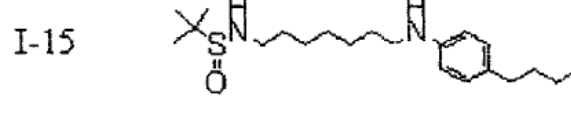
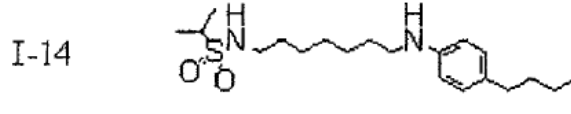
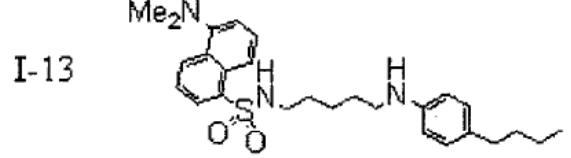
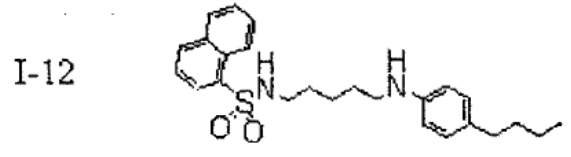
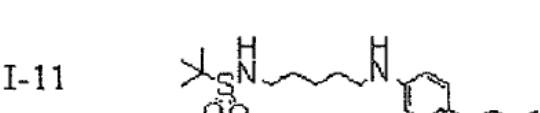
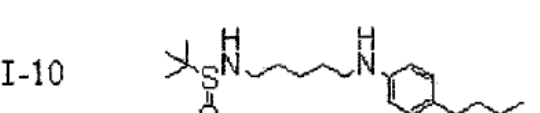
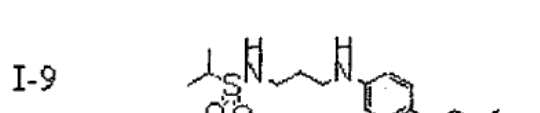
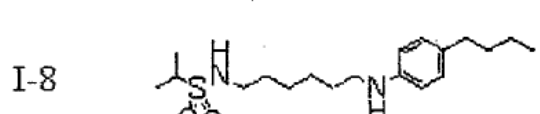
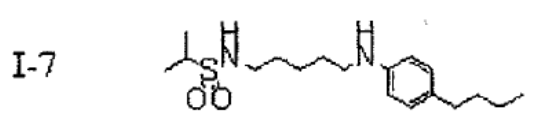
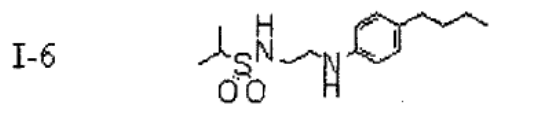
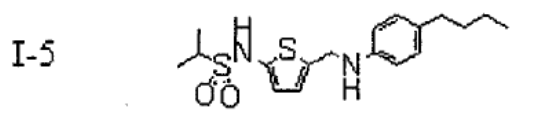
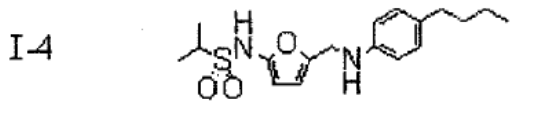
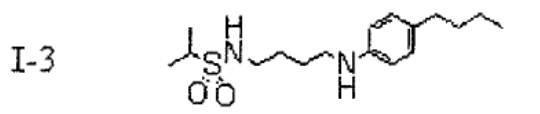
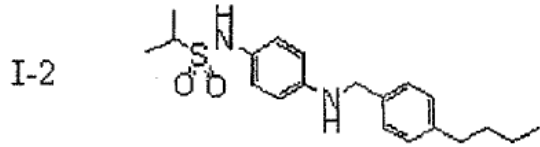
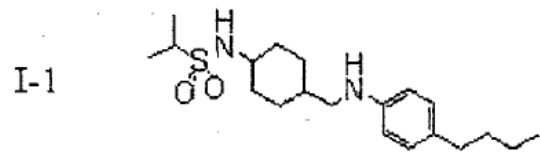
[Fórmula 63]



25  
 Peso mol.: 284,85  
 30 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0,84-1,04 (m, 2H), 1,16-1,38 (m, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 2H), 2,82-2,98 (m, 3H), 6,90 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,01 (s, 3H).  
 Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante métodos similares. En la presente invención están incluidos los compuestos Ij-149, Ij-151, Ij-152, Ij-153, Ij-154, Ij-155, Ij-157, Ij-158, Ij-159, Ij-160 y Ij-161.

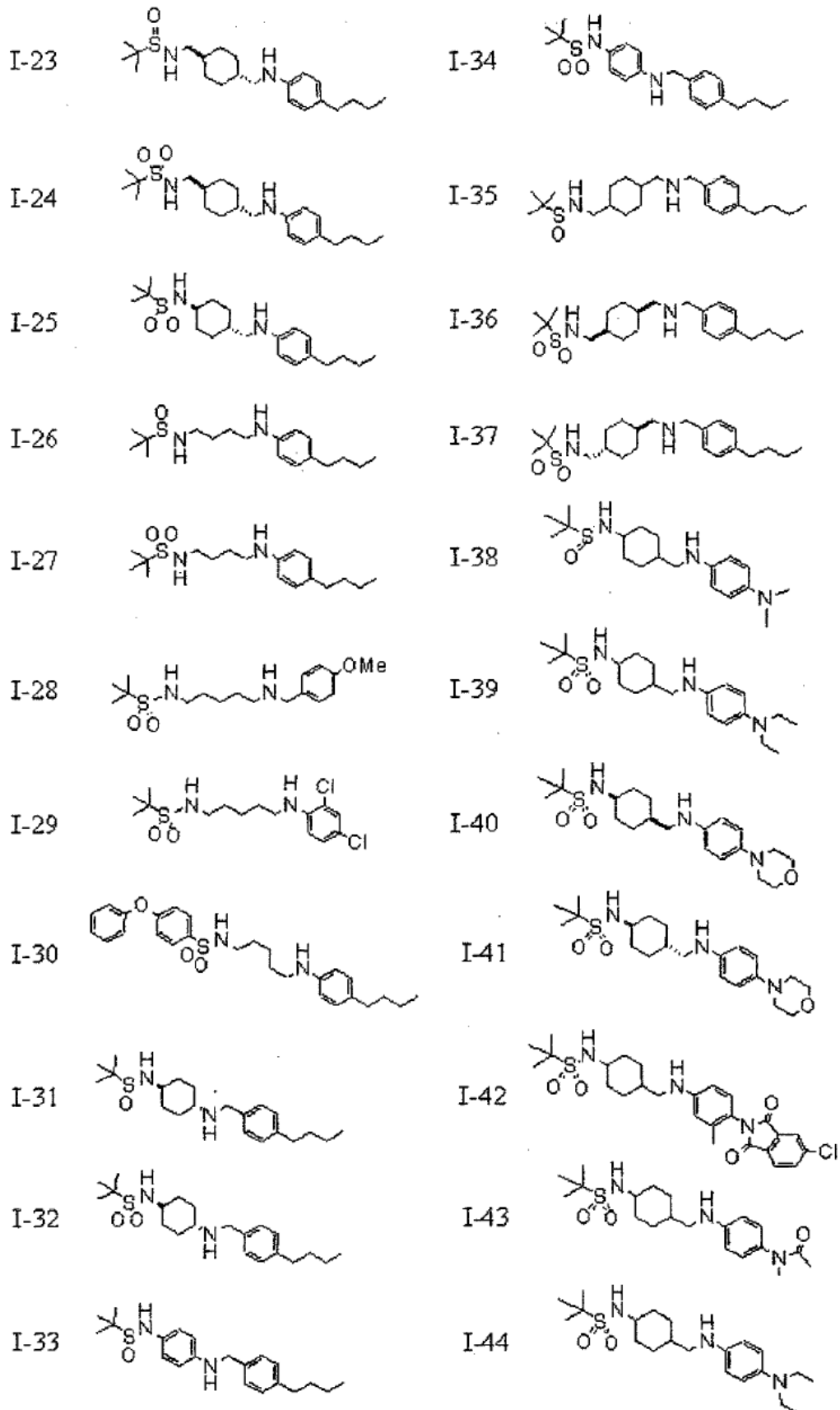
35

[Fórmula 64]

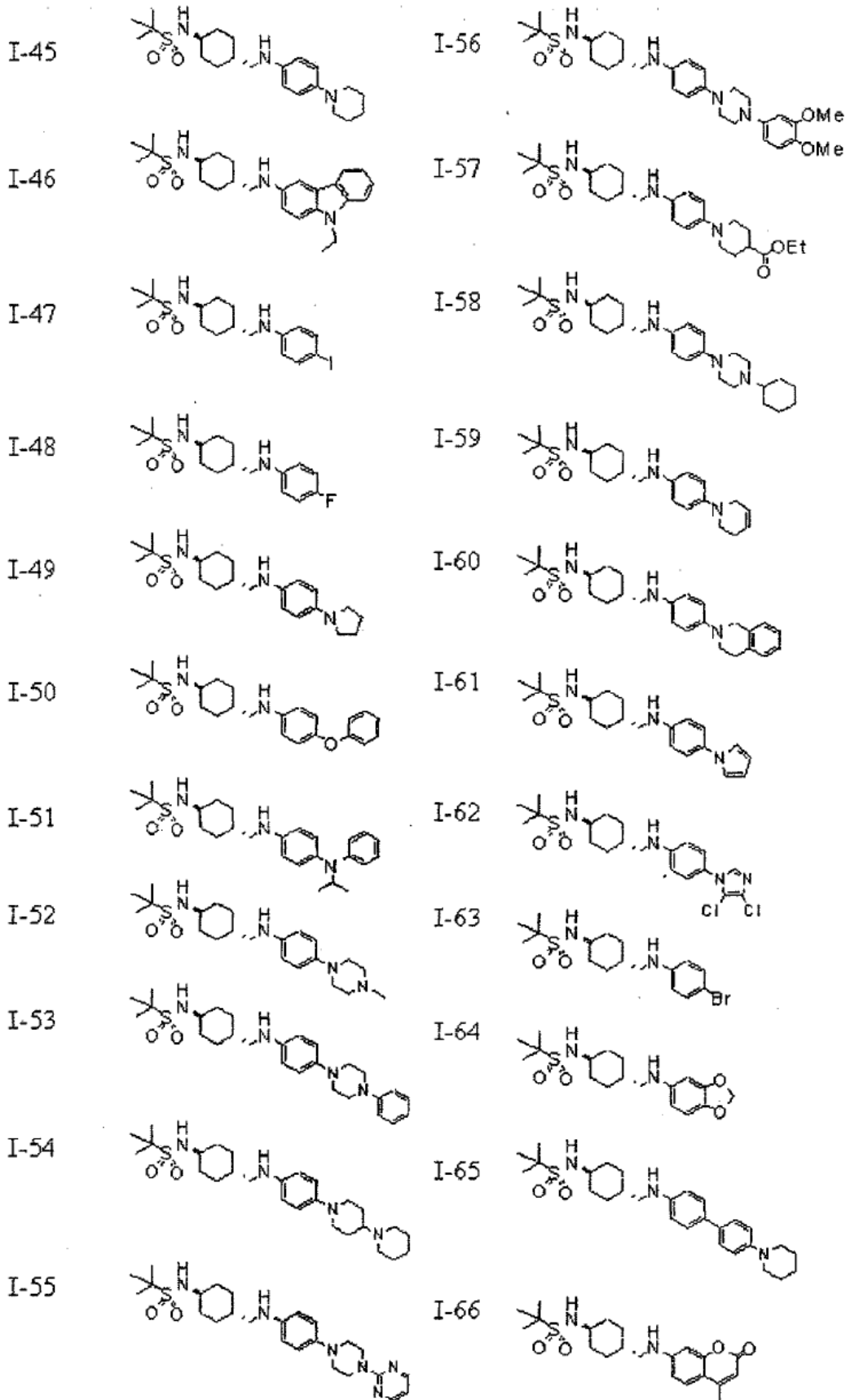




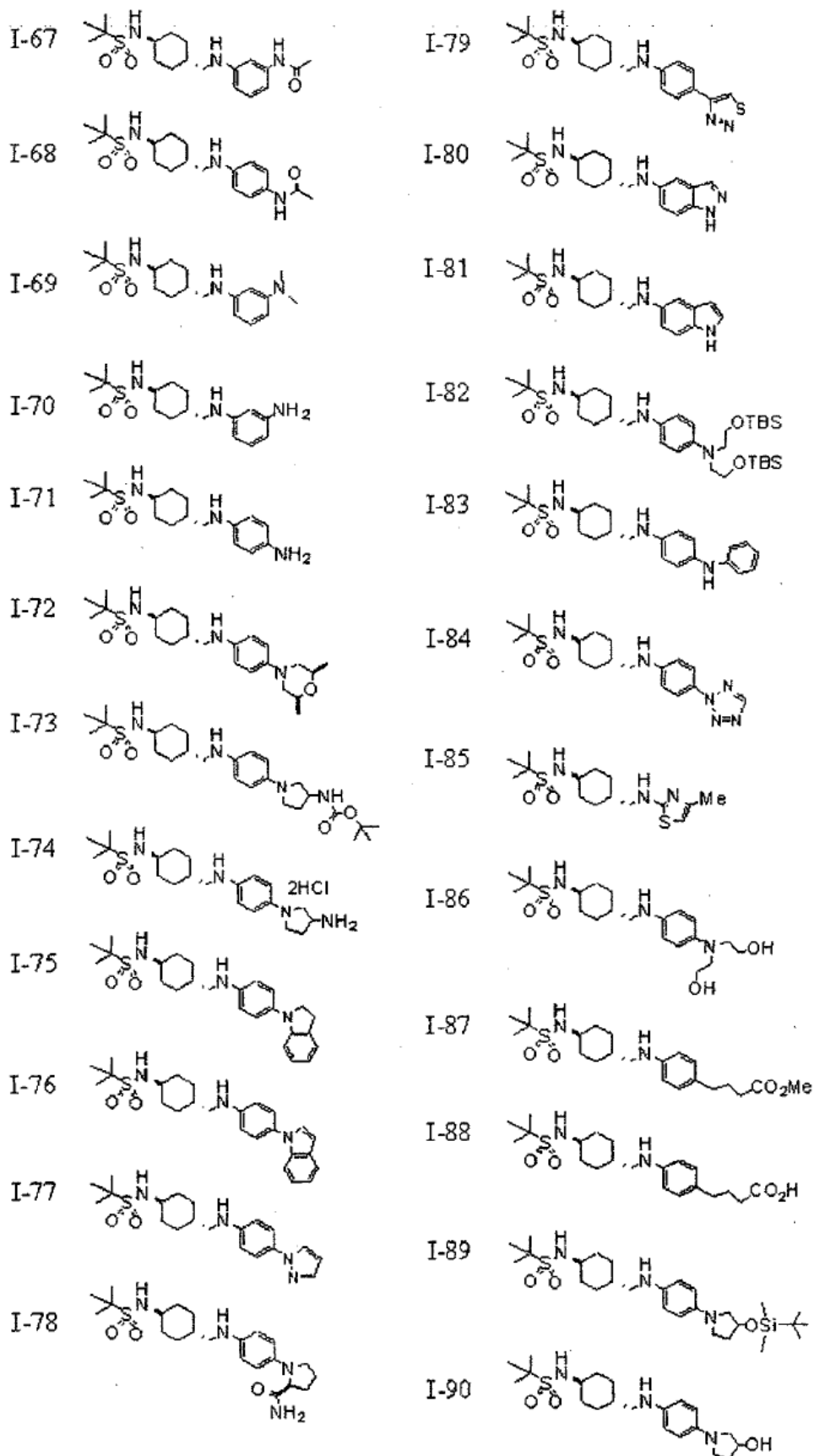
[Fórmula 65]



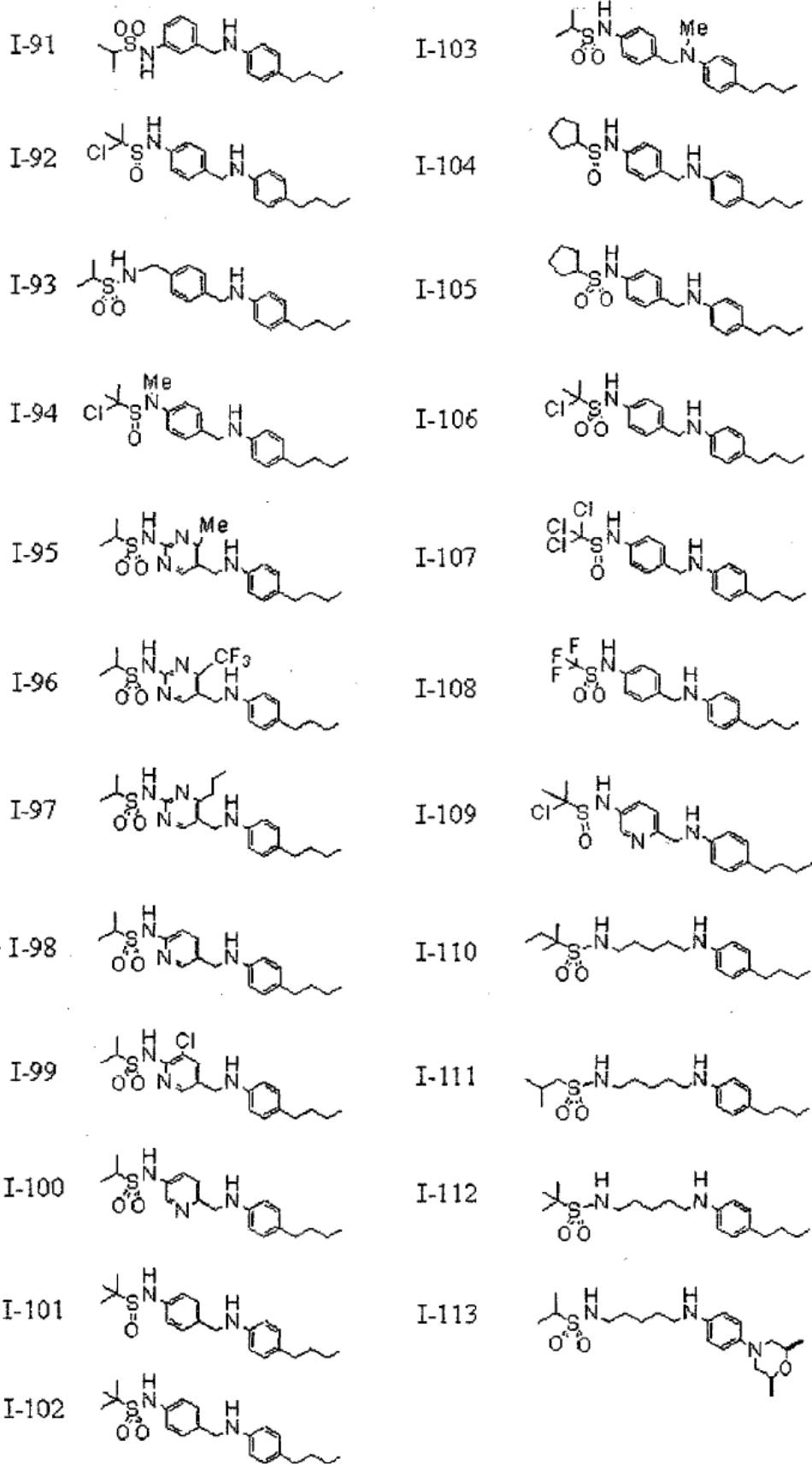
[Fórmula 66]



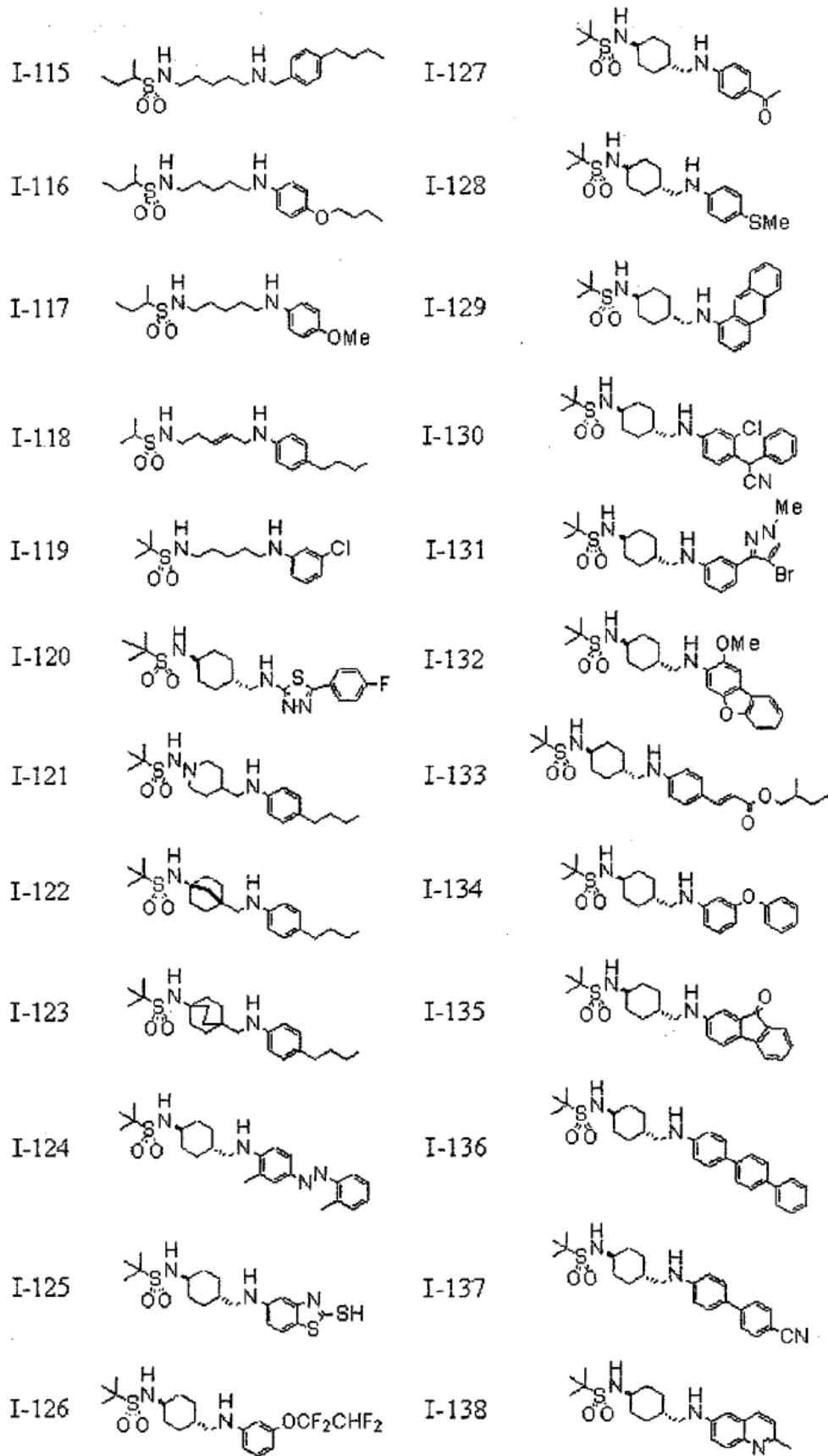
[Fórmula 67]



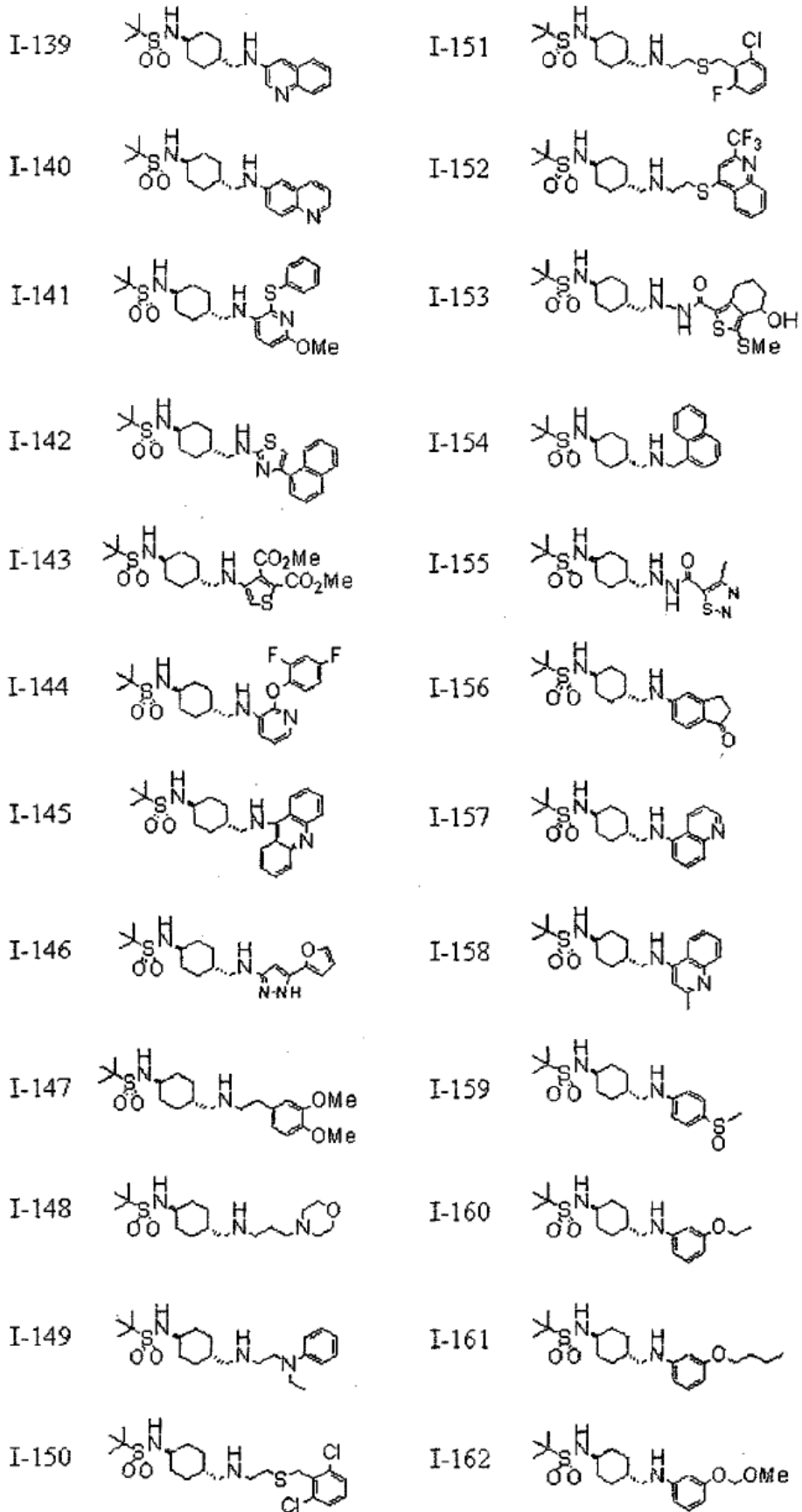
[Fórmula 68]



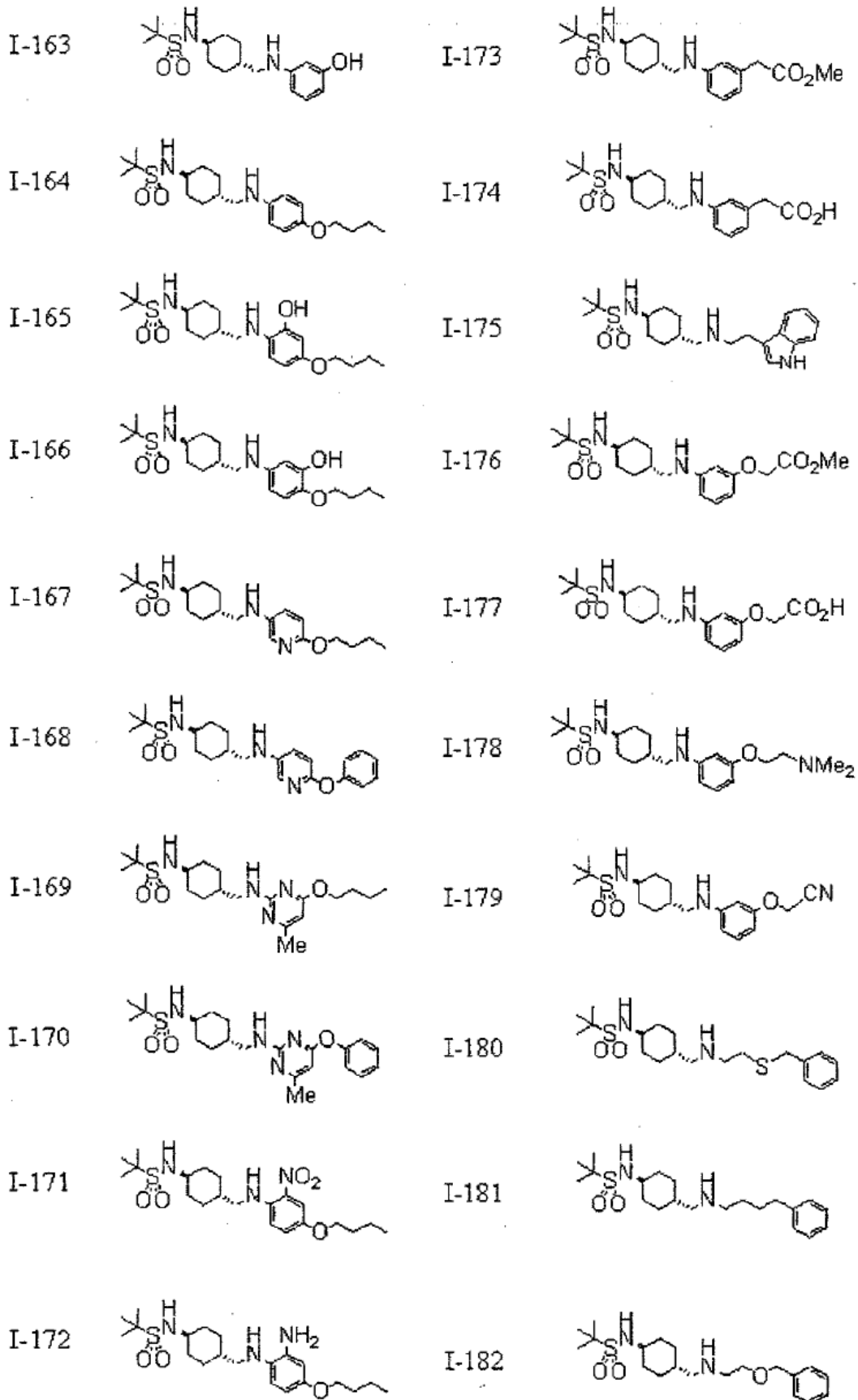
[Fórmula 69]



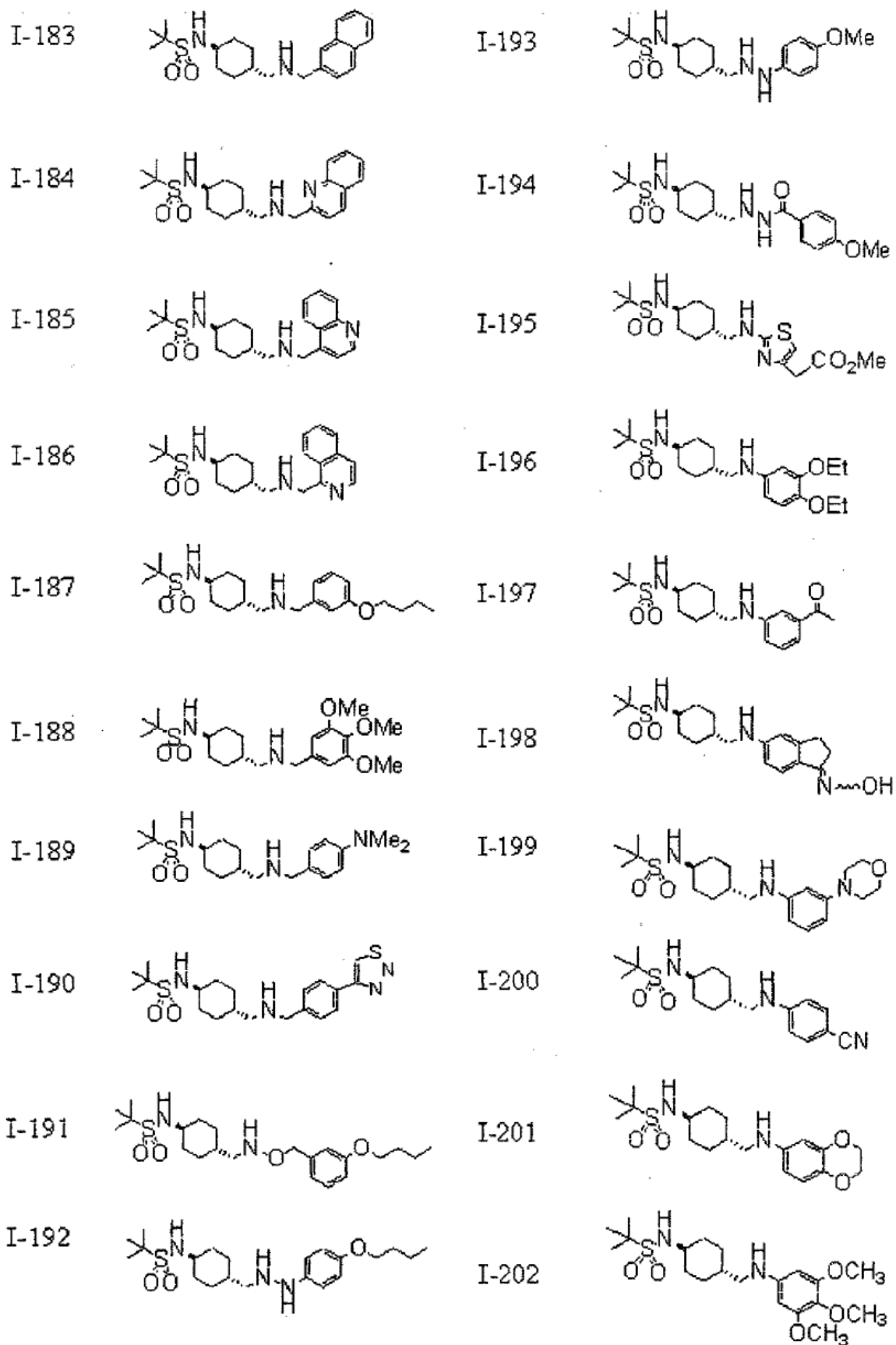
[Fórmula 70]



[Fórmula 71]

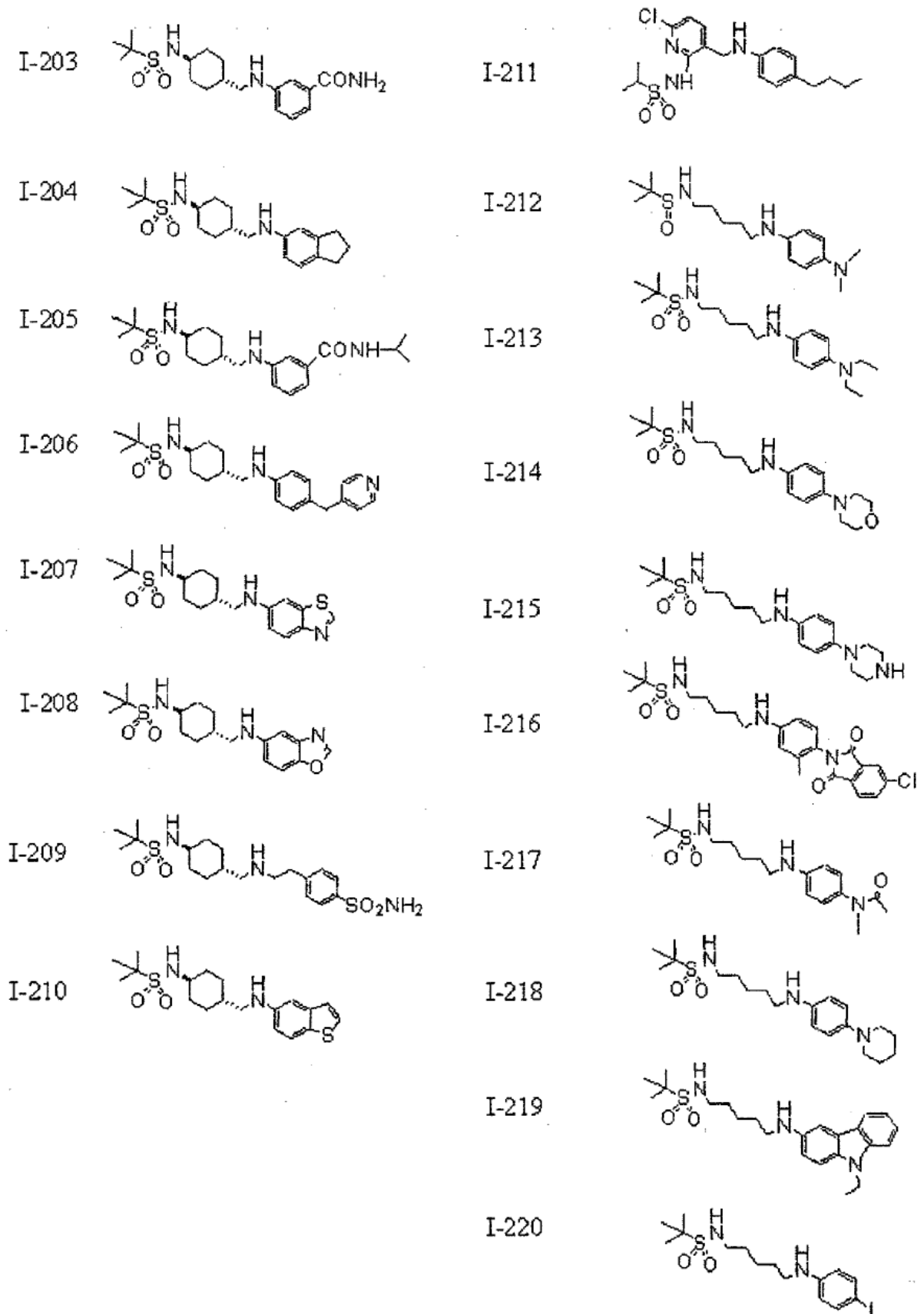


[Fórmula 72]

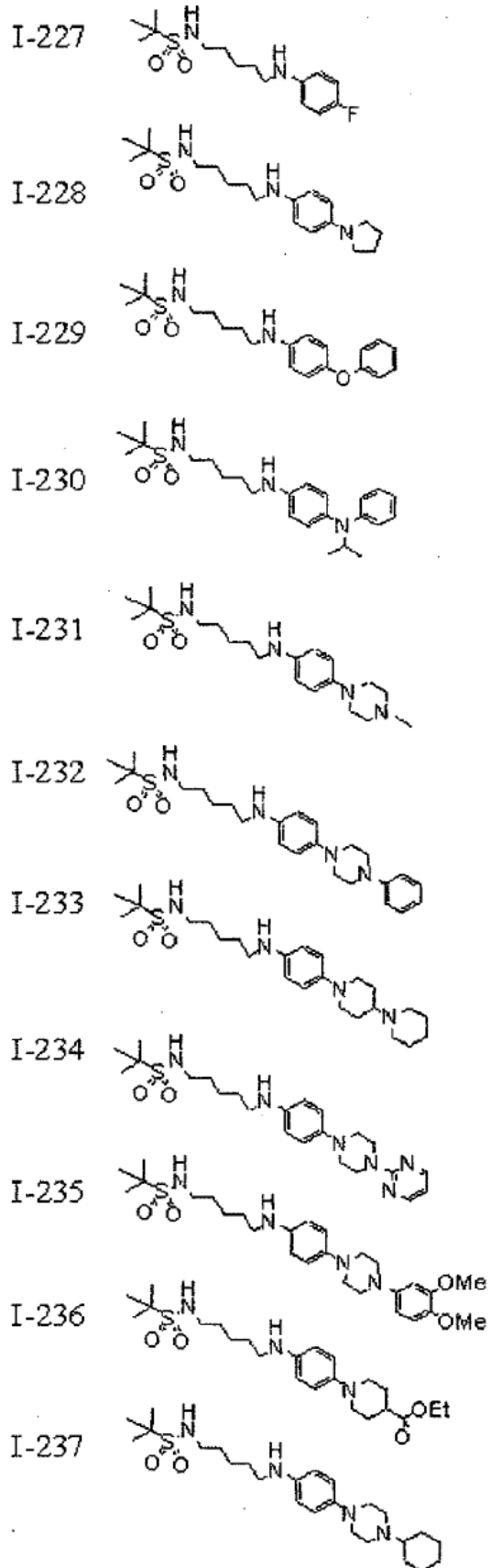




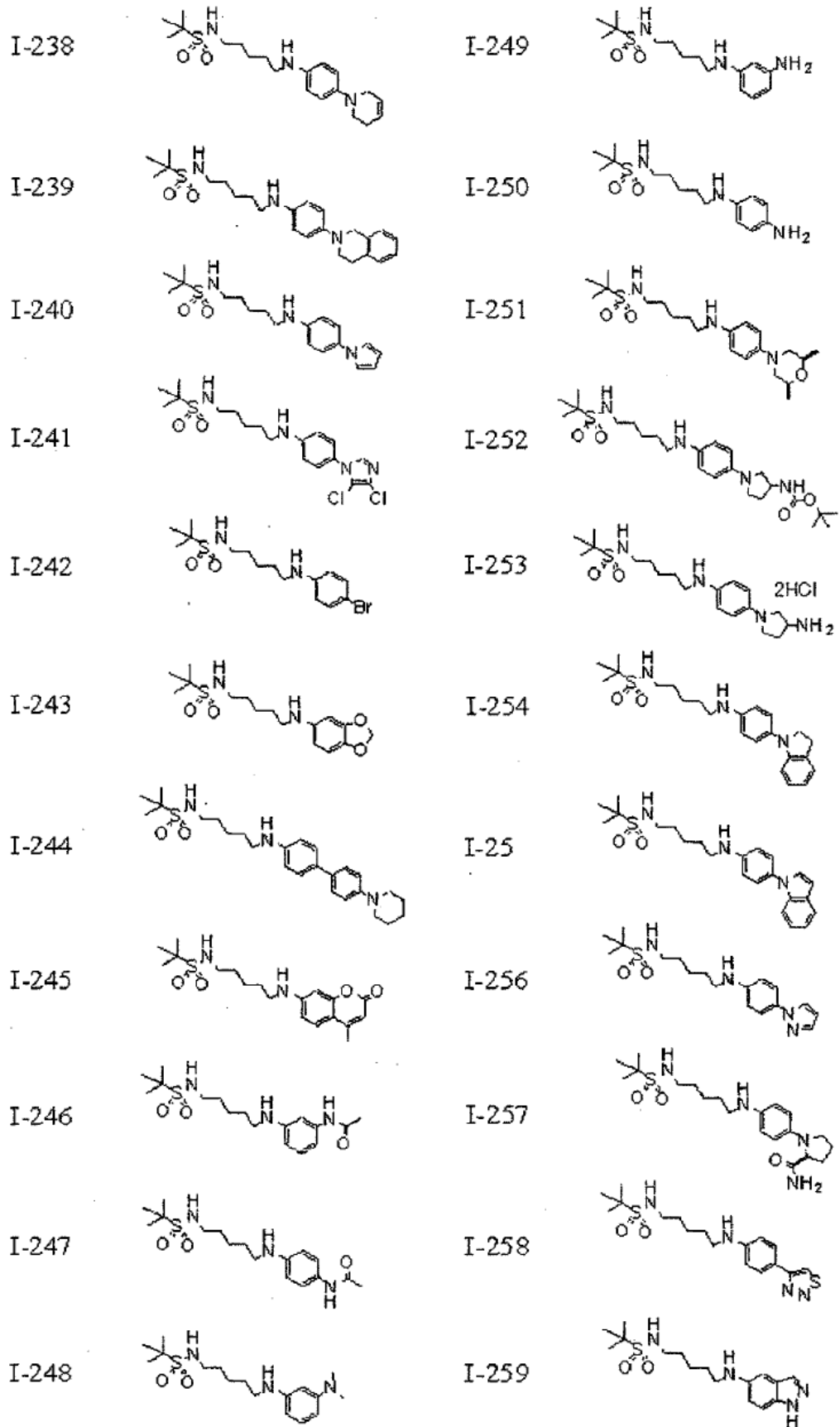
[Fórmula 73]



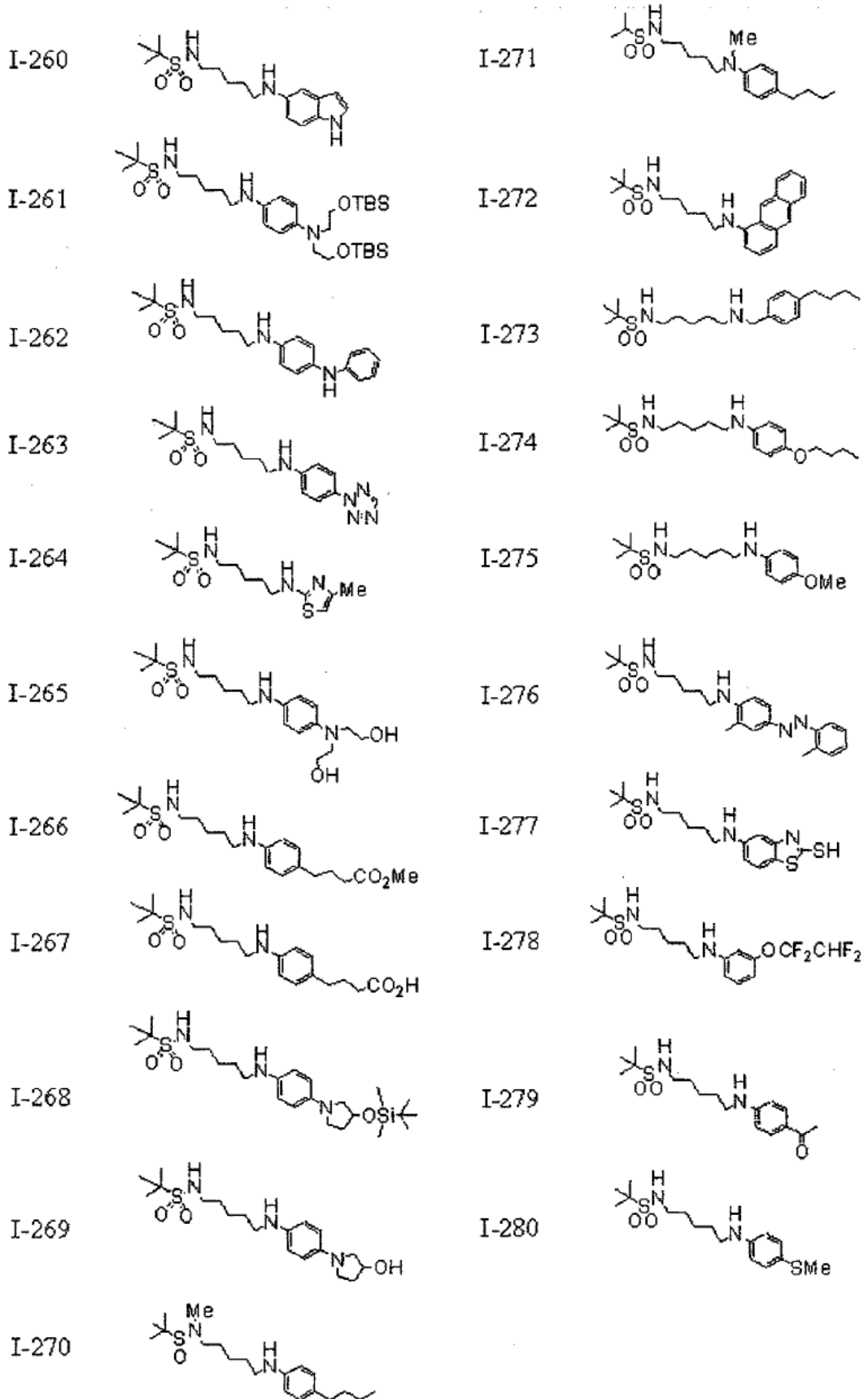
[Fórmula 74]



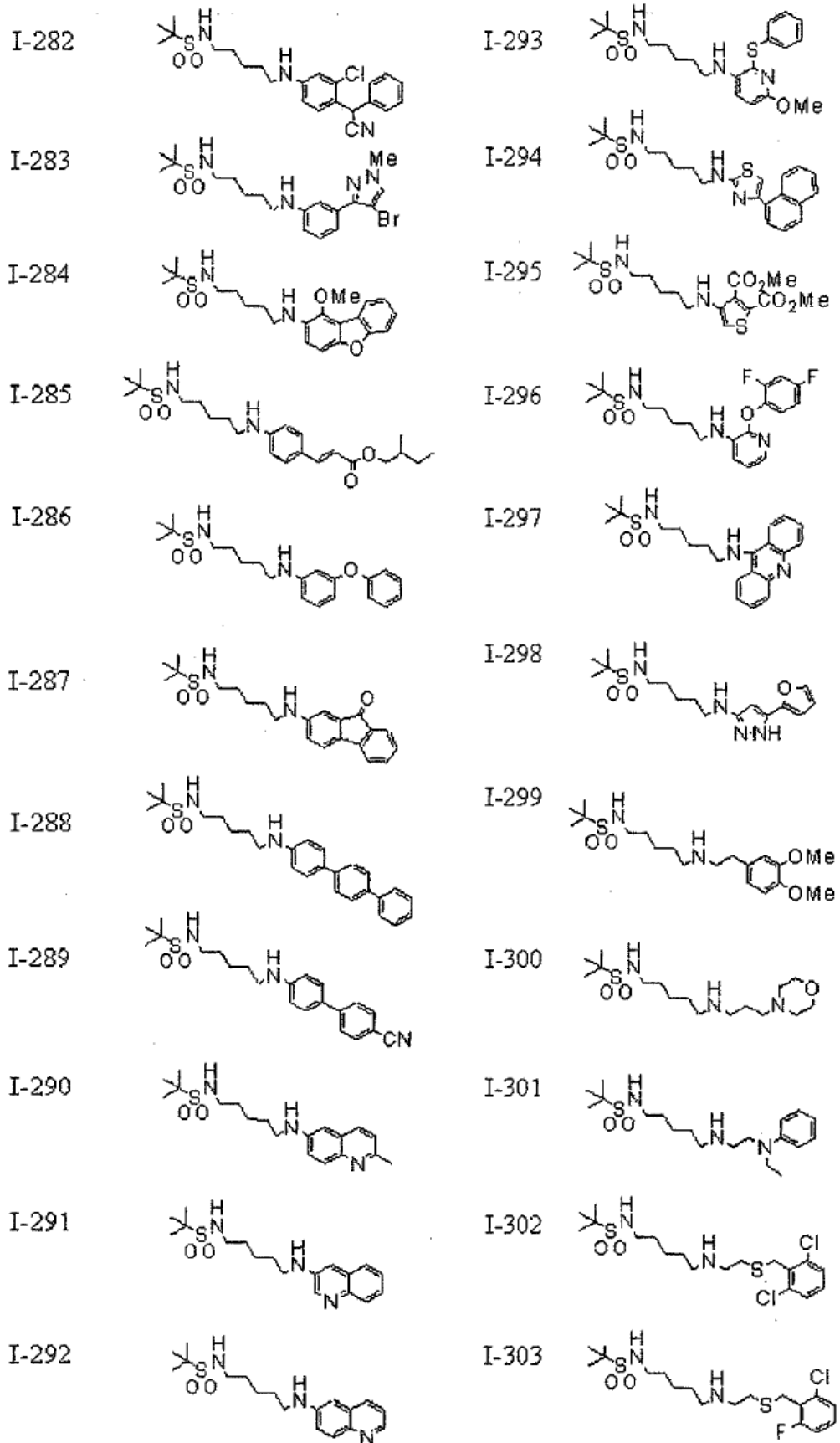
[Fórmula 75]



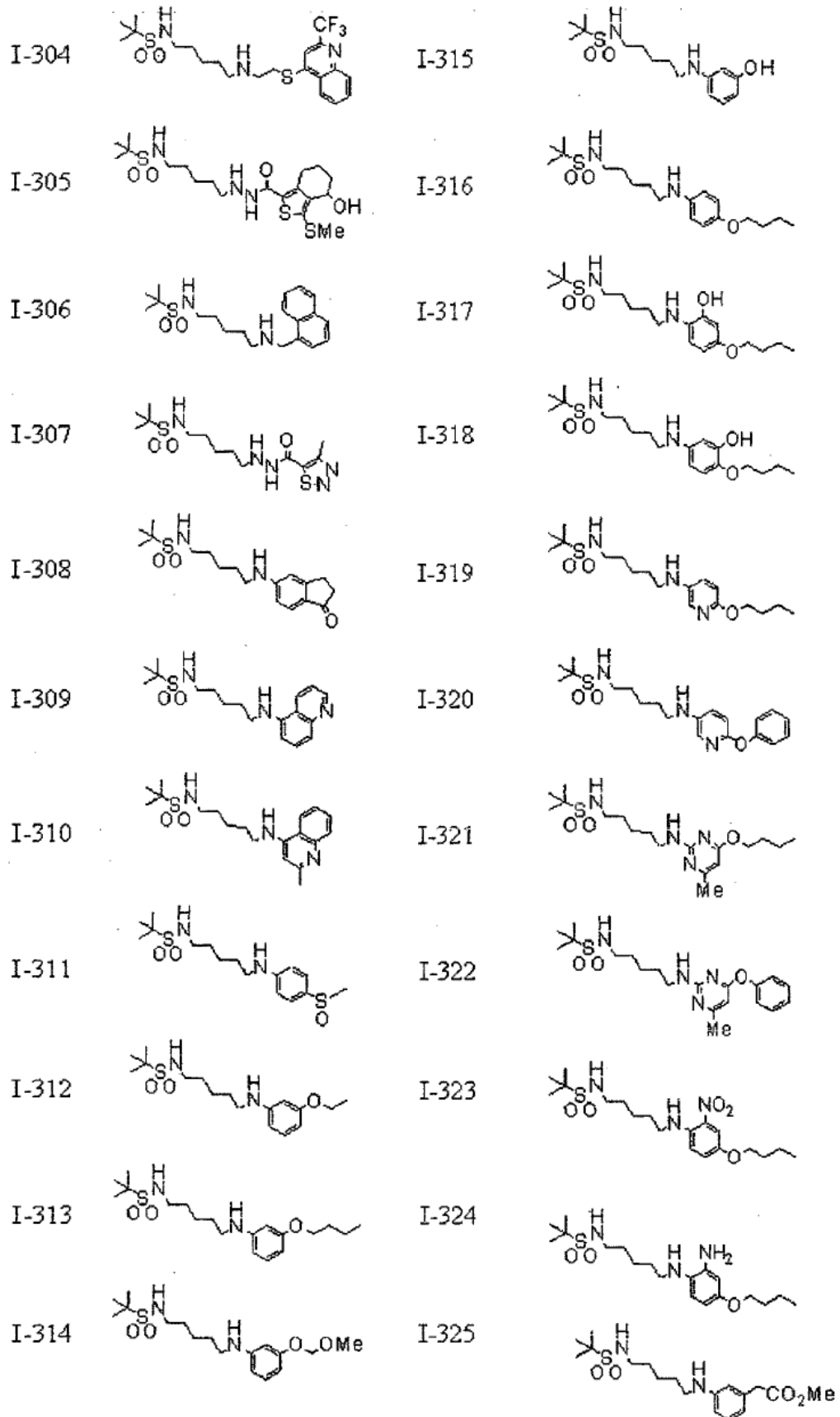
[Fórmula 76]



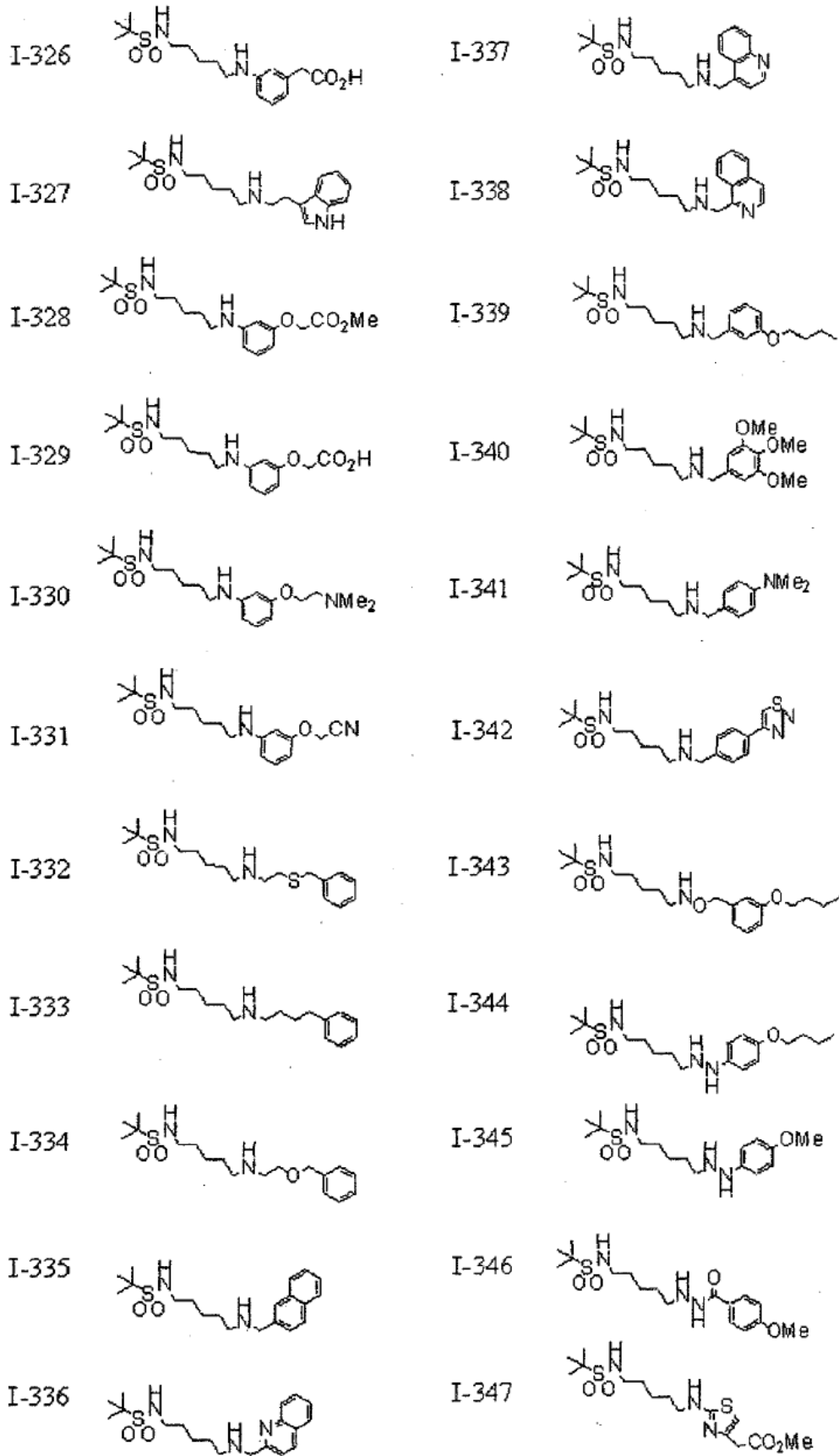
[Fórmula 77]



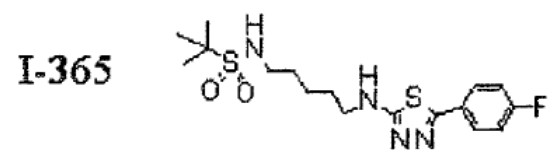
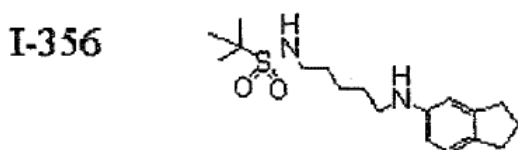
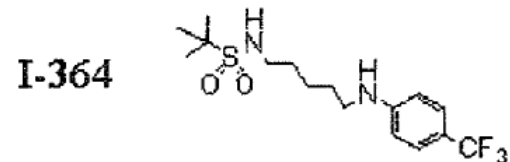
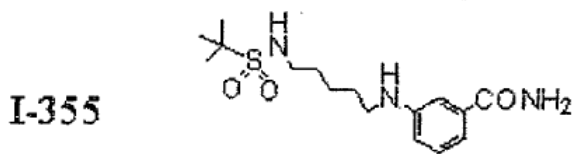
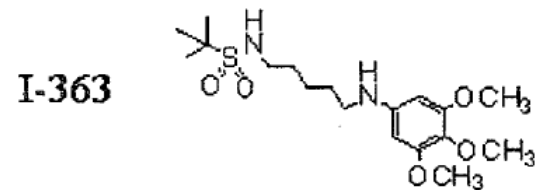
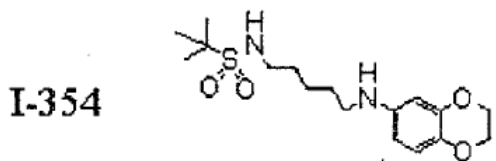
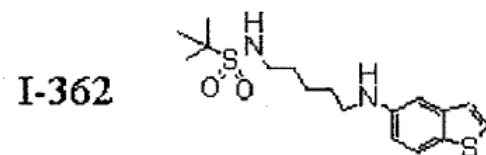
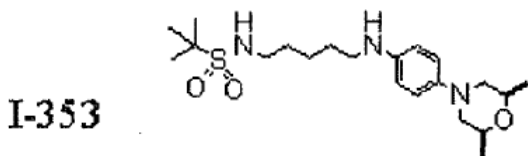
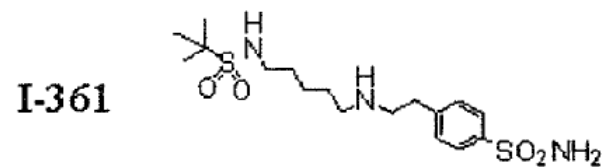
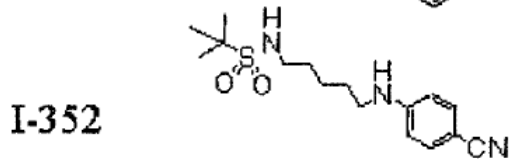
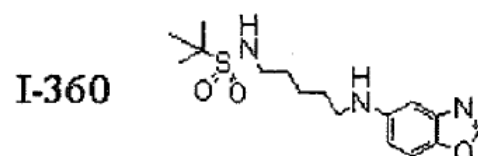
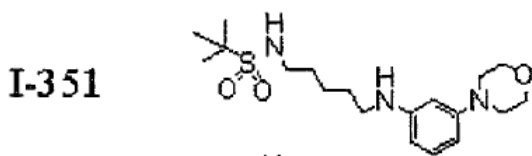
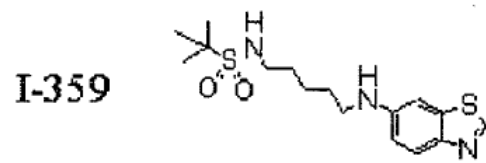
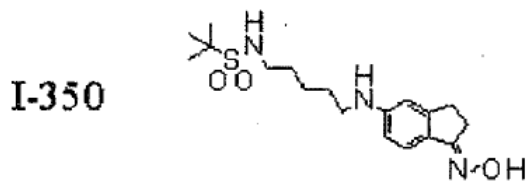
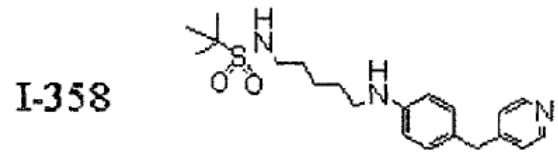
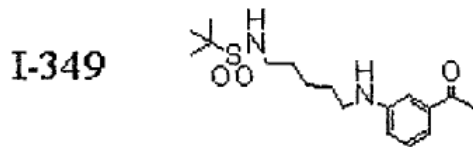
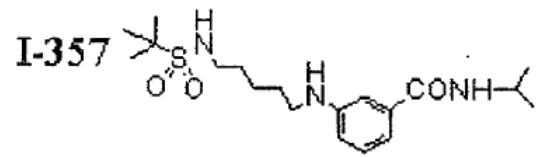
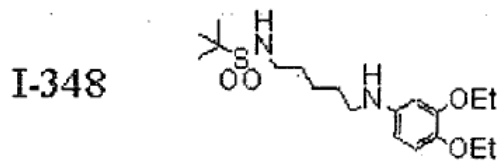
[Fórmula 78]



[Fórmula 79]

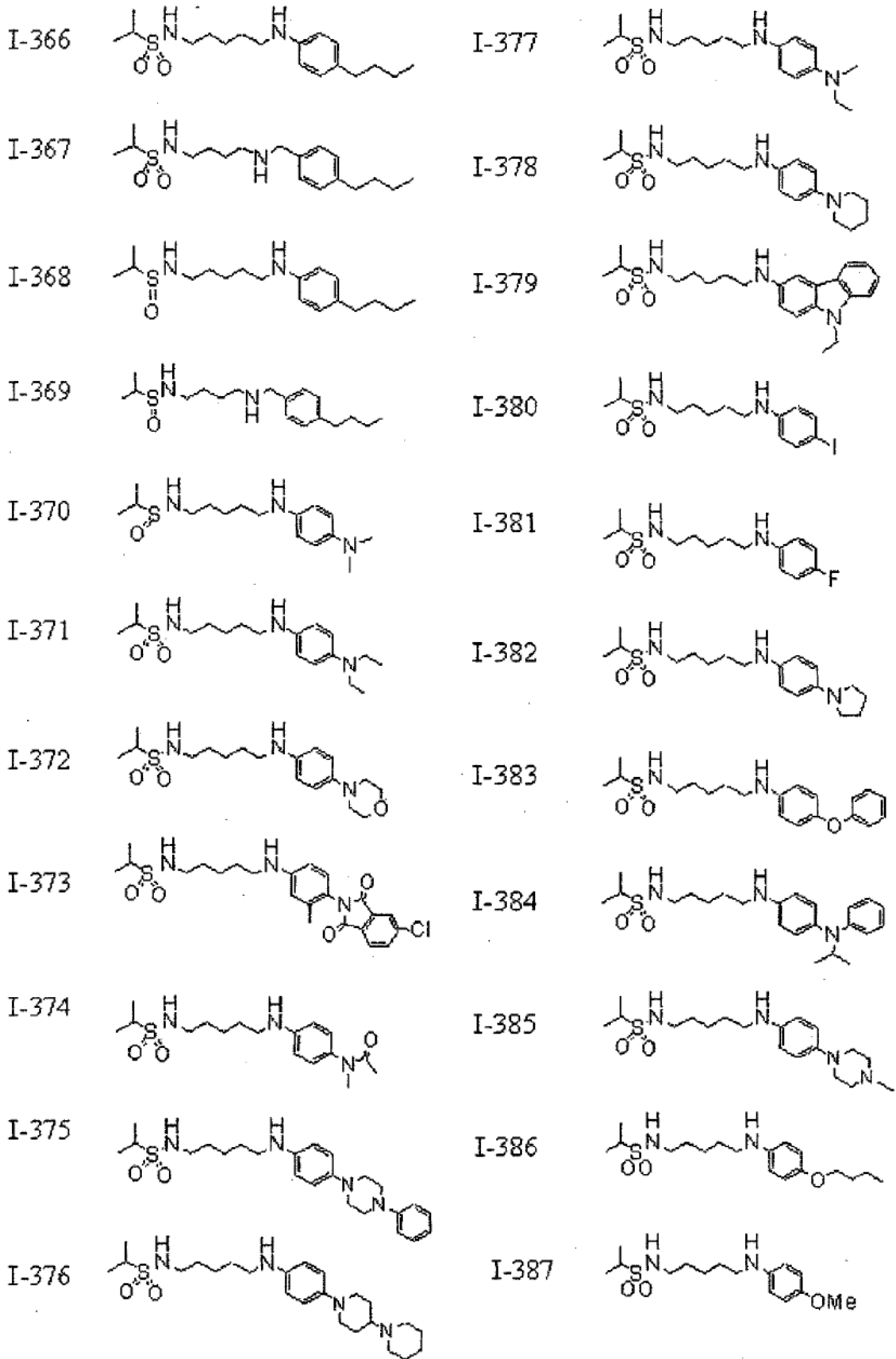


[Fórmula 80]

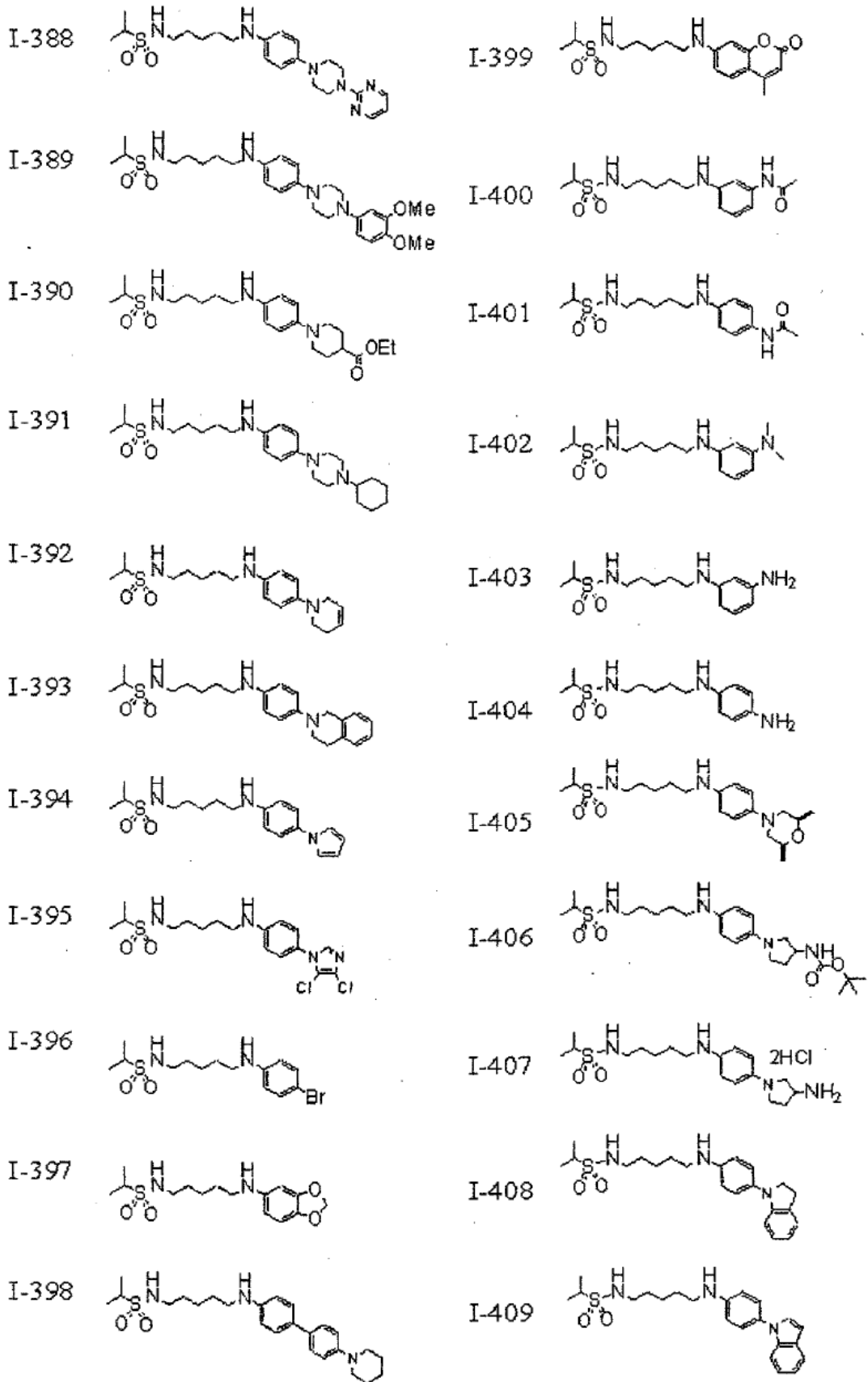




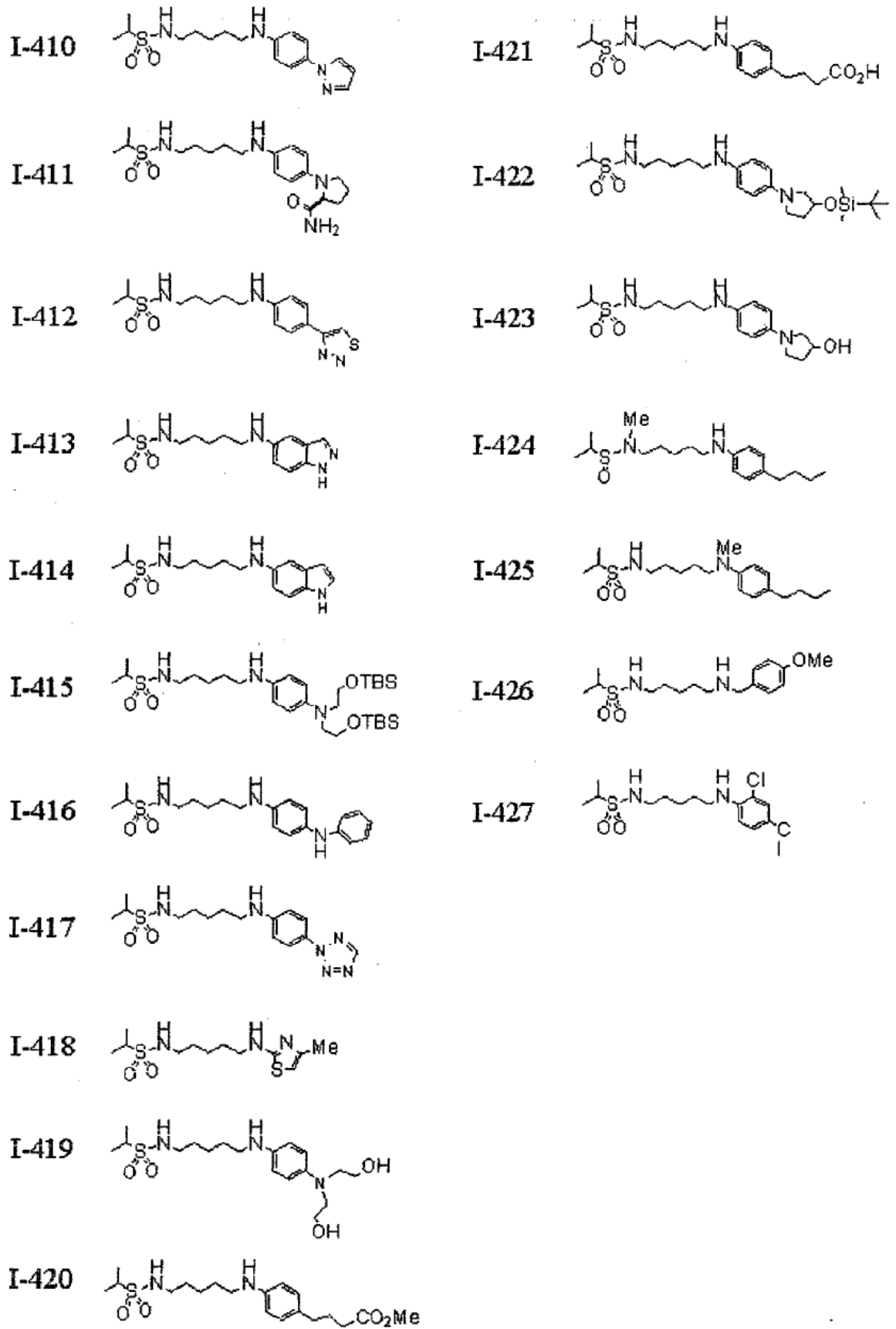
[Fórmula 81]



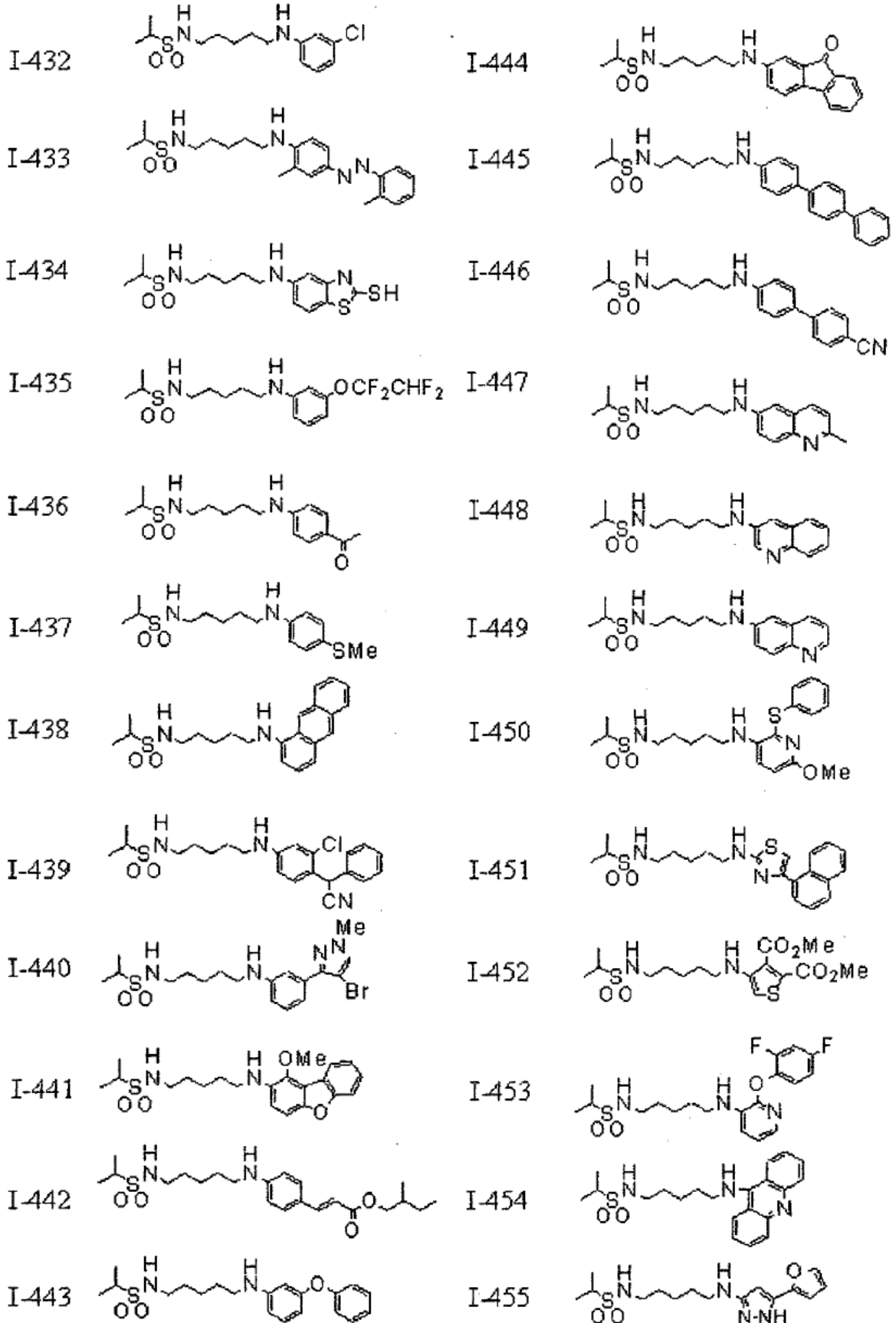
[Fórmula 82]



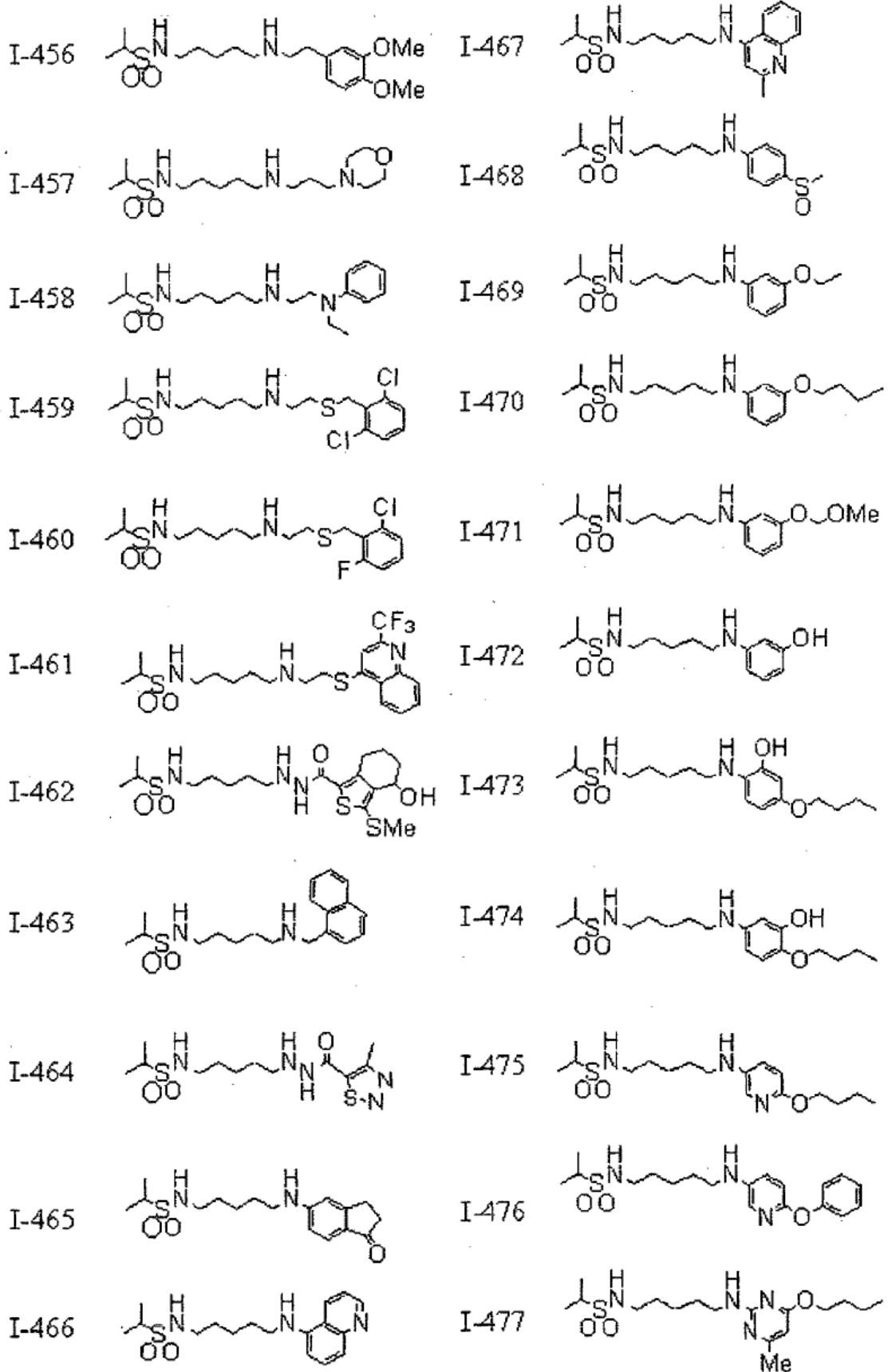
[Fórmula 83]



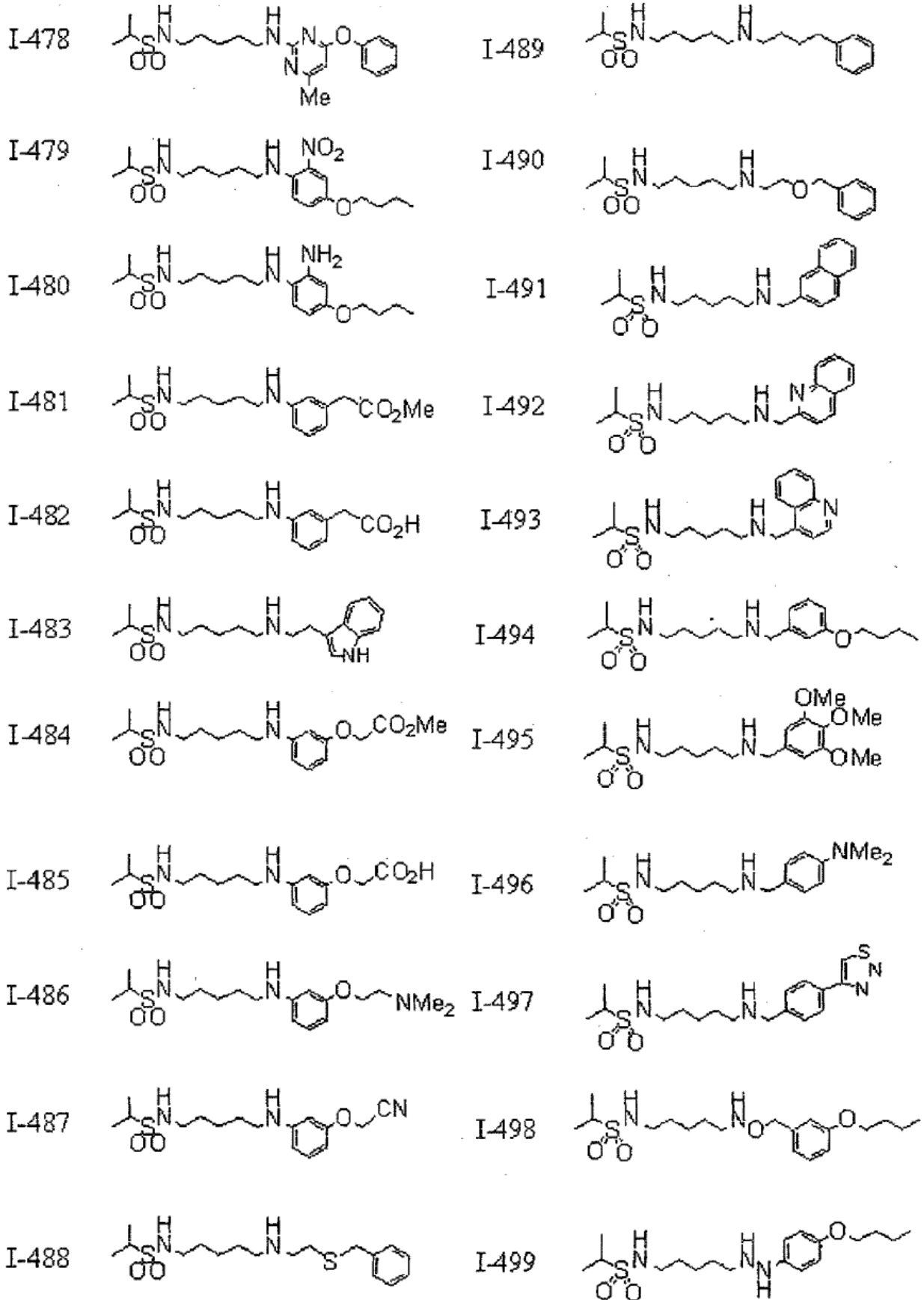
[Fórmula 84]



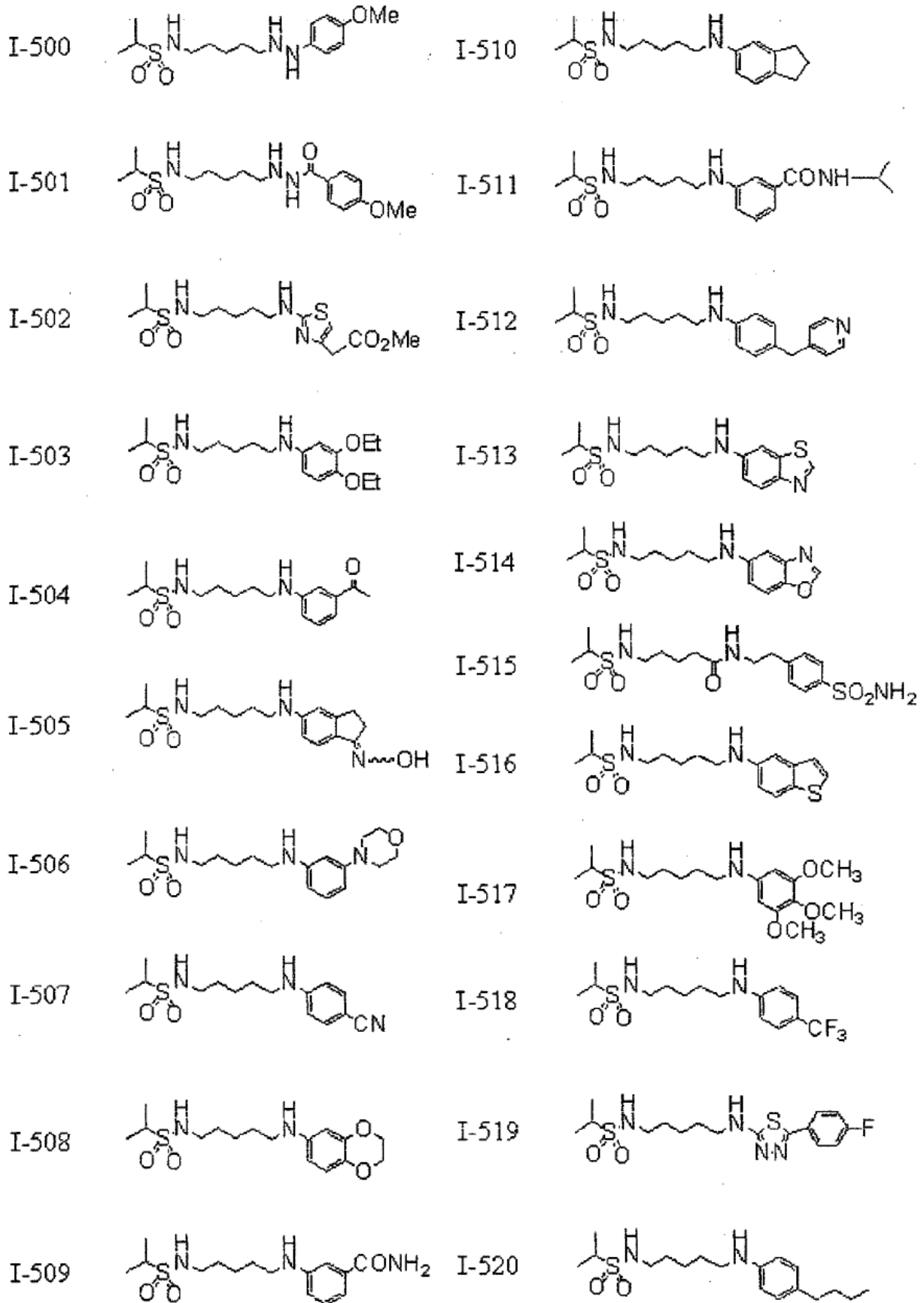
[Fórmula 85]



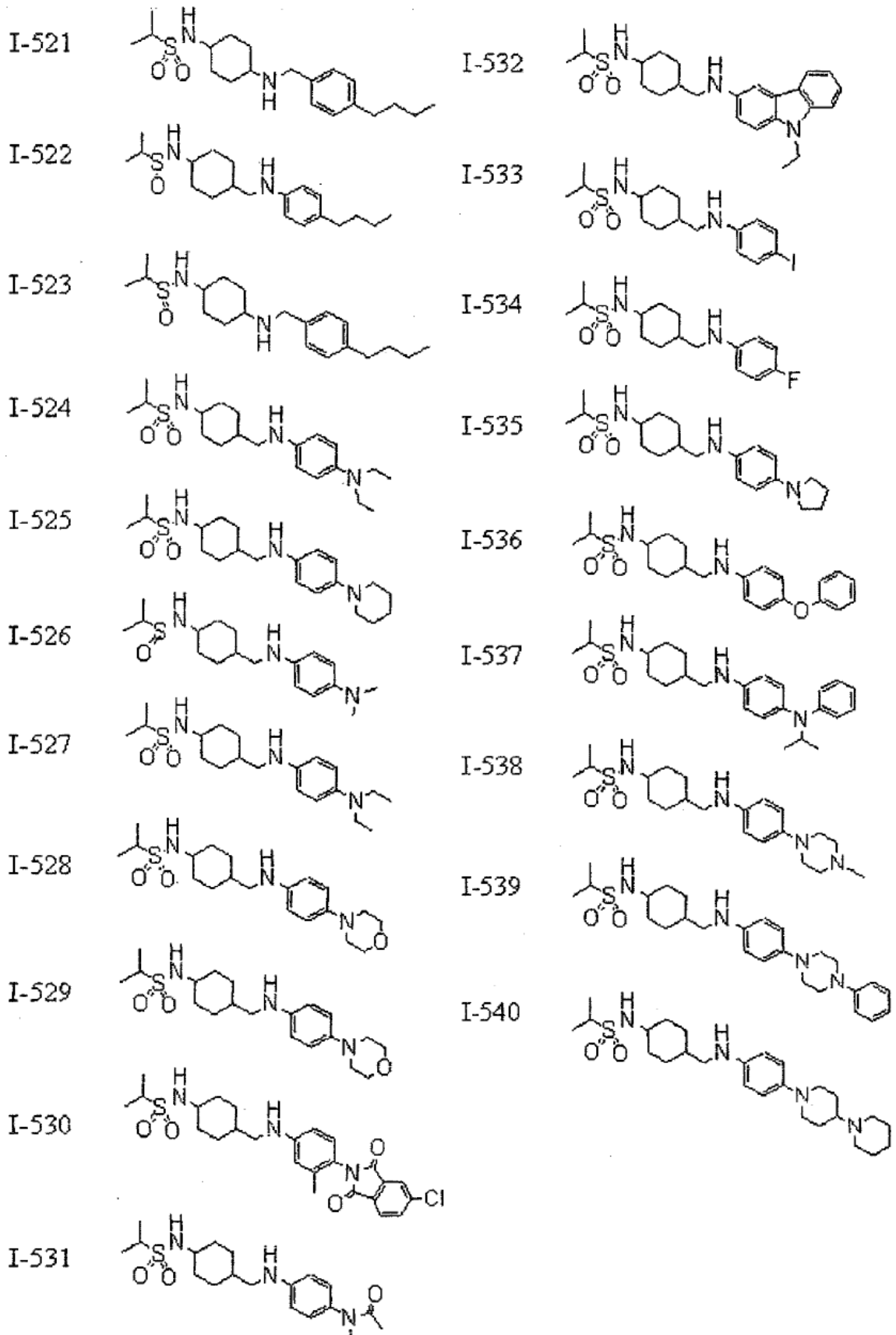
[Fórmula 86]



[Fórmula 87]

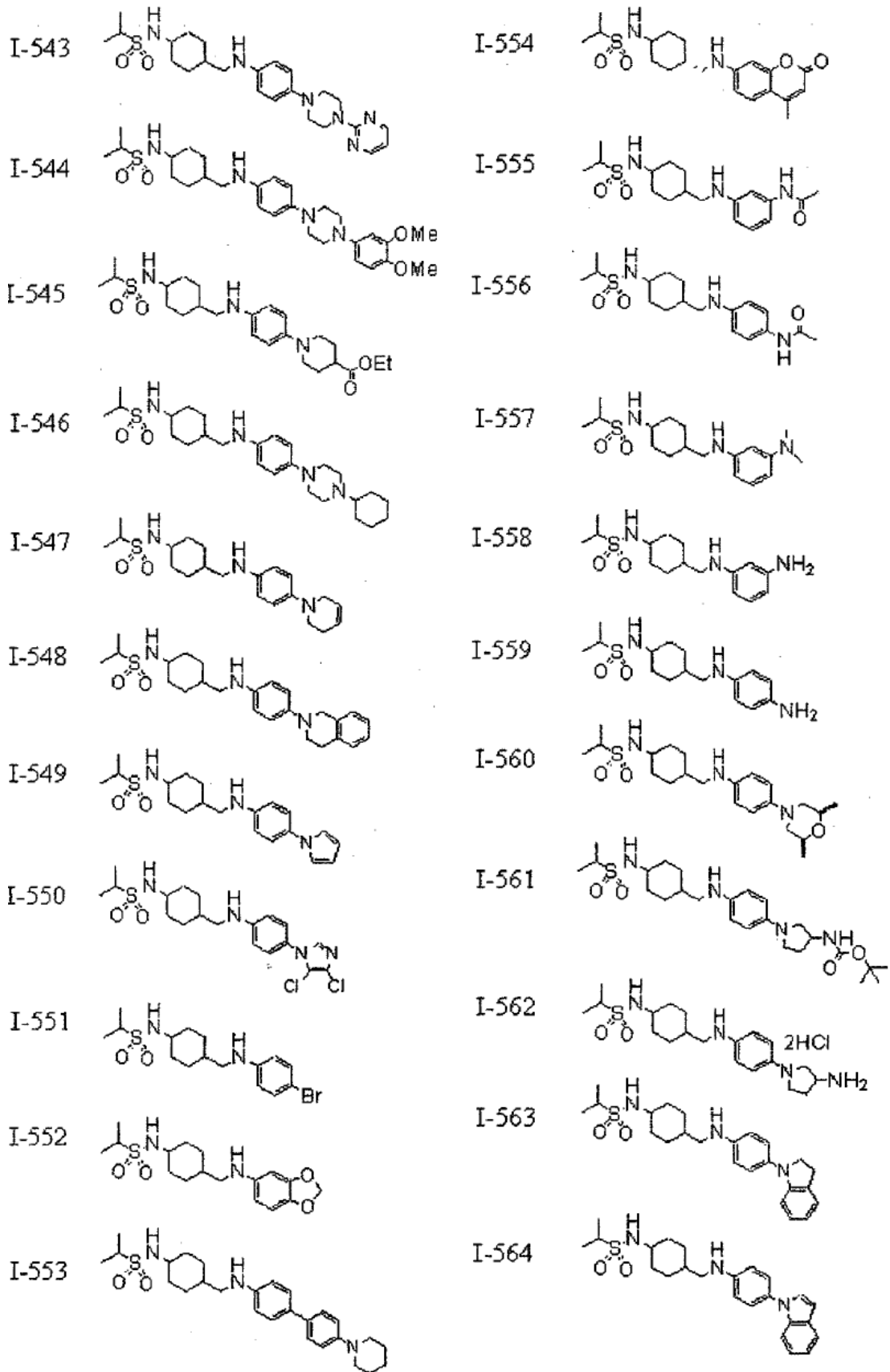


[Fórmula 88]

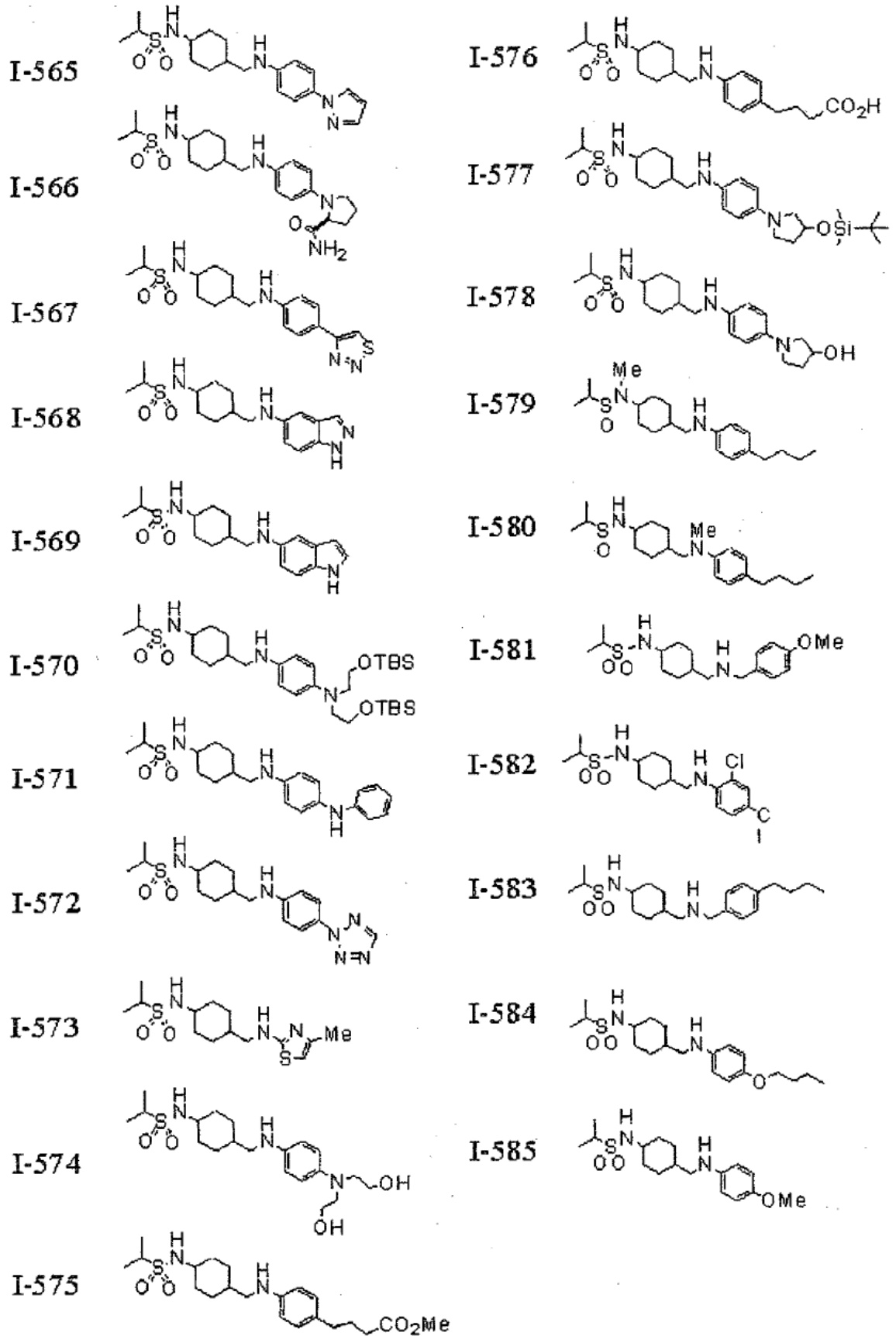




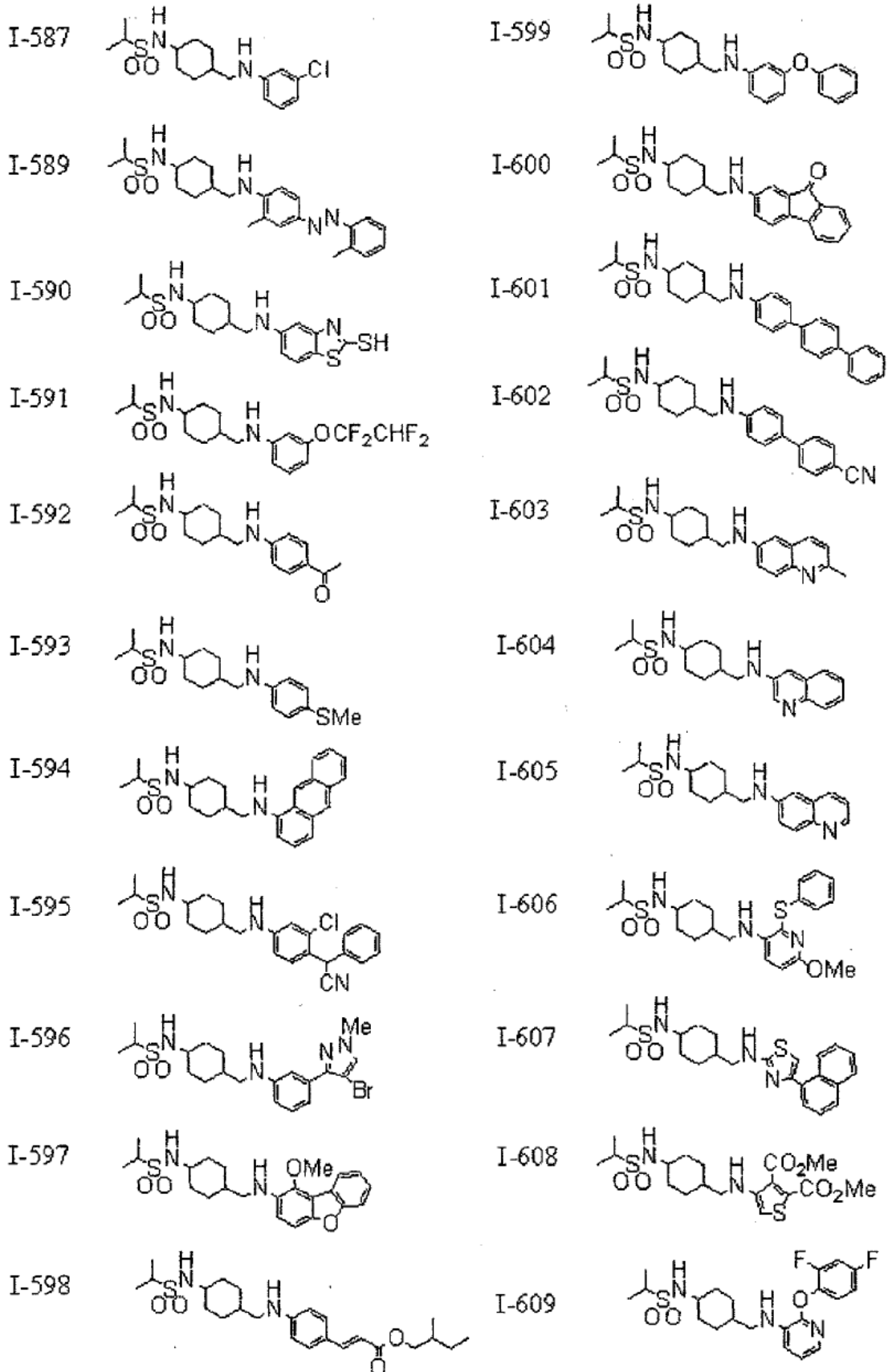
[Fórmula 89]



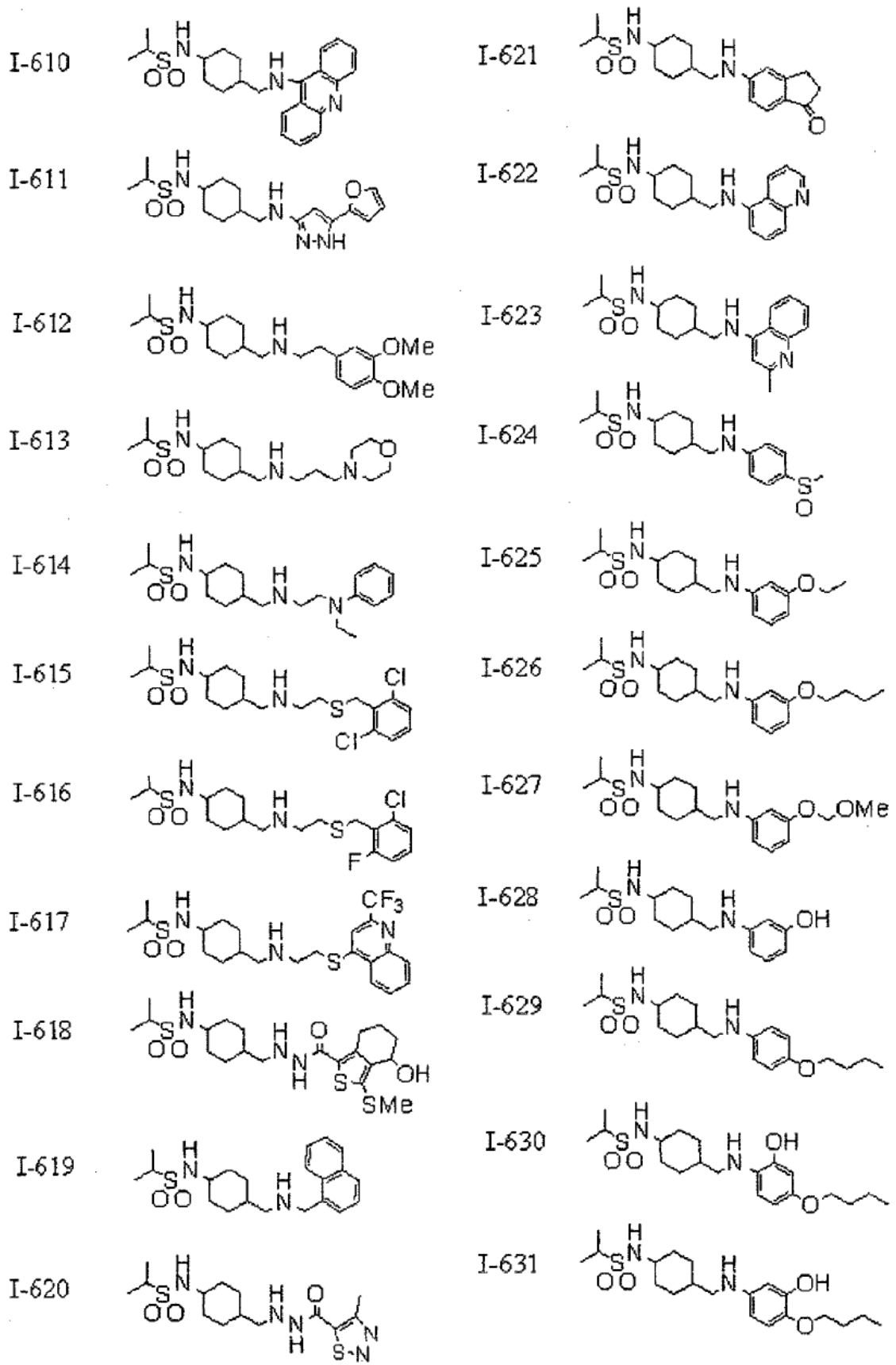
[Fórmula 90]



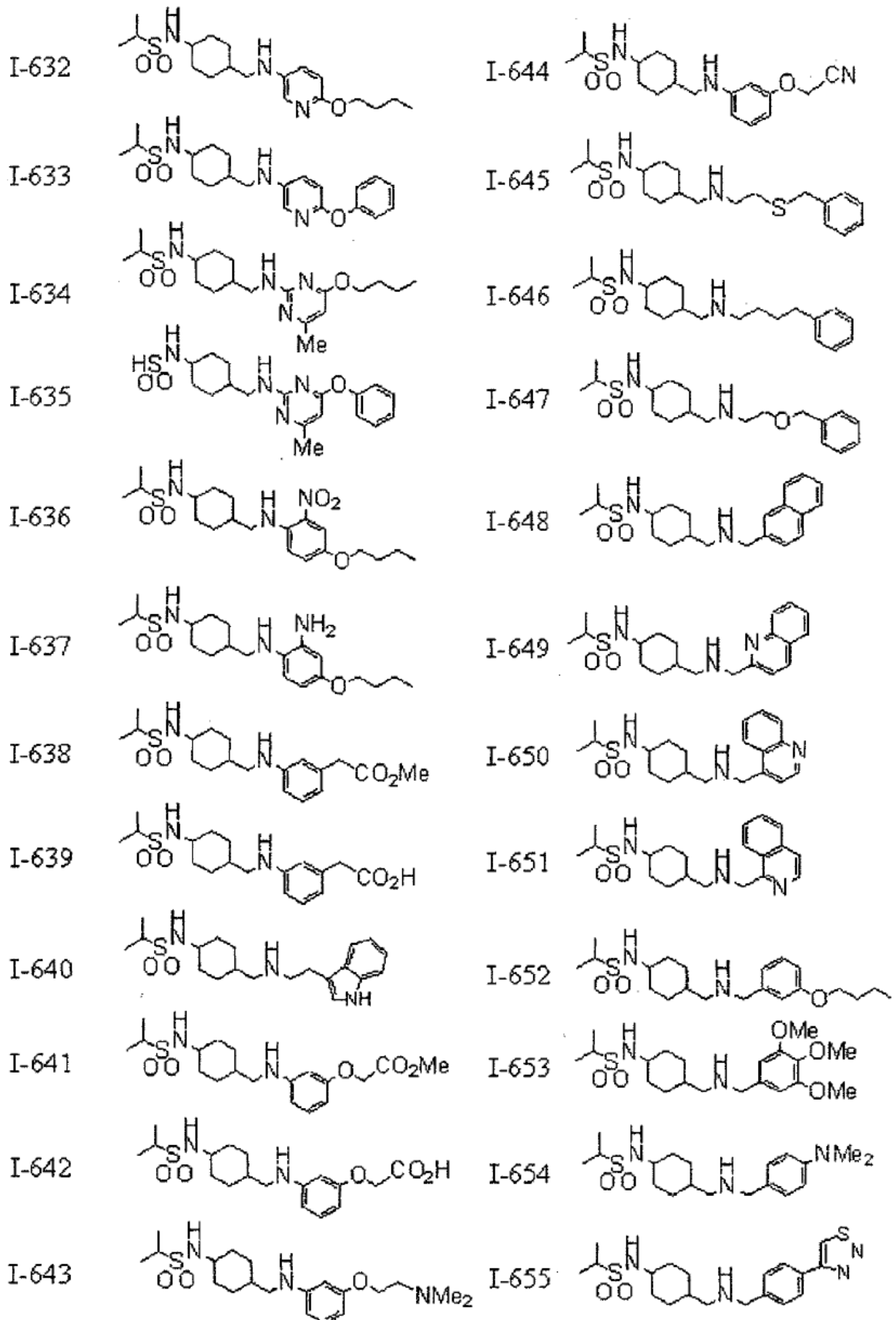
[Fórmula 91]



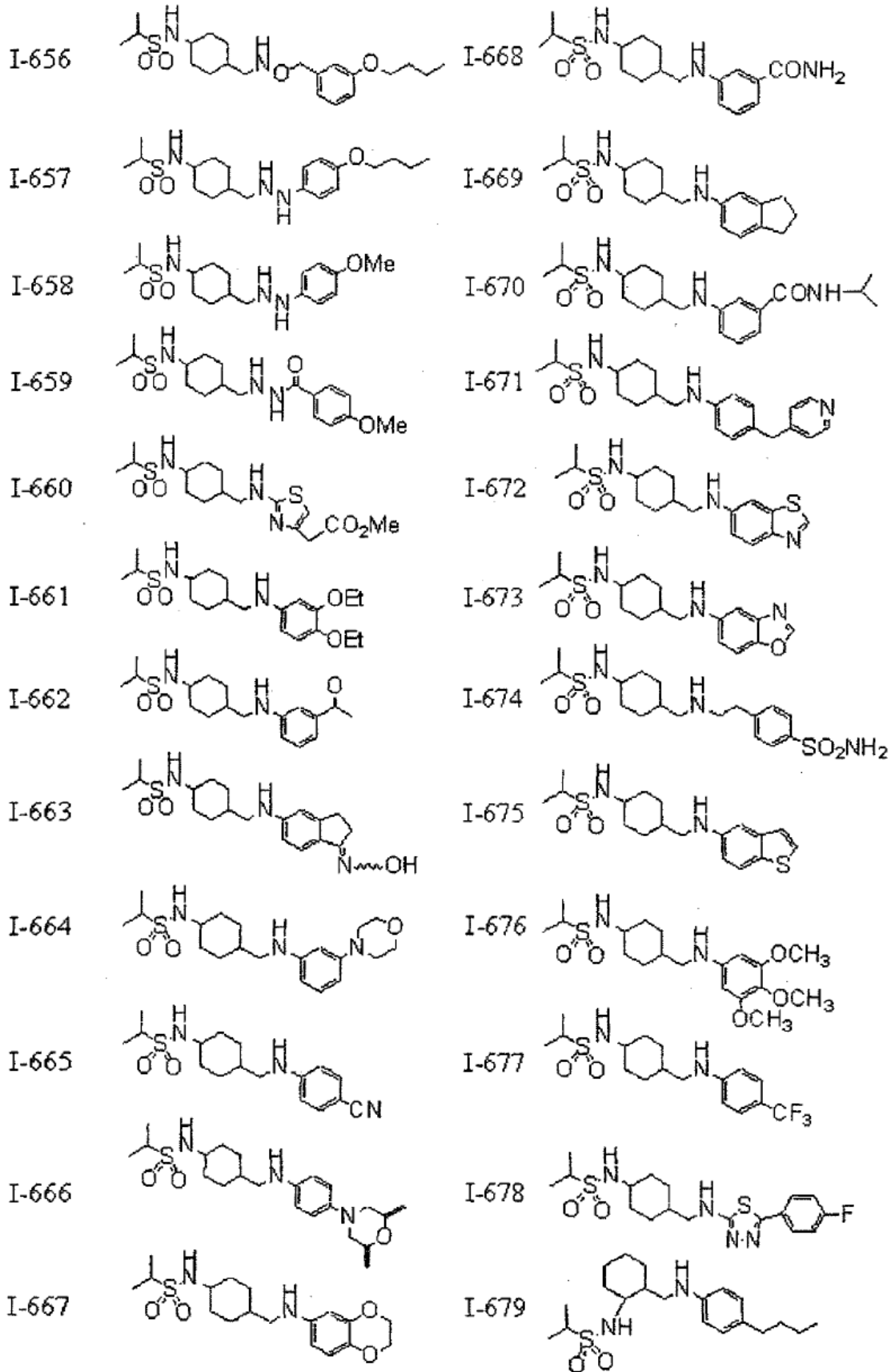
[Fórmula 92]



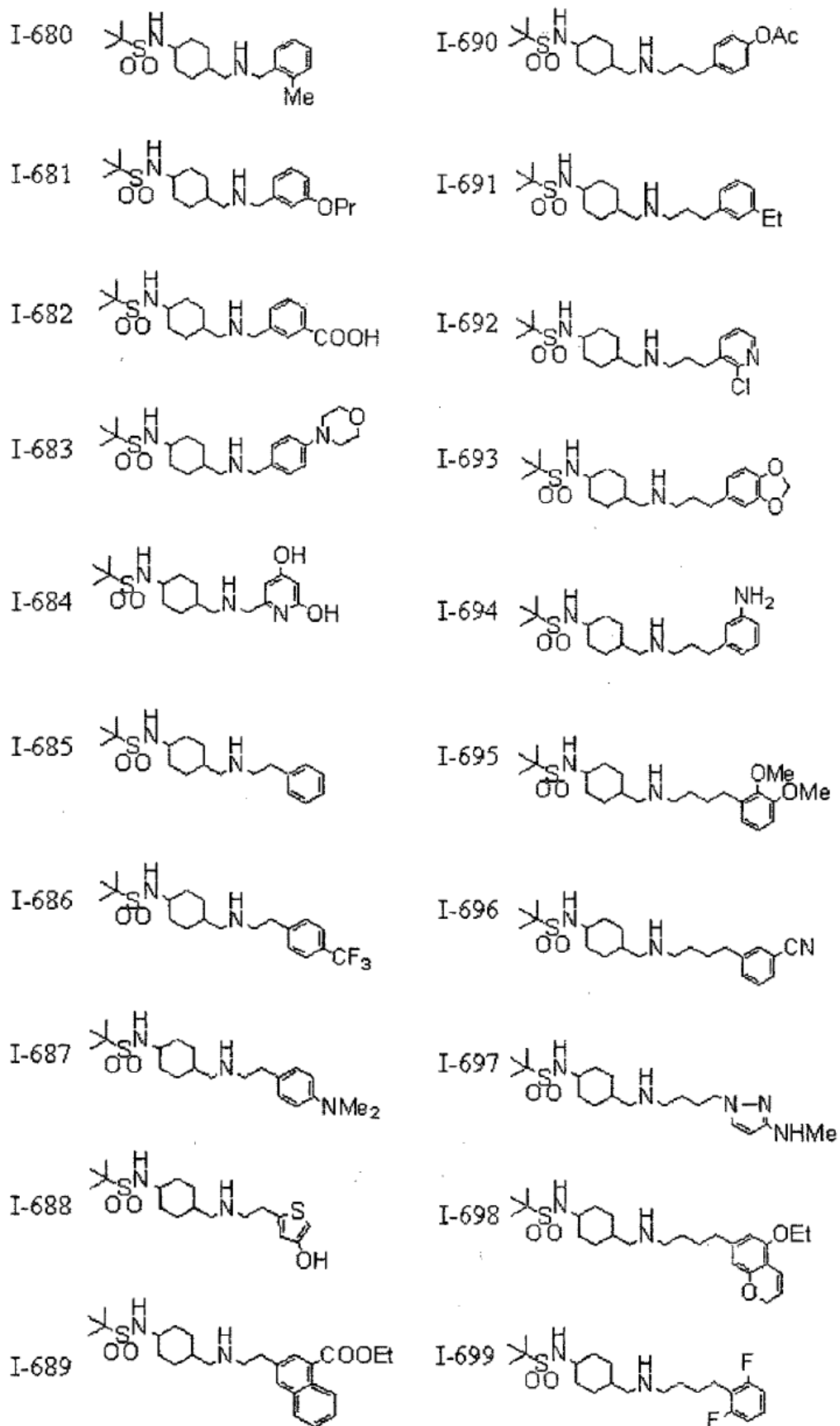
[Fórmula 93]



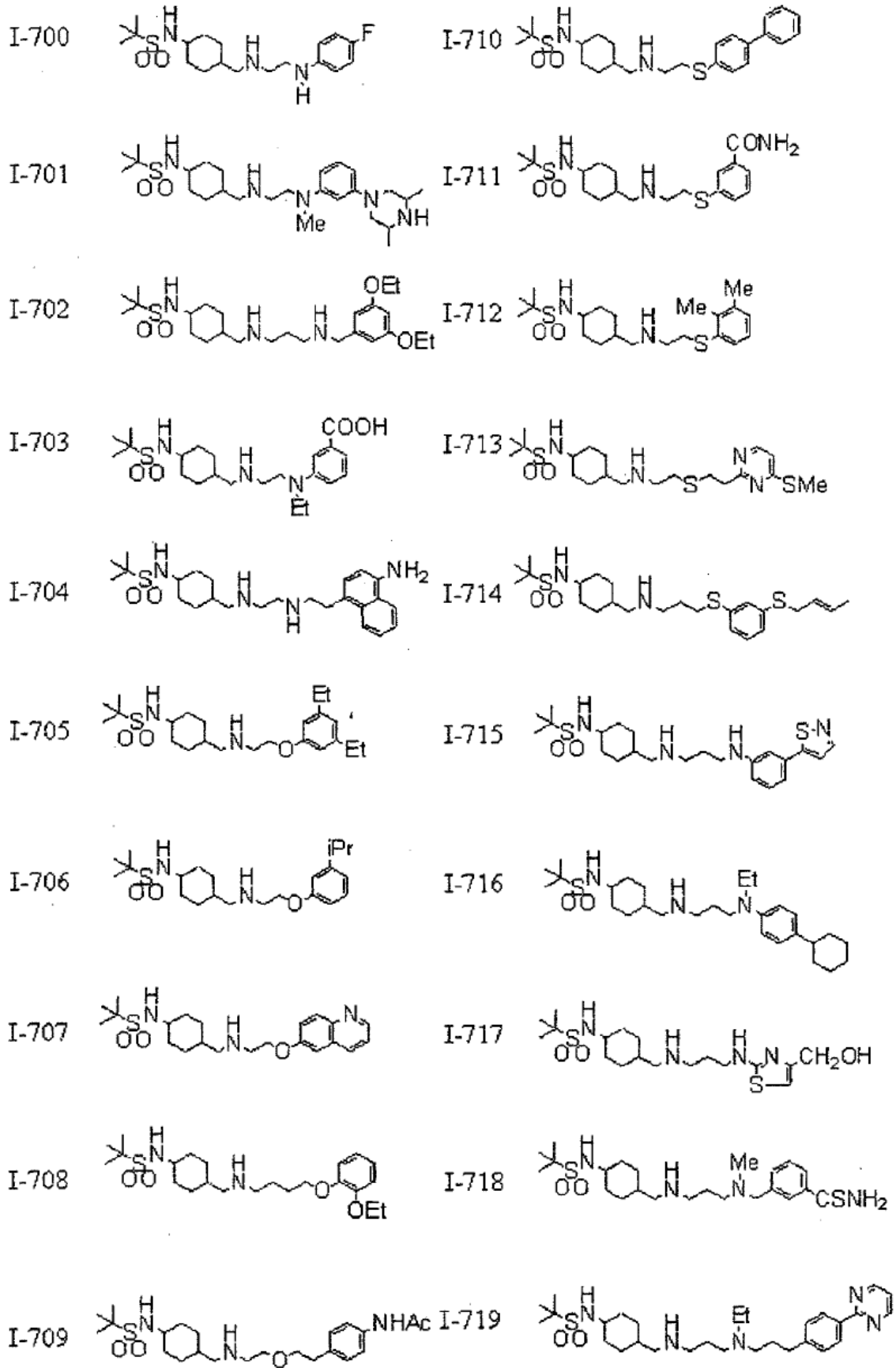
[Fórmula 94]



[Fórmula 95]

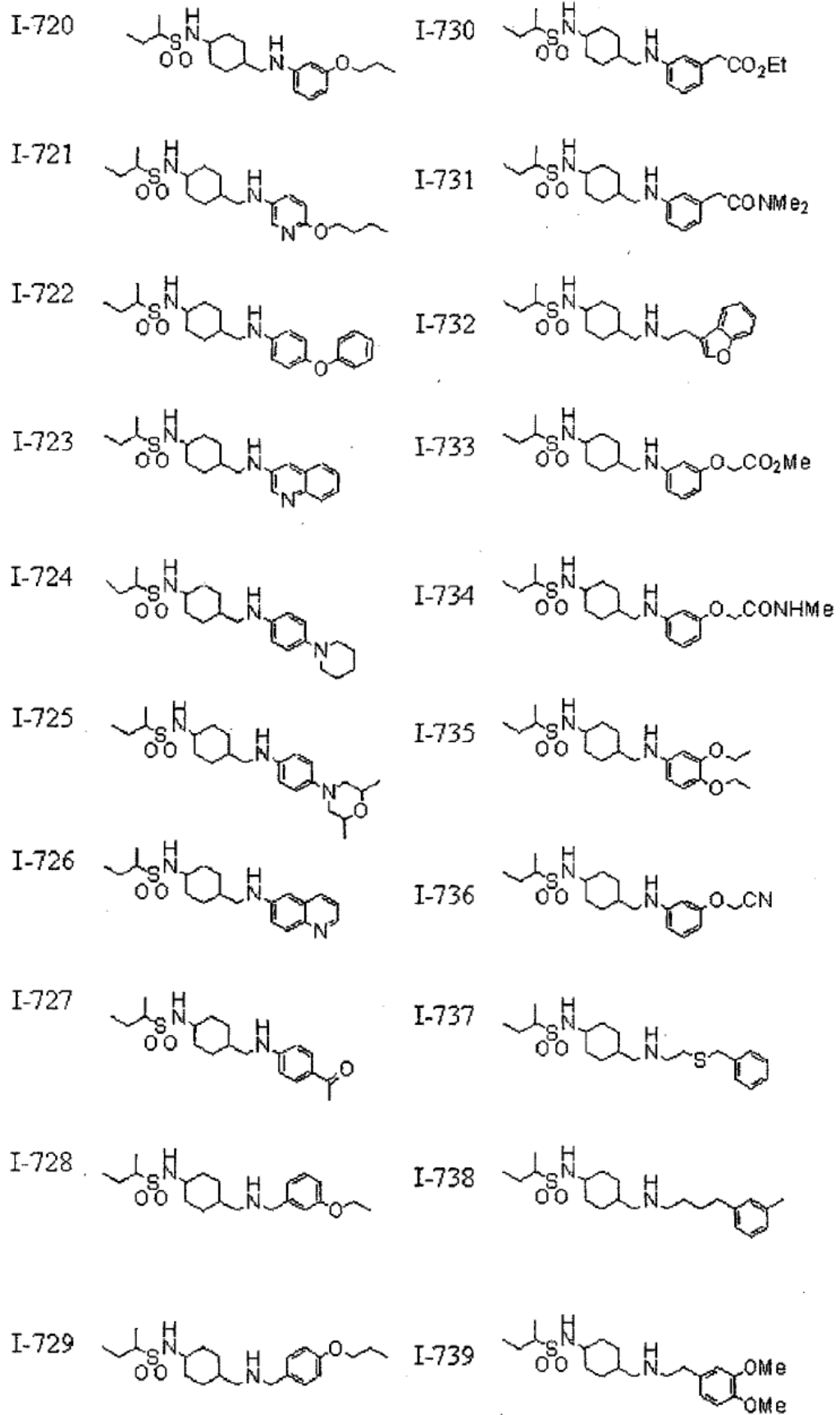


[Fórmula 96]

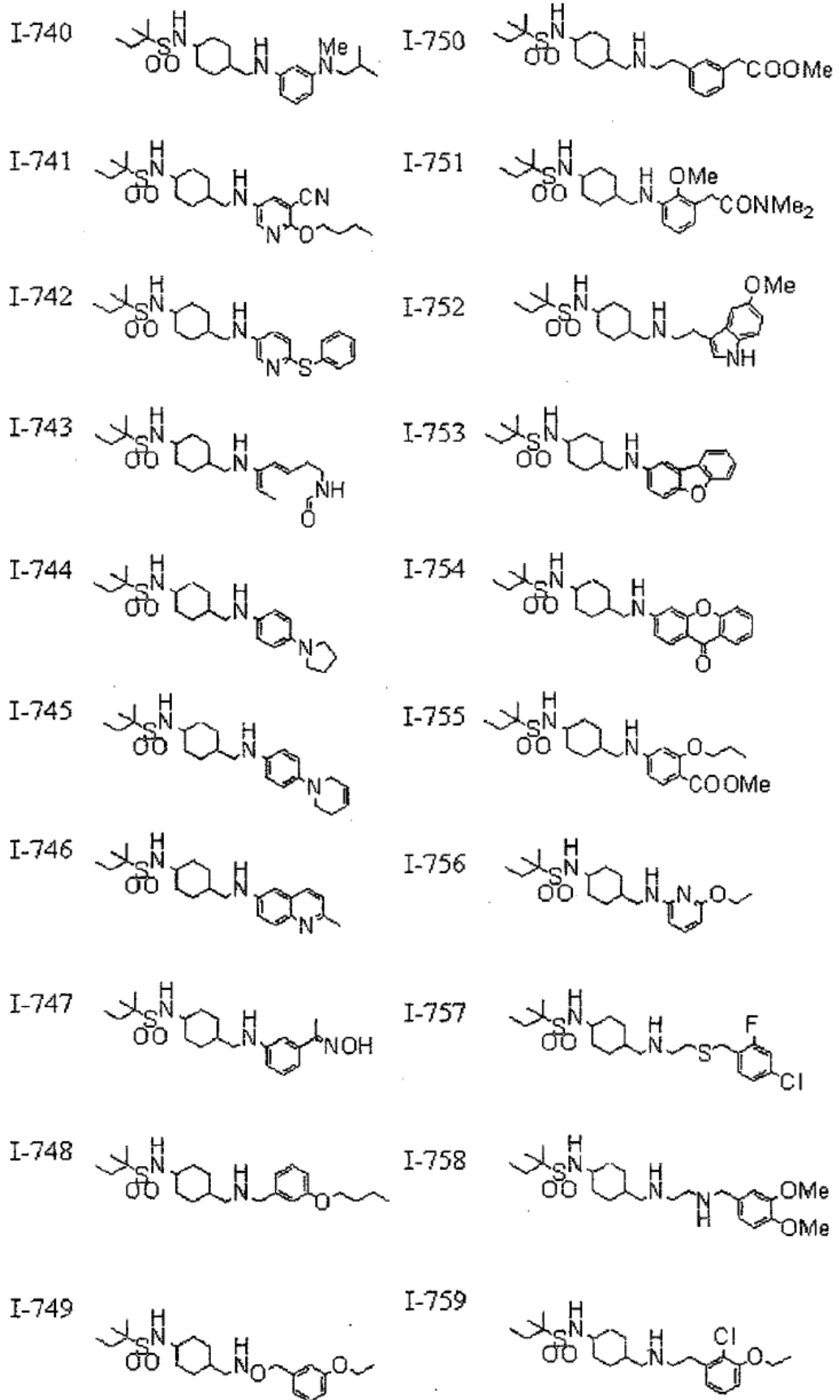




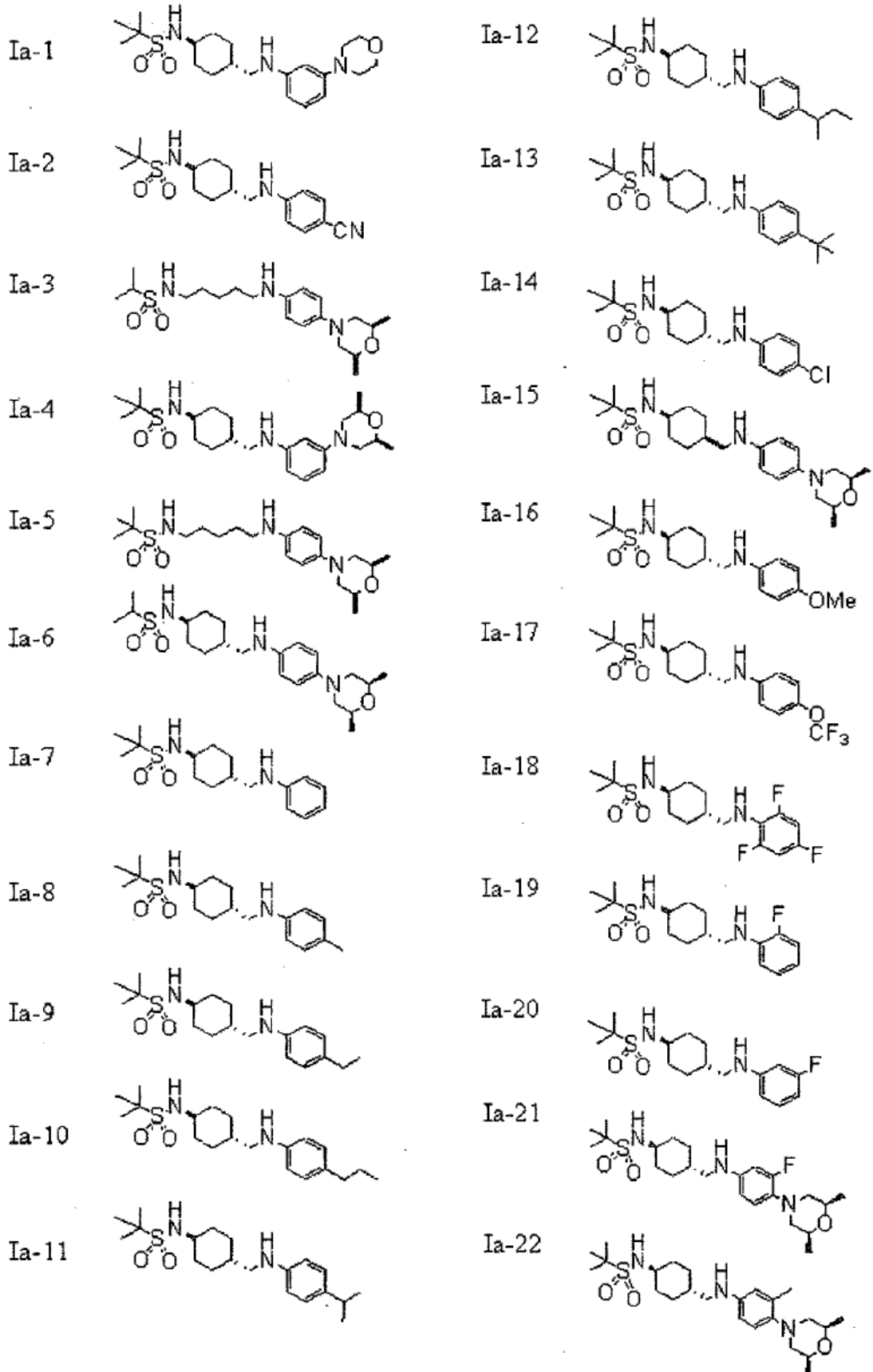
[Fórmula 97]



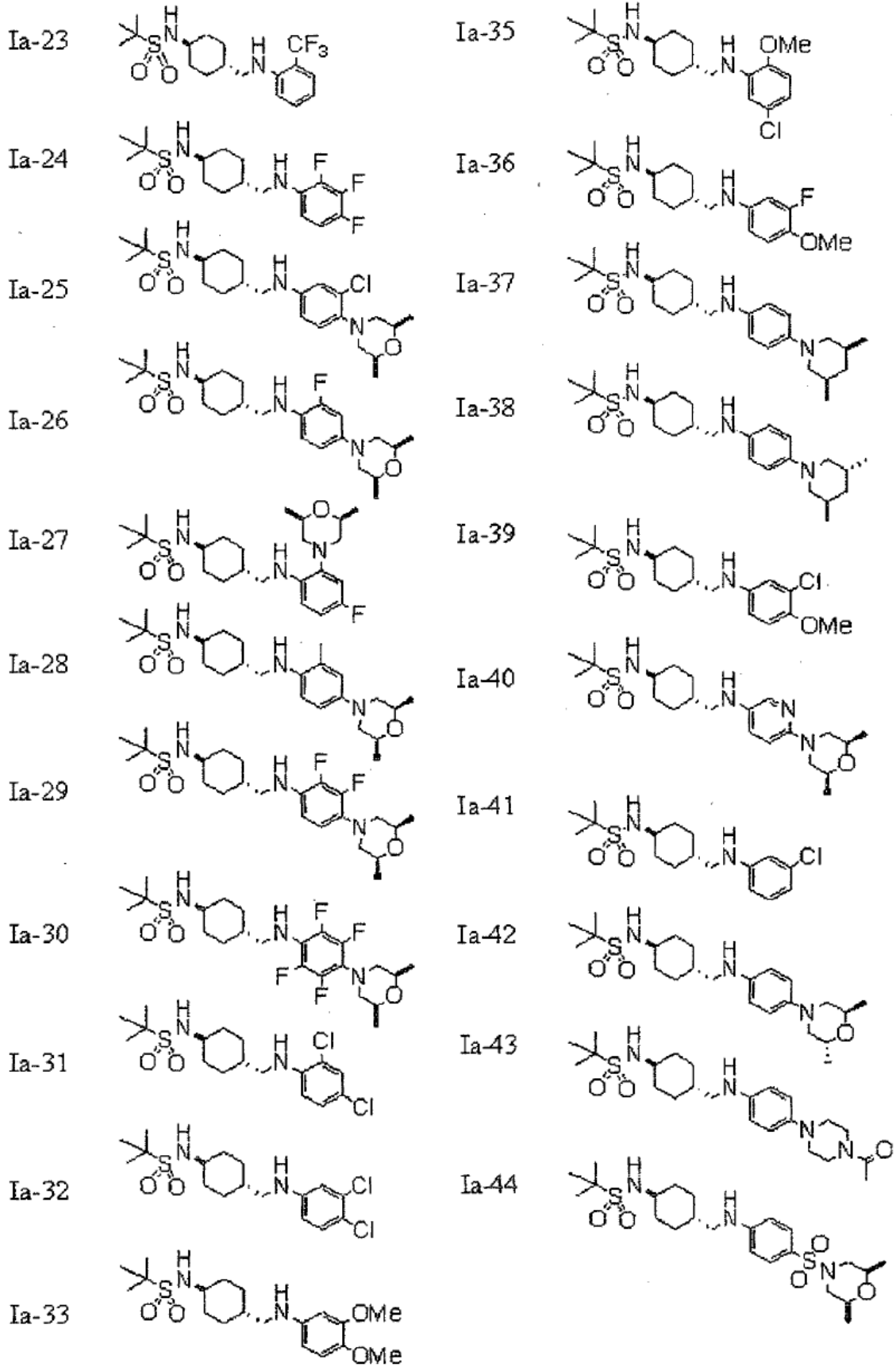
[Fórmula 98]



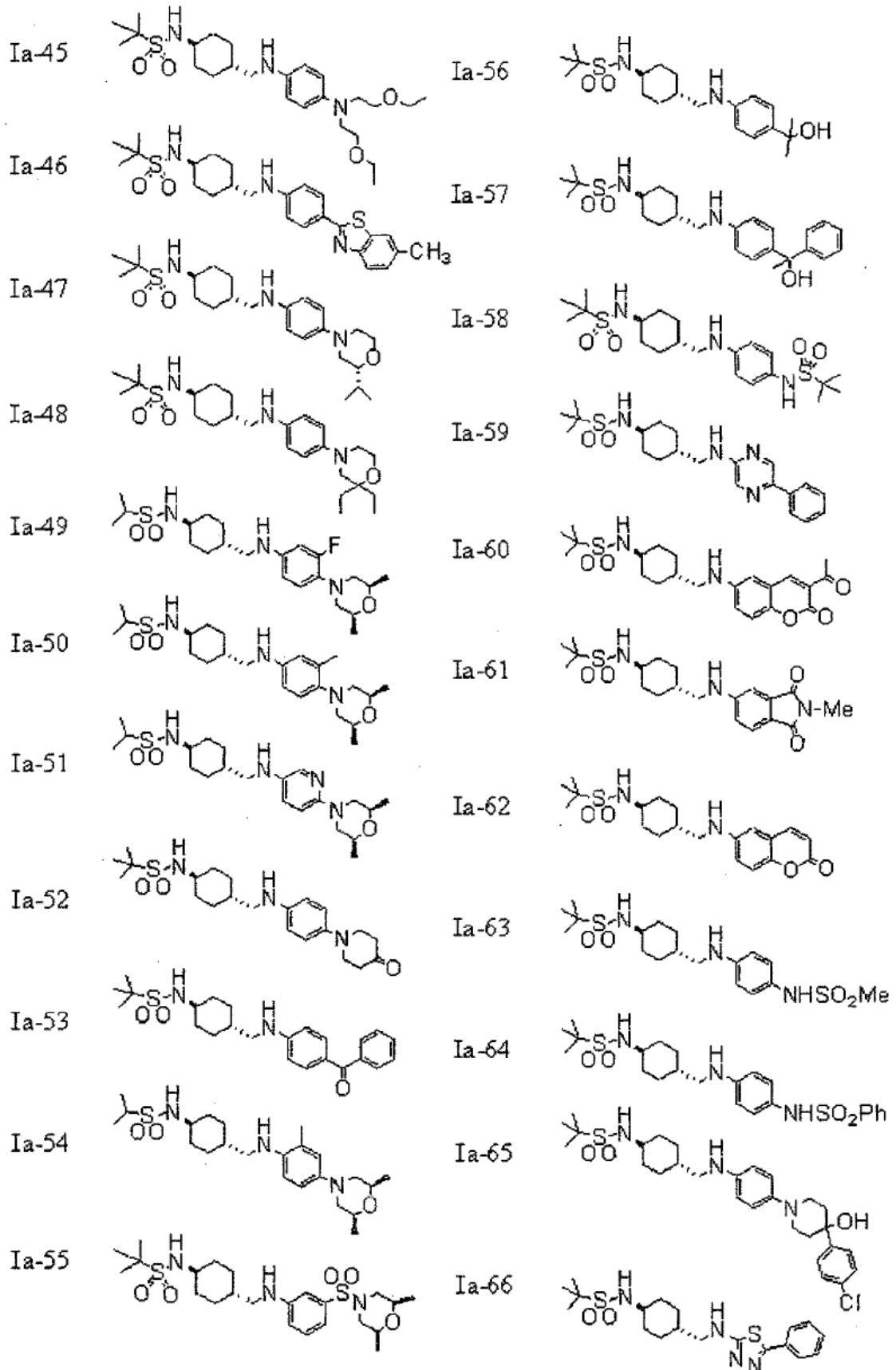
[Fórmula 99]



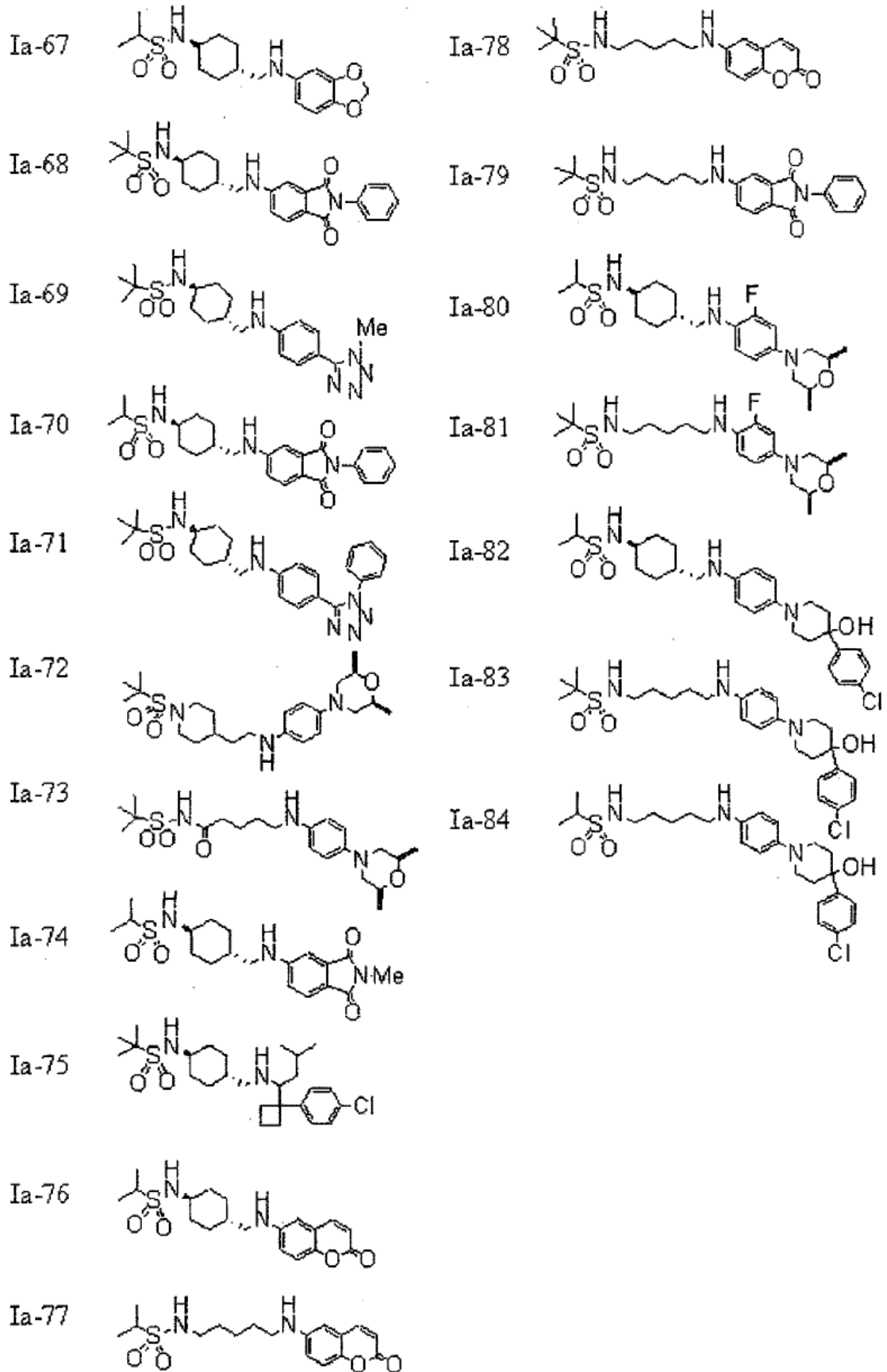
[Fórmula 100]



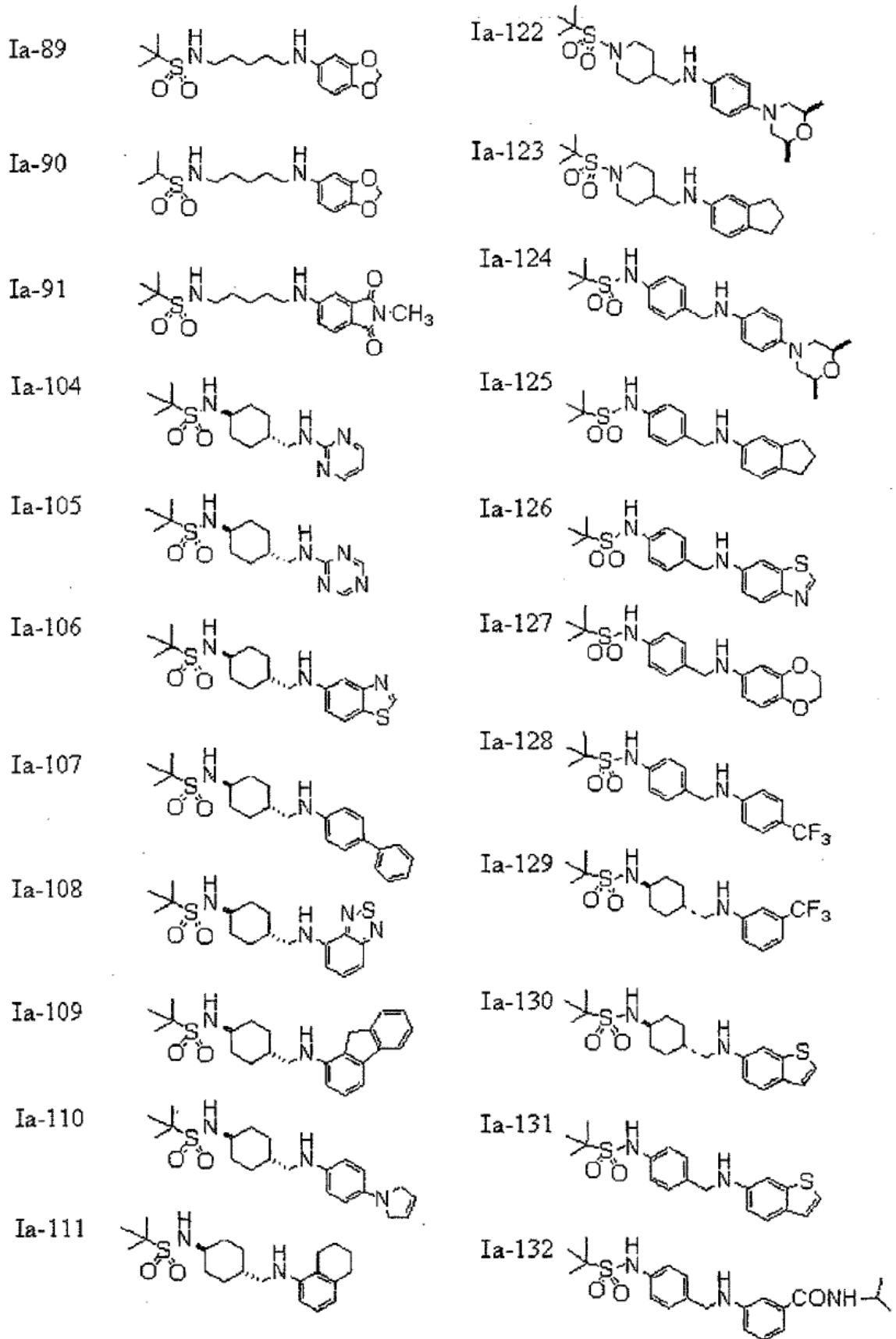
[Fórmula 101]



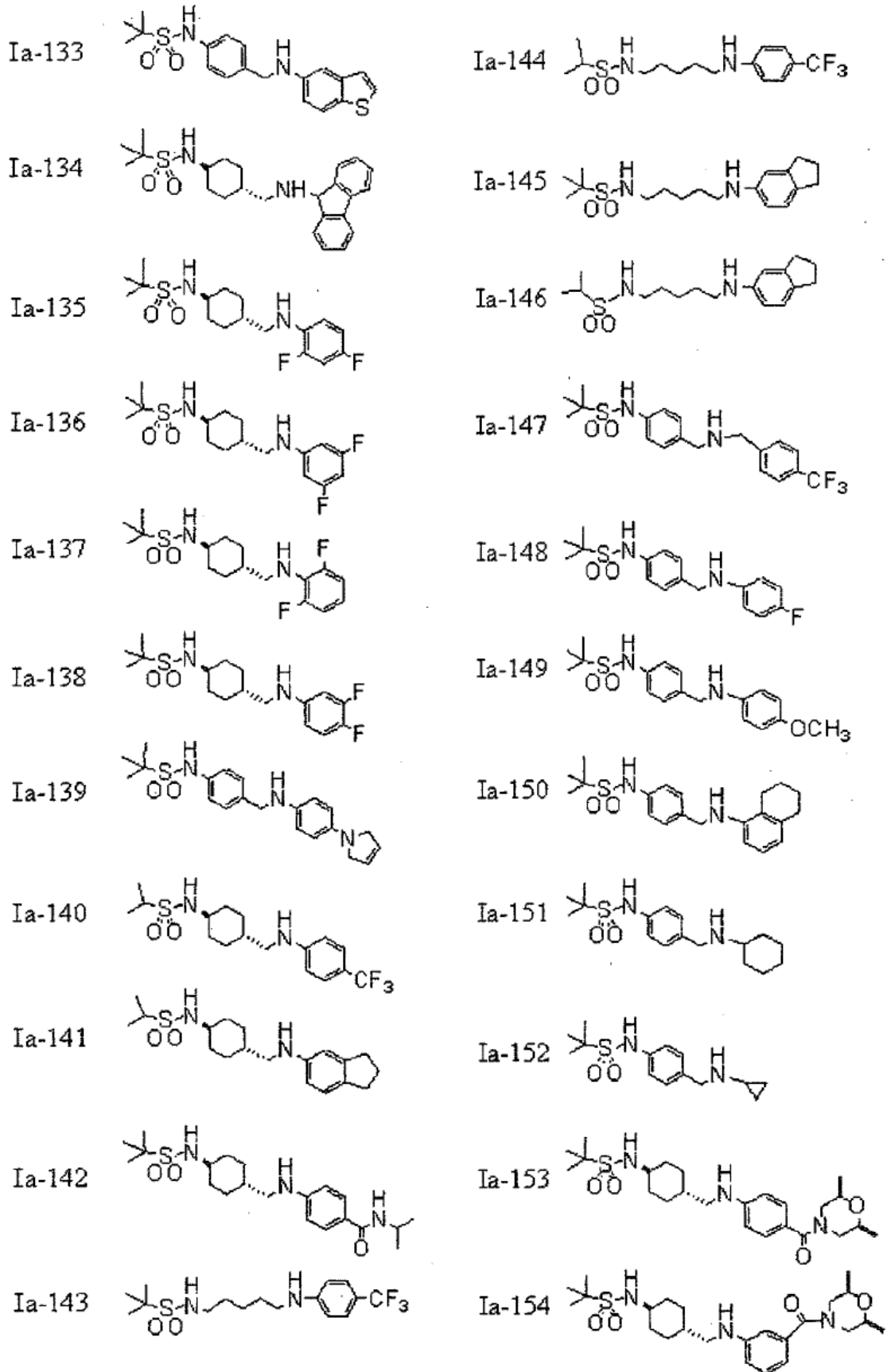
[Fórmula 102]



[Fórmula 103]

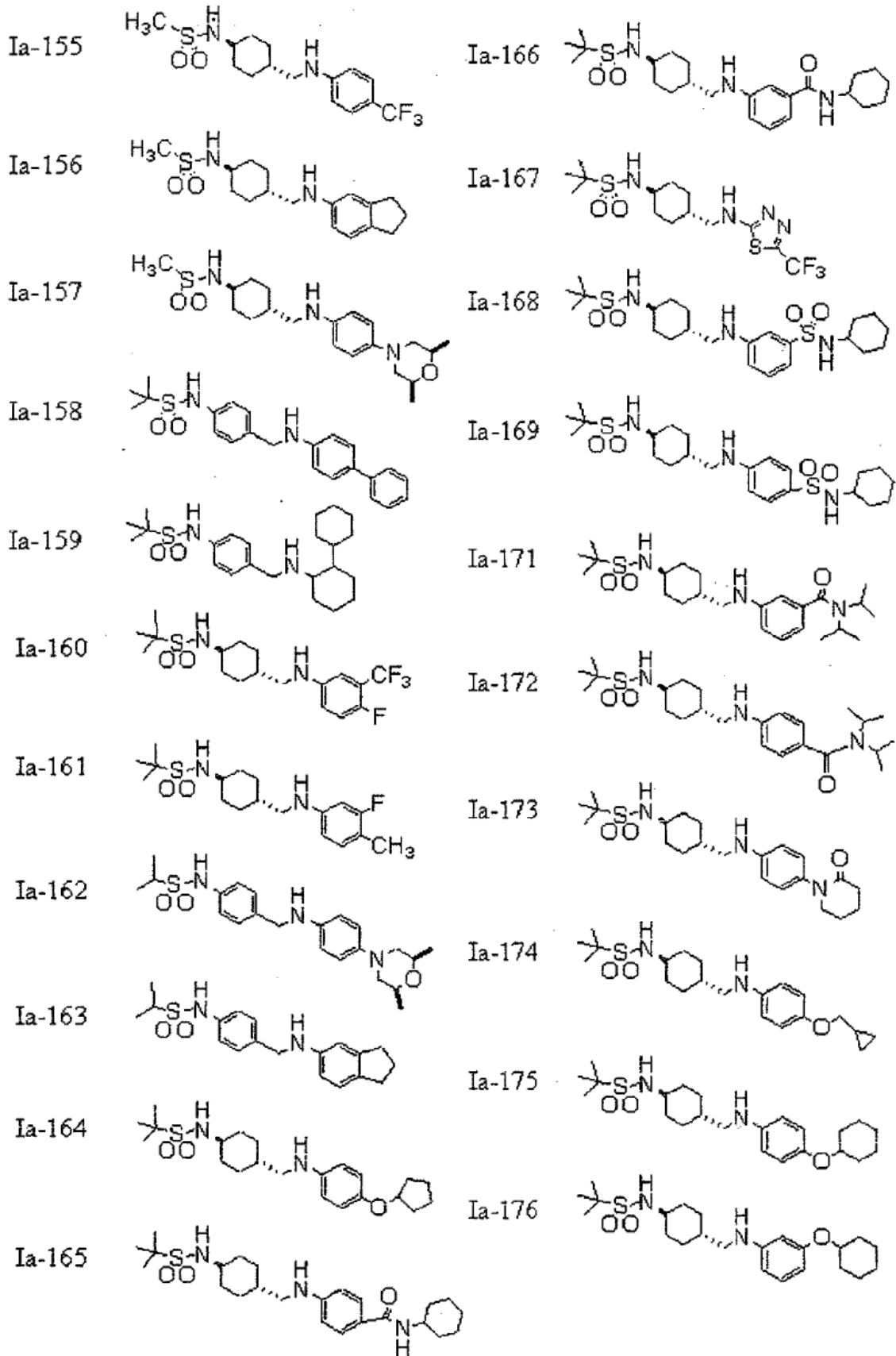


[Fórmula 104]

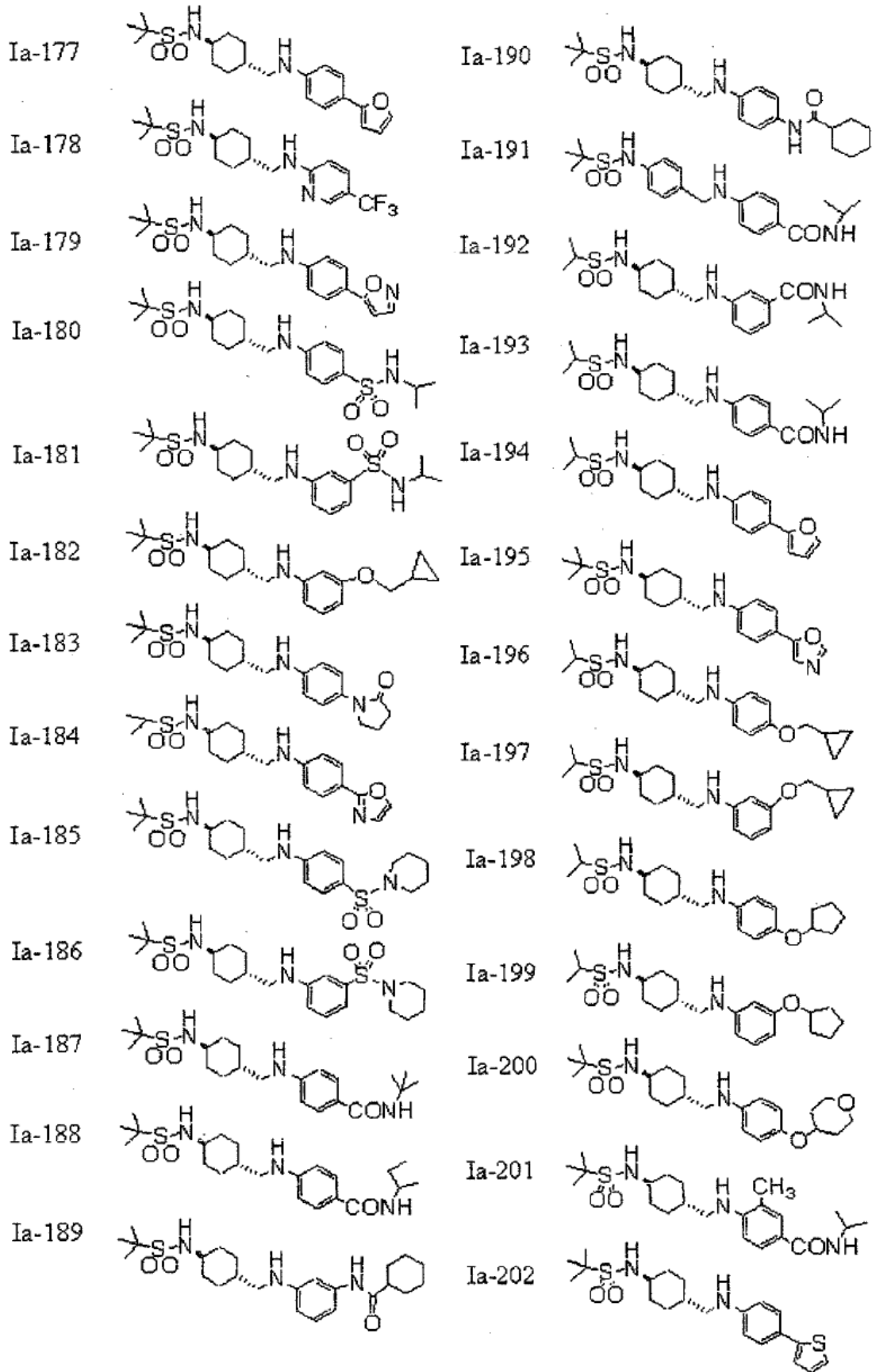




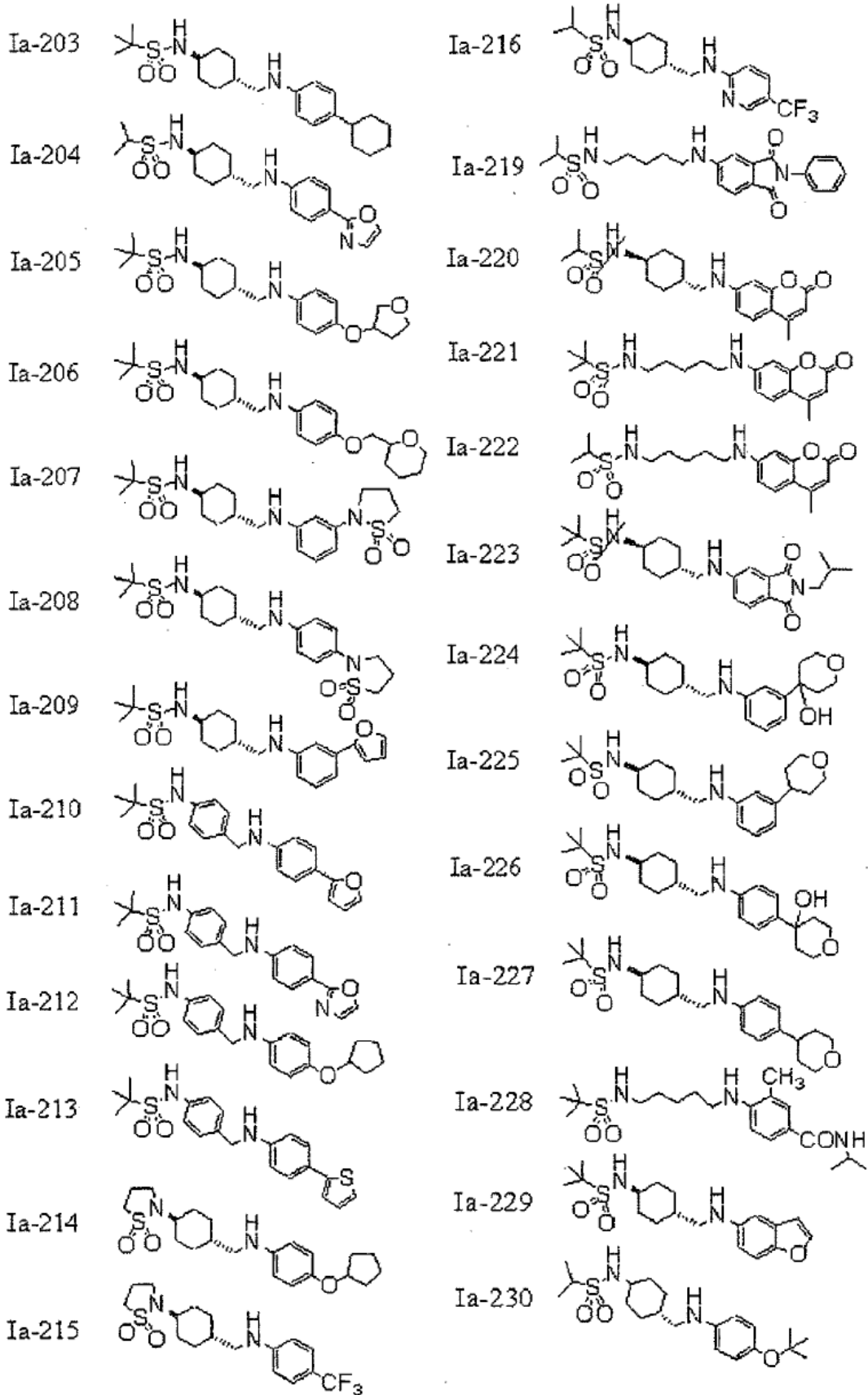
[Fórmula 105]



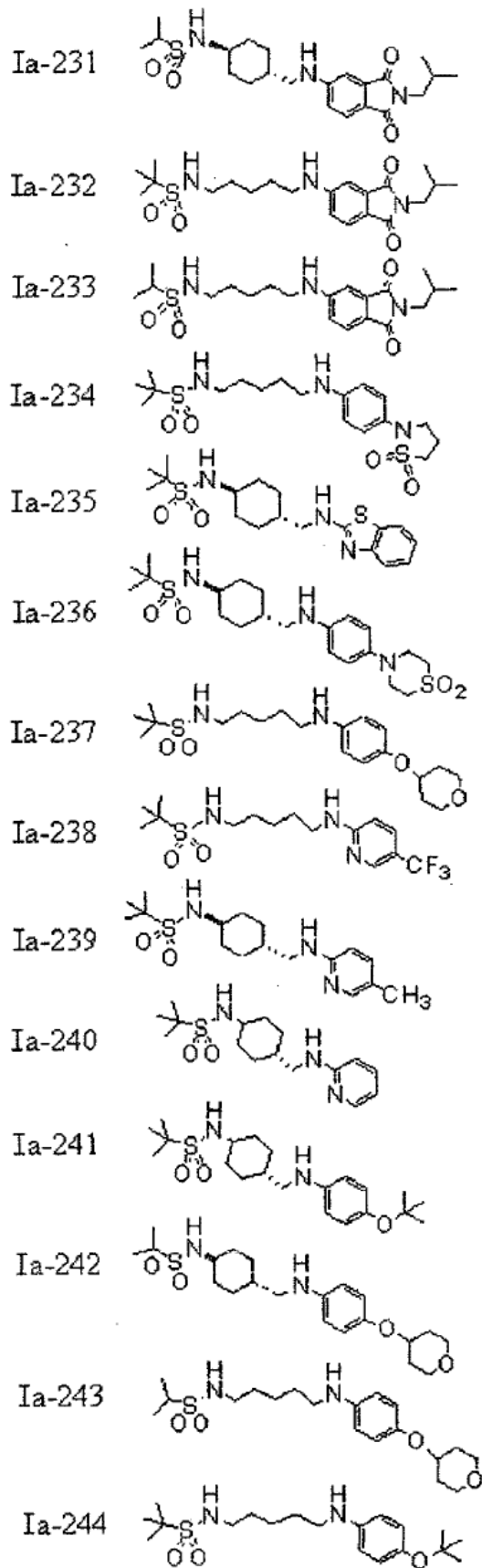
[Fórmula 106]



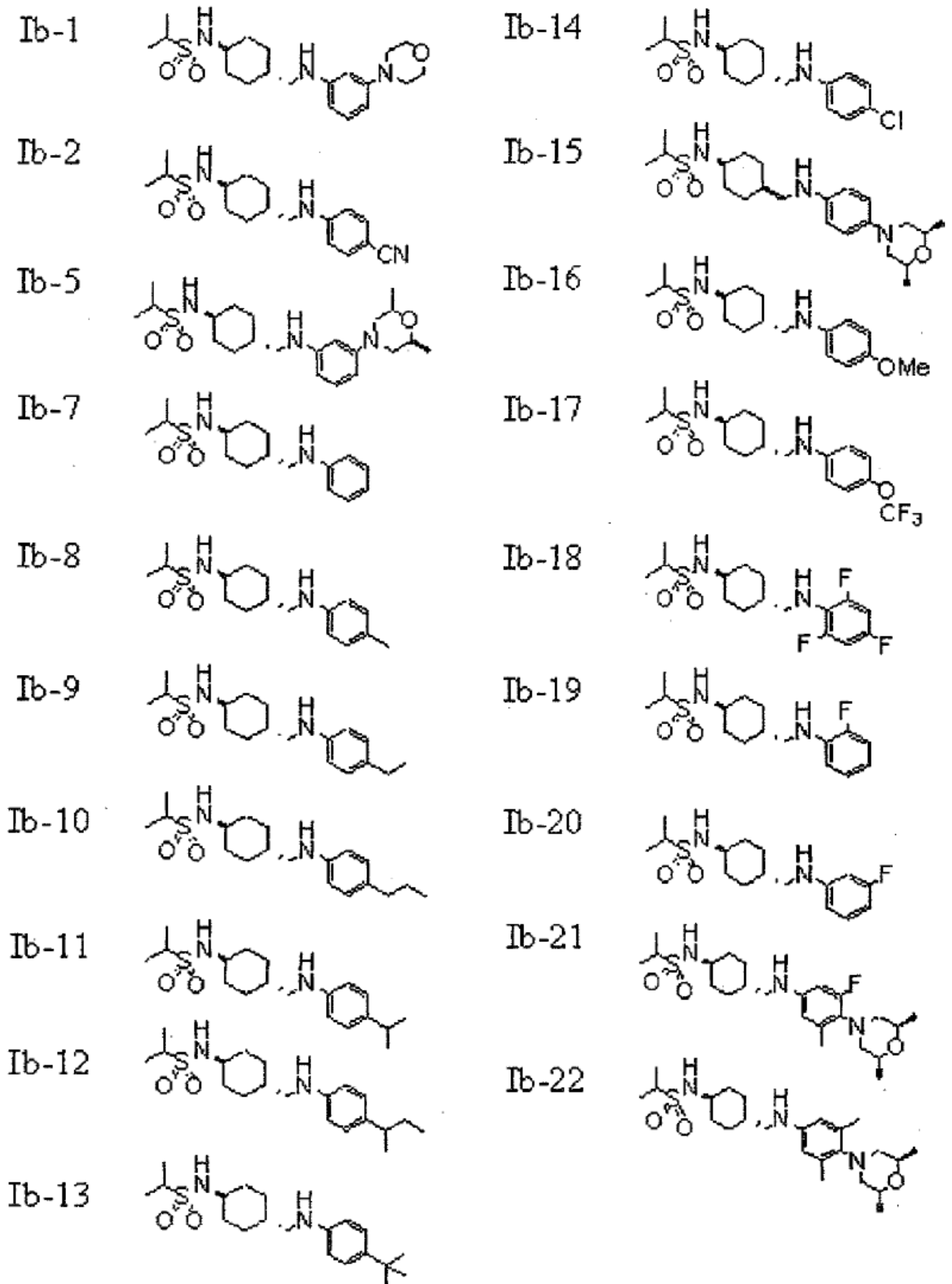
[Fórmula 107]



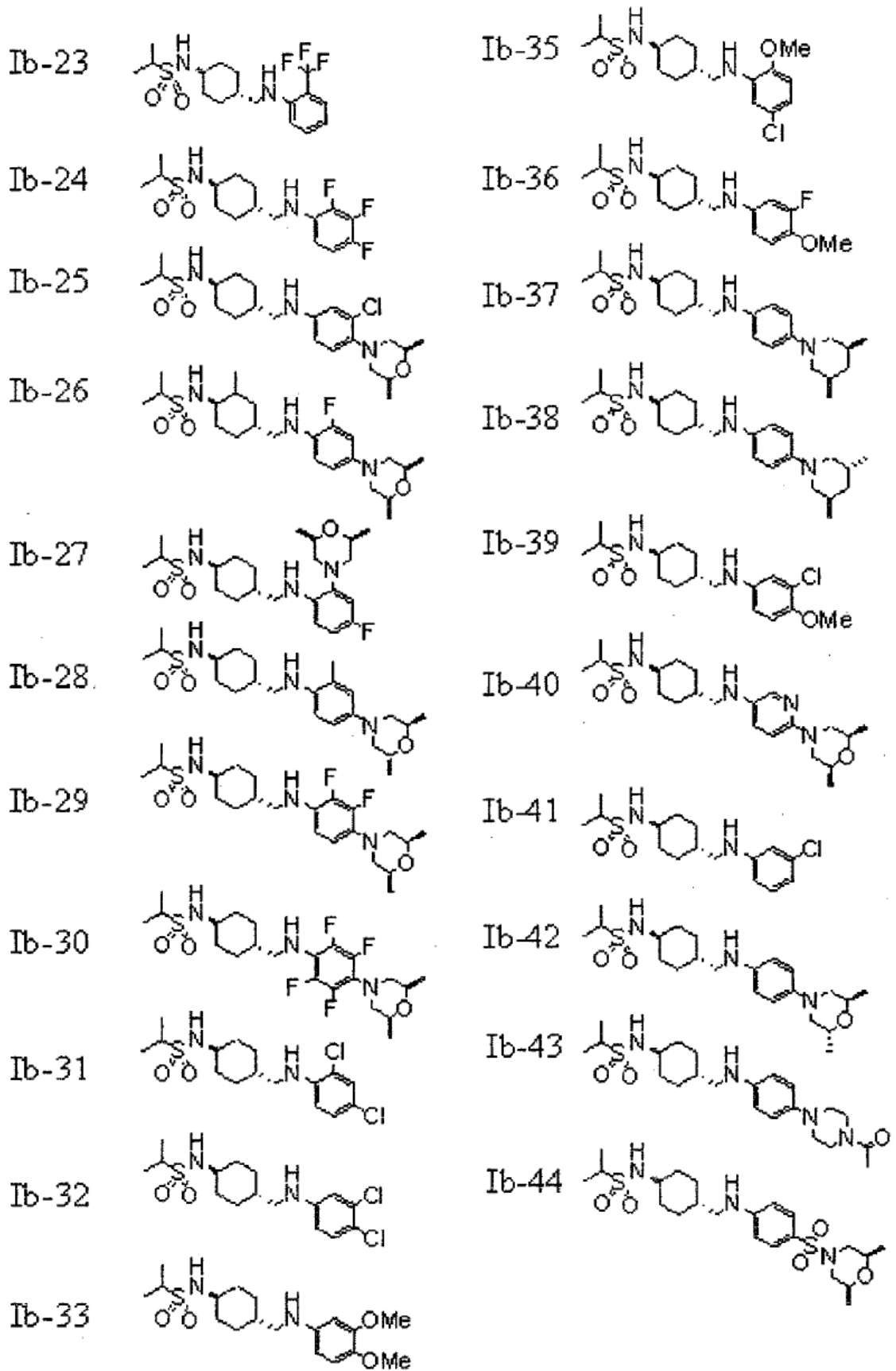
[Fórmula 108]



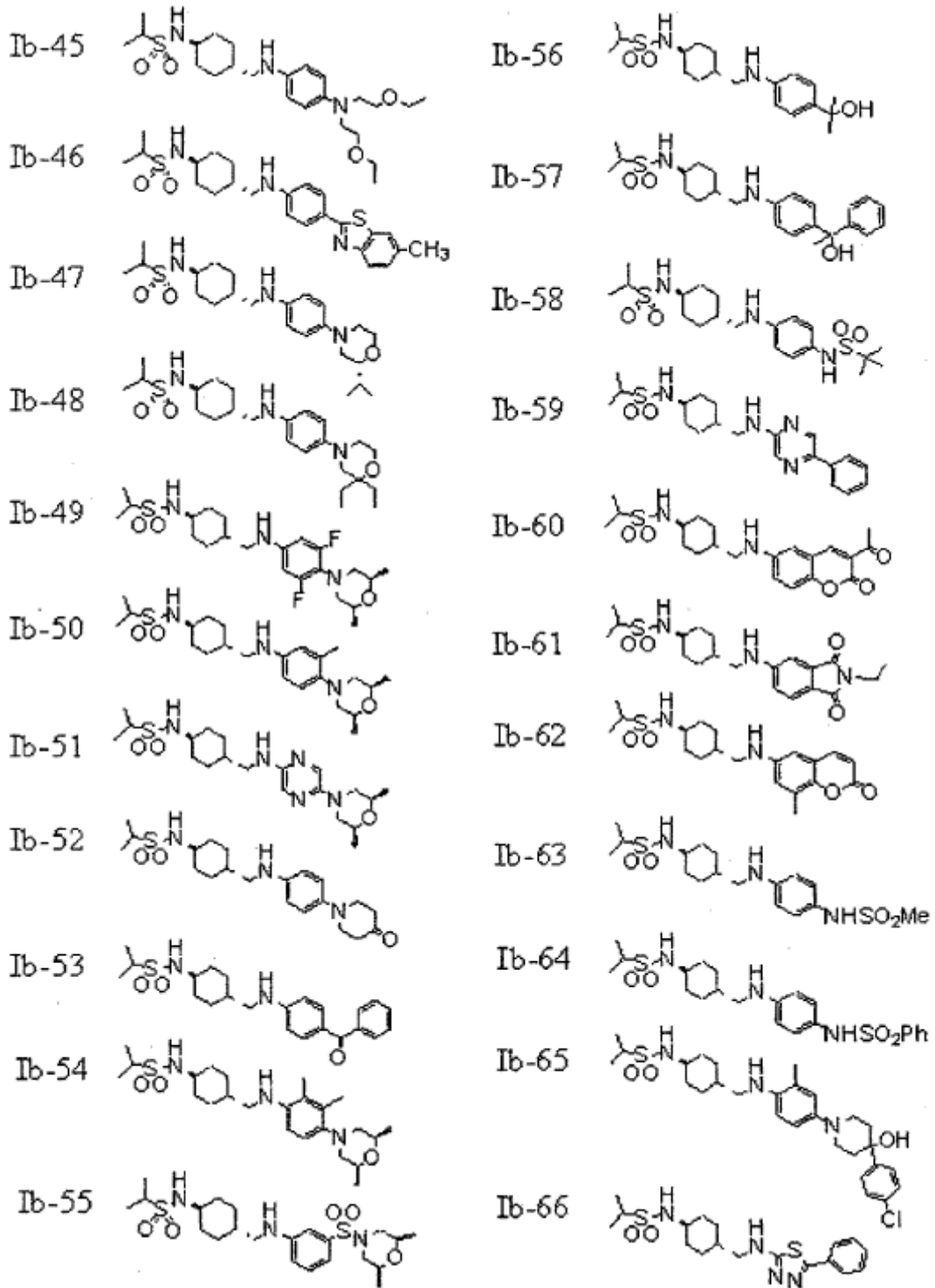
[Fórmula 109]



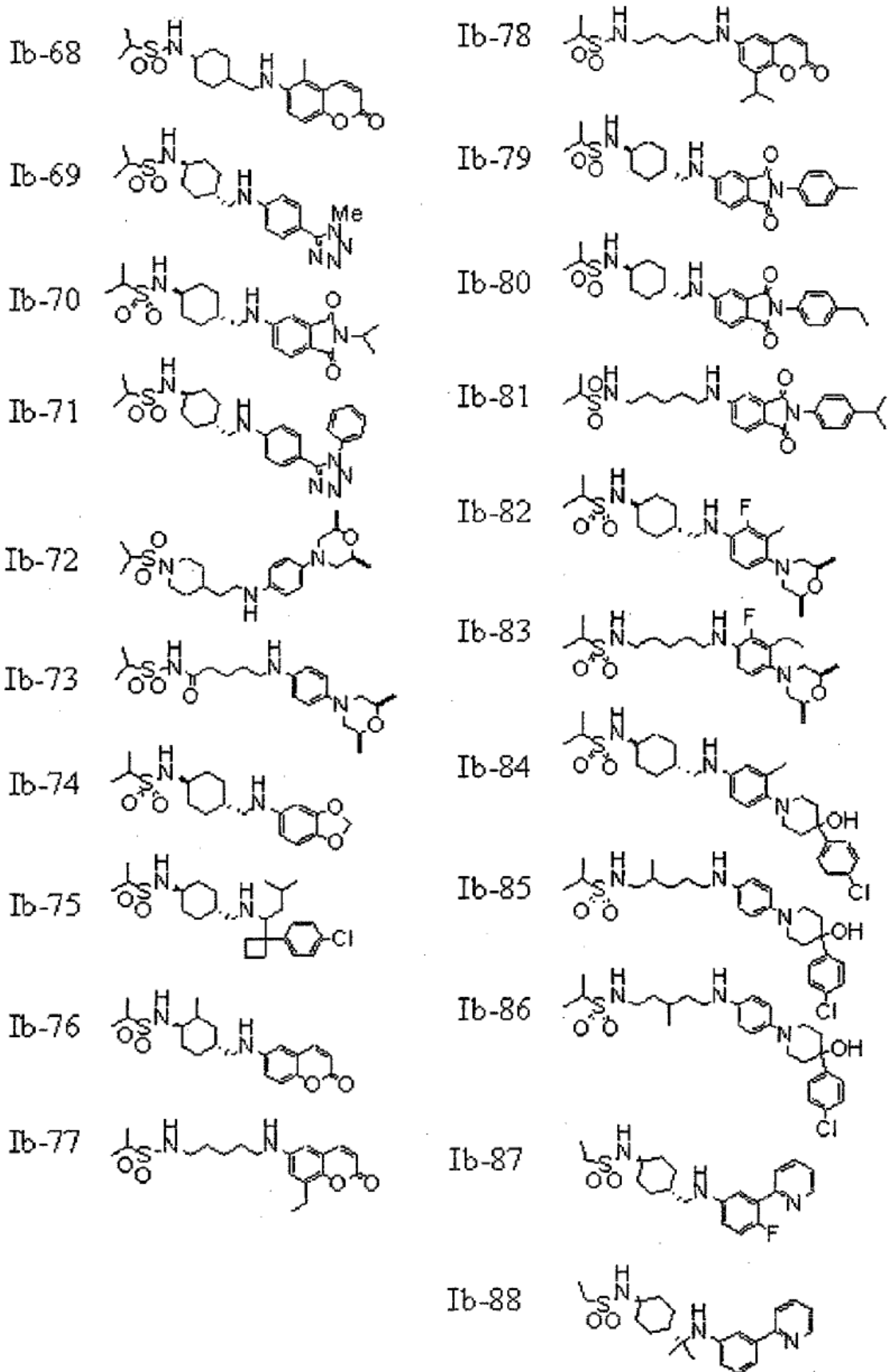
[Fórmula 110]



[Fórmula 111]

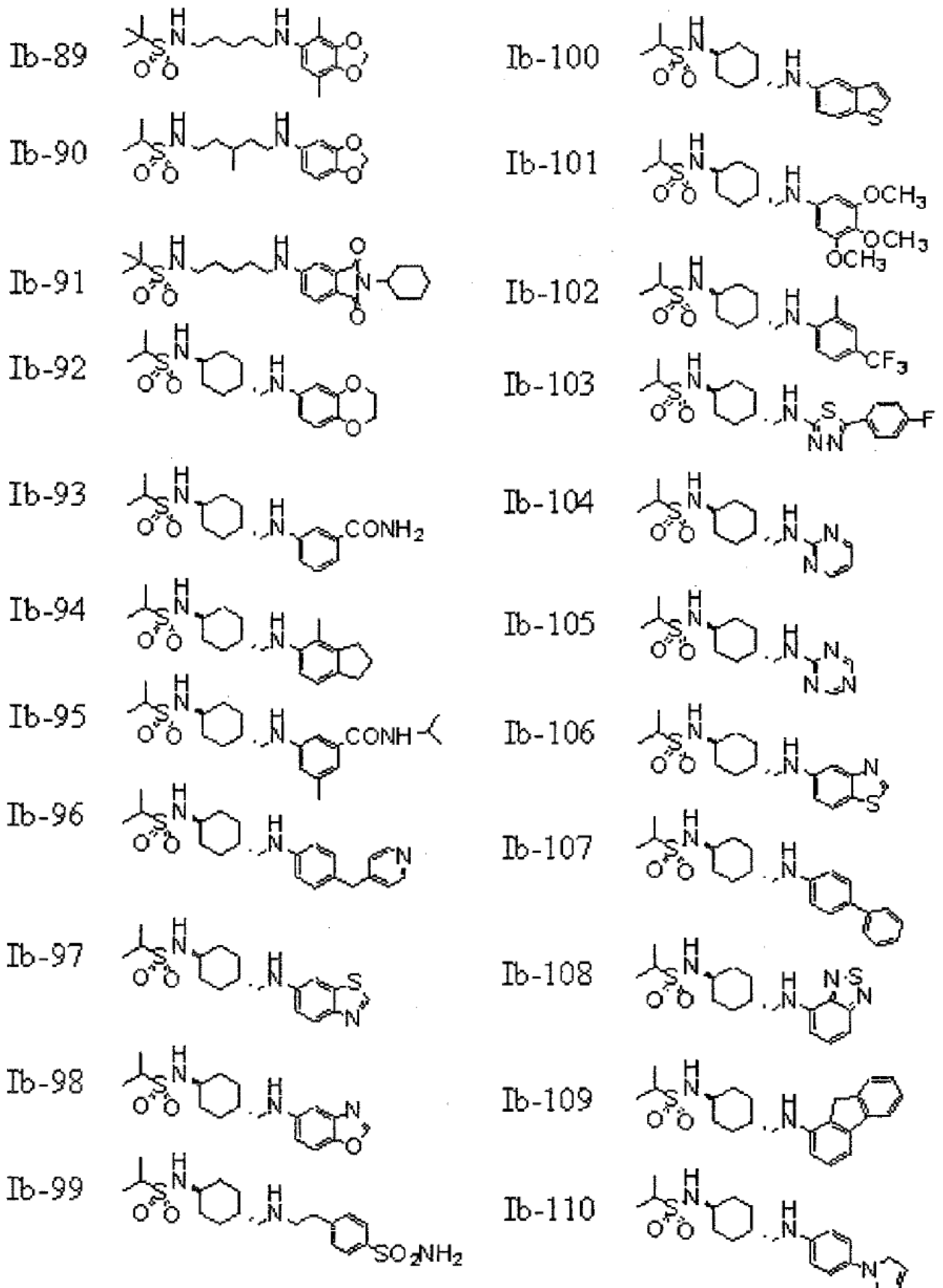


[Fórmula 112]

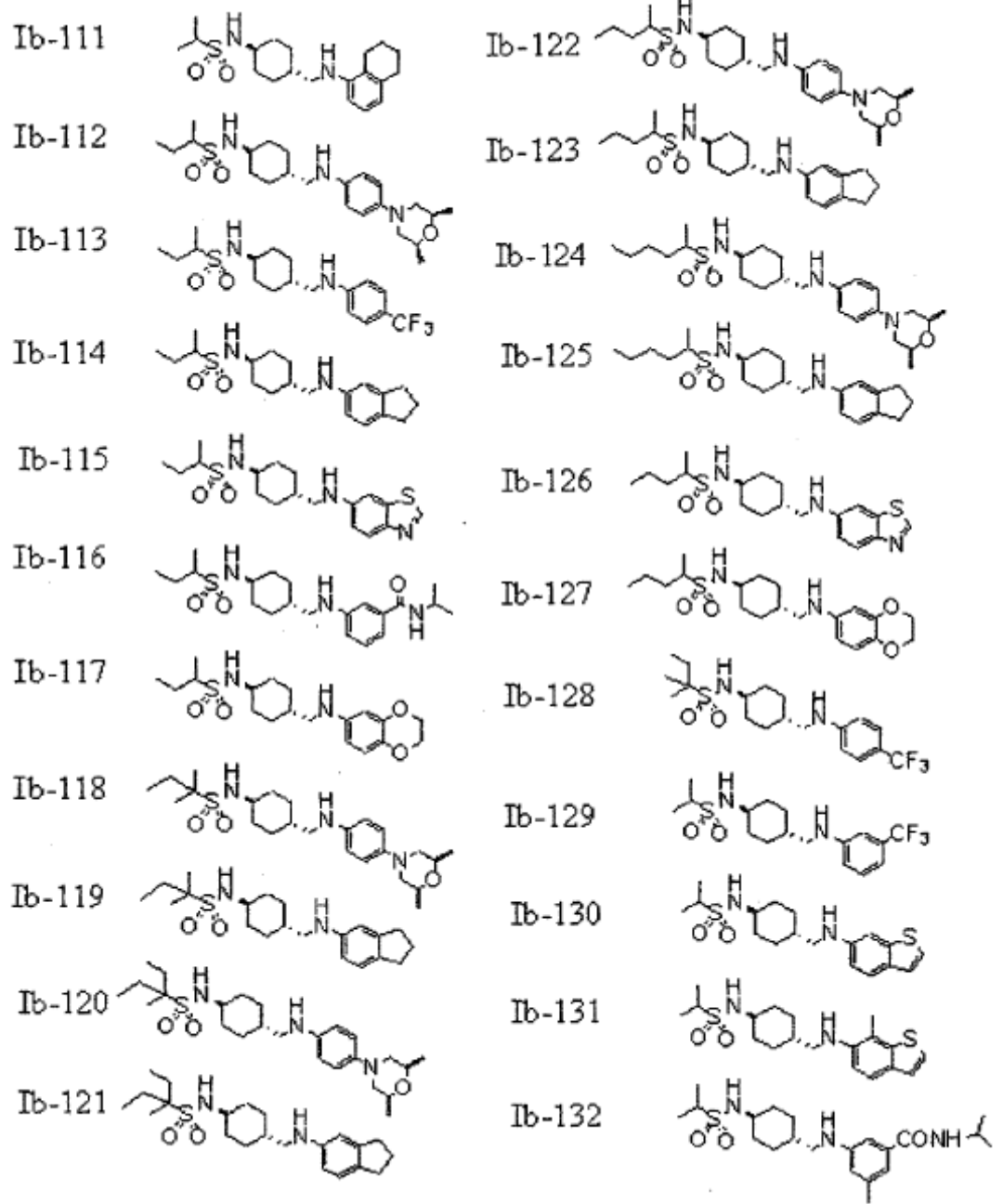




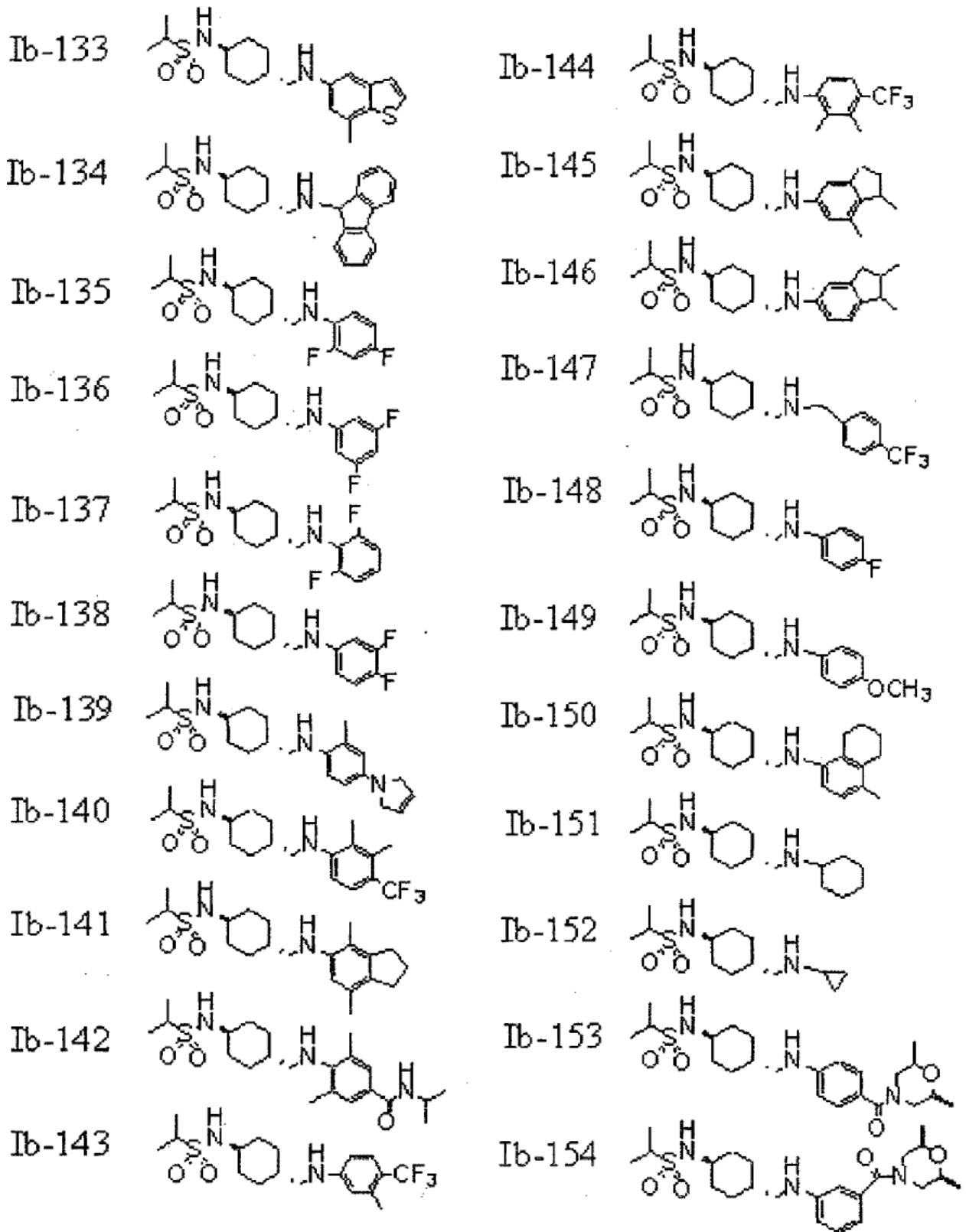
[Fórmula 113]



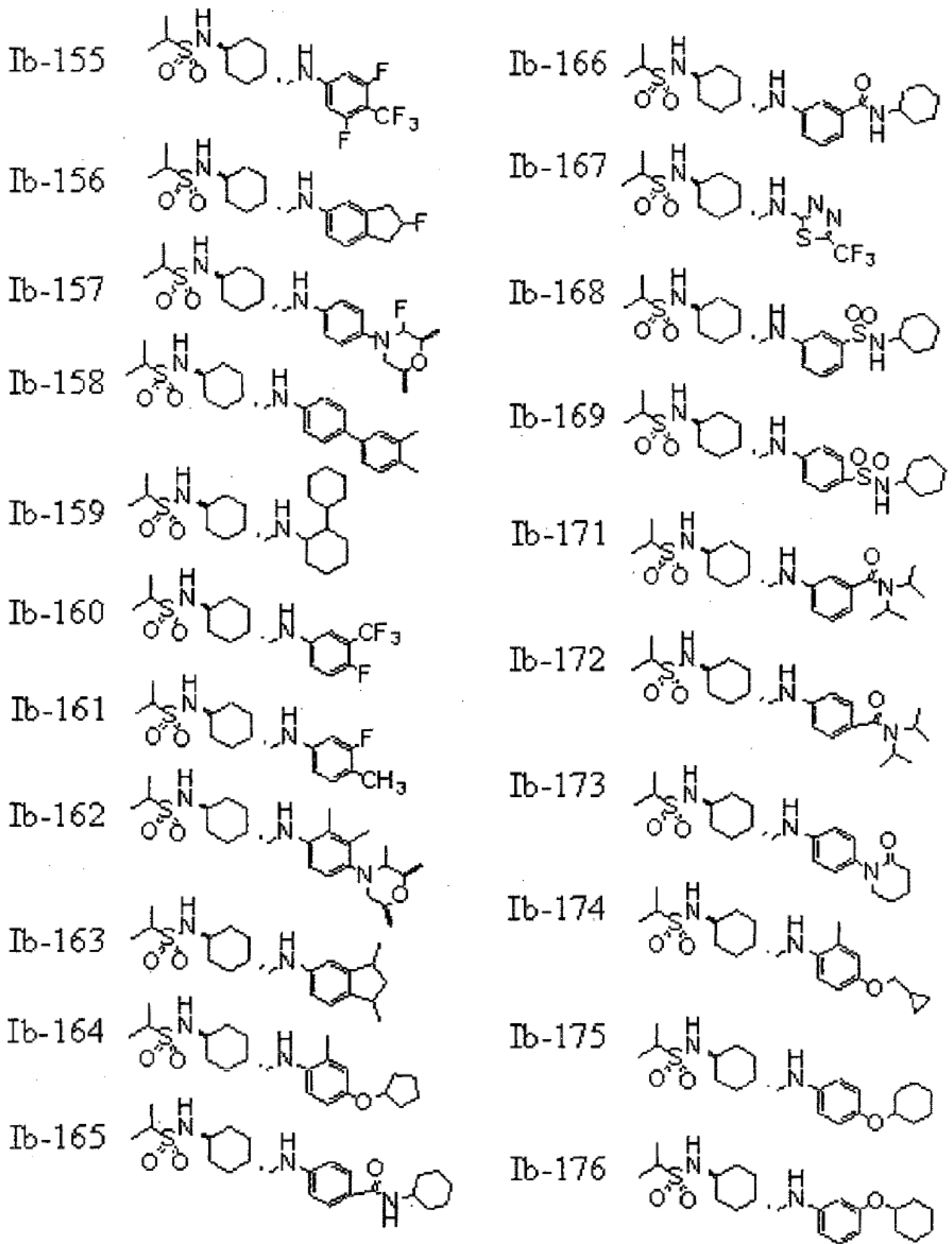
[Fórmula 114]



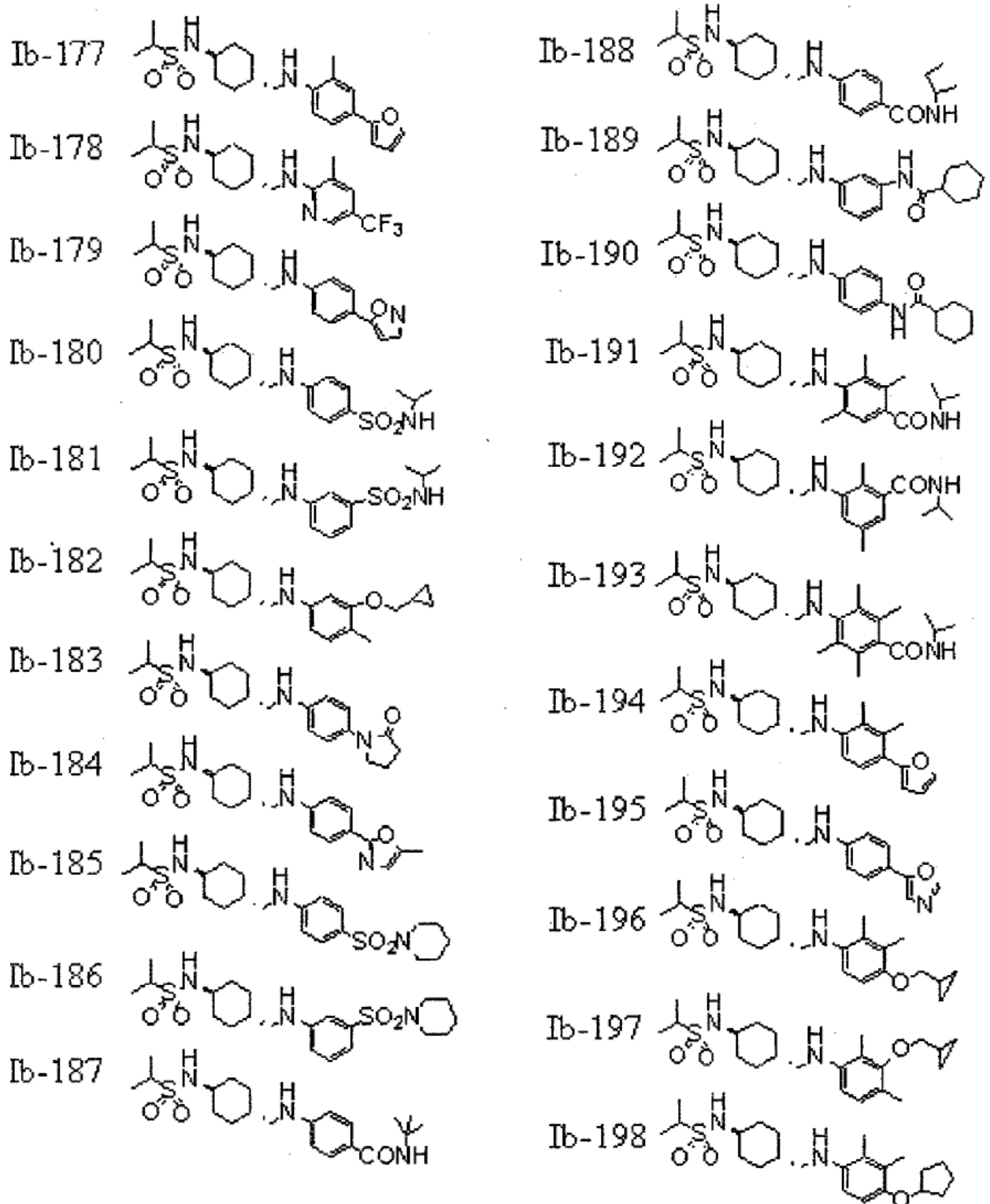
[Fórmula 115]



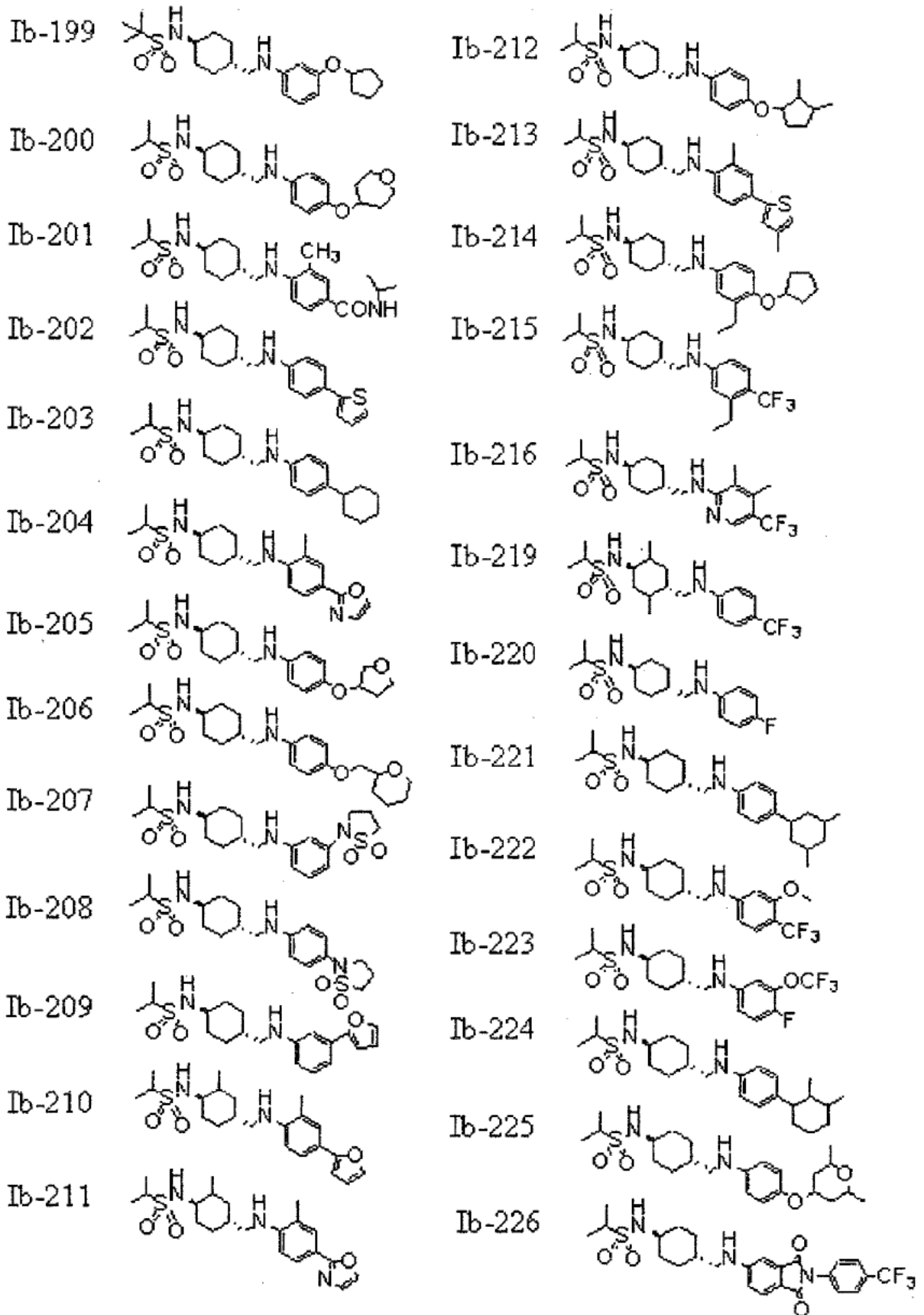
[Fórmula 116]



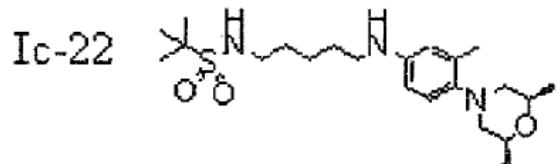
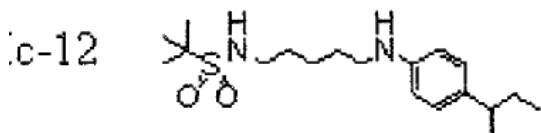
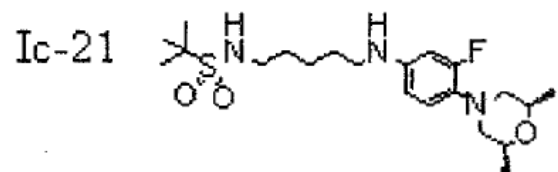
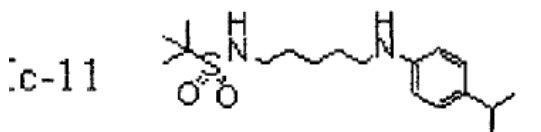
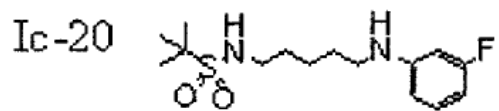
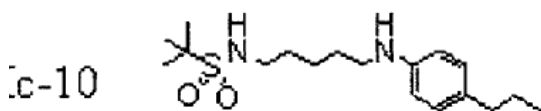
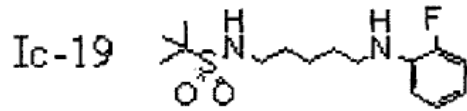
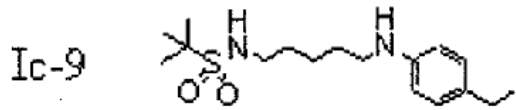
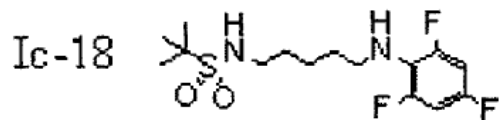
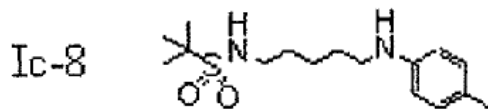
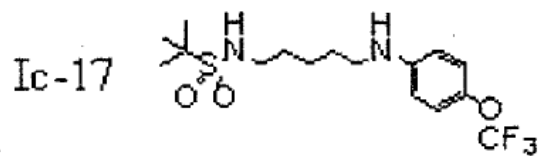
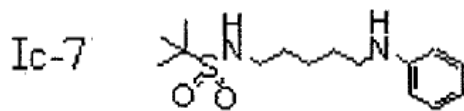
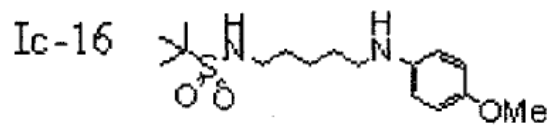
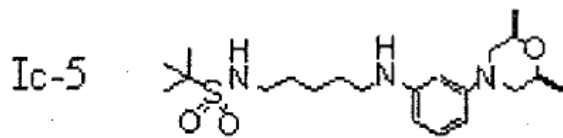
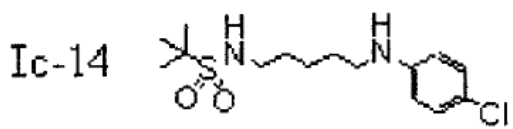
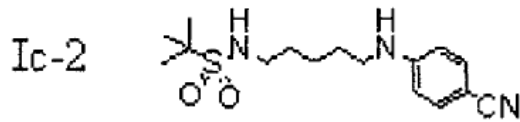
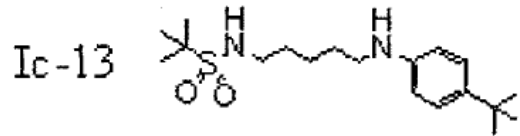
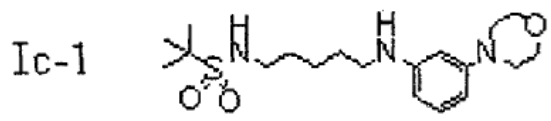
[Fórmula 117]



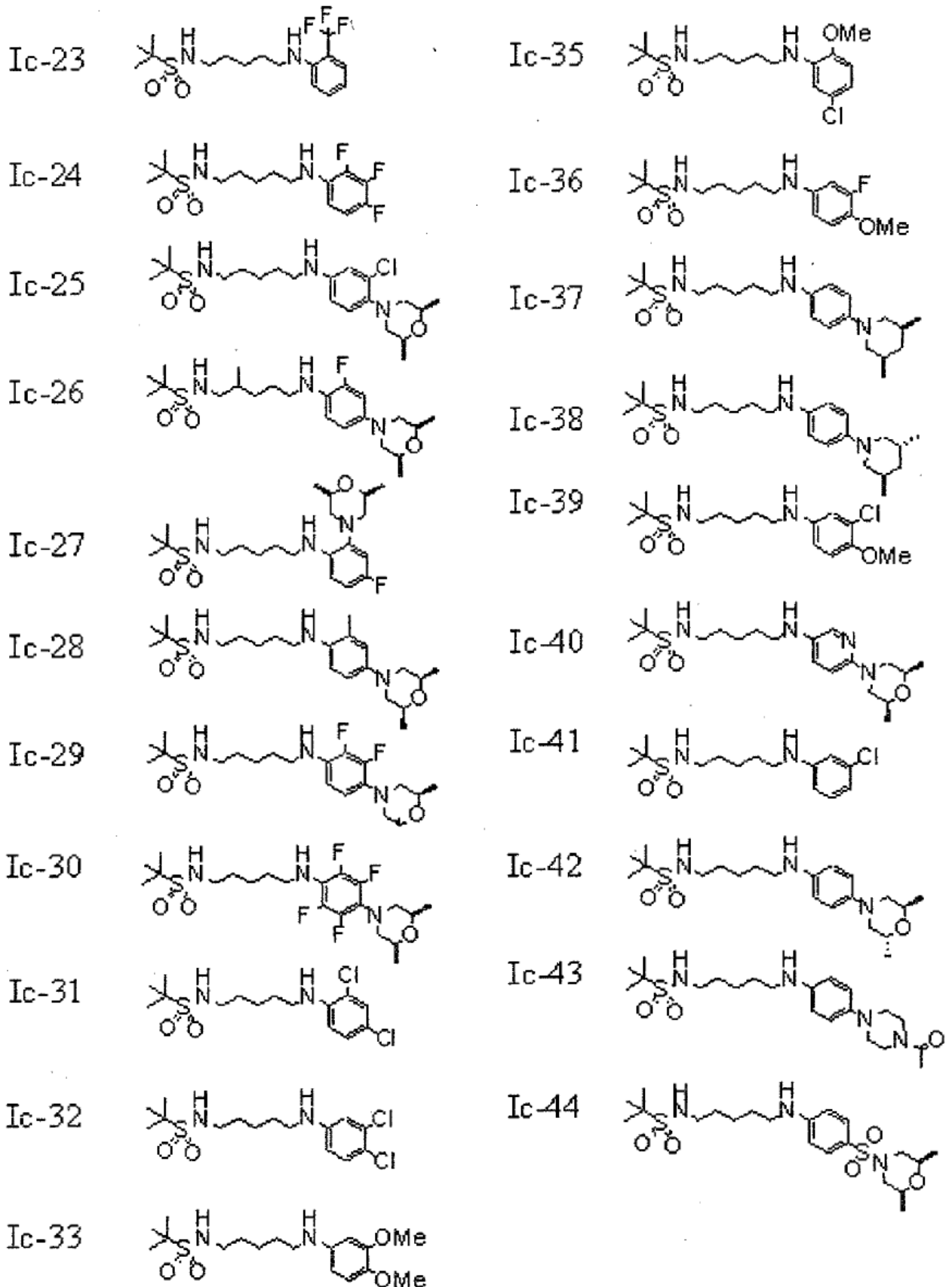
[Fórmula 118]



[Fórmula 119]

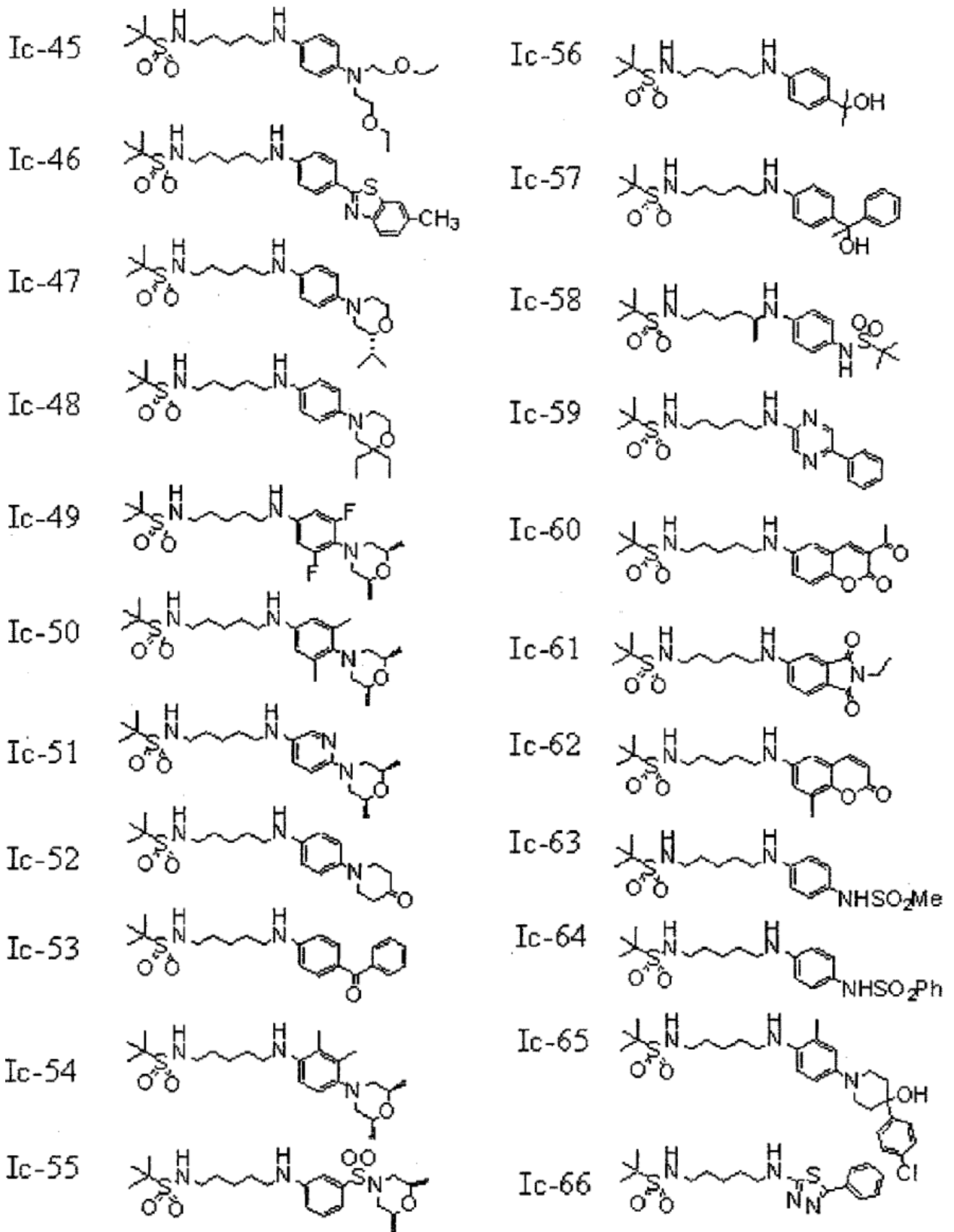


[Fórmula 120]

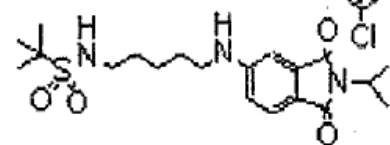
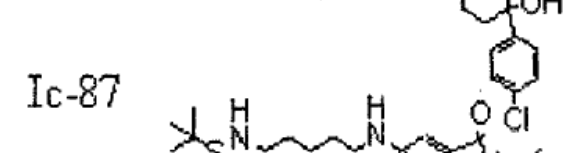
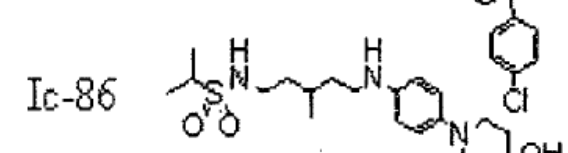
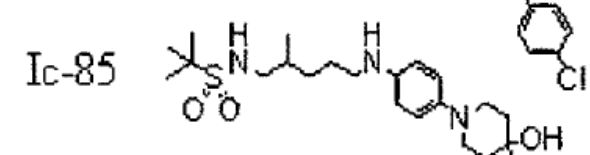
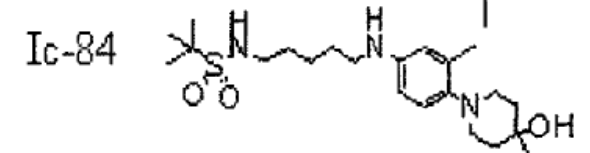
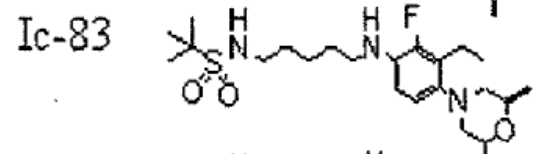
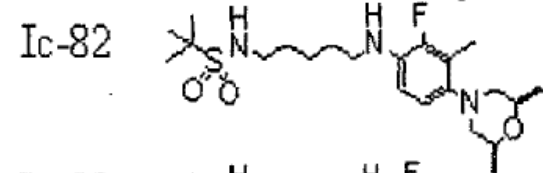
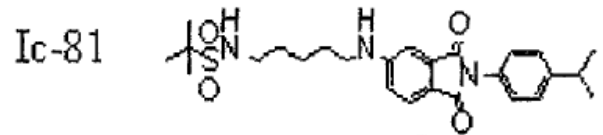
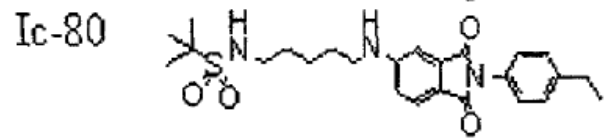
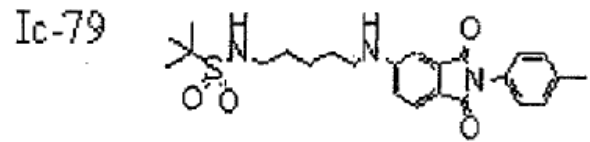
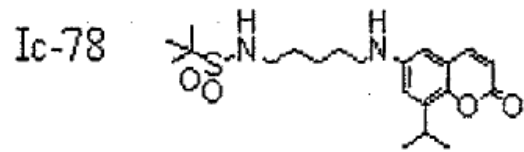
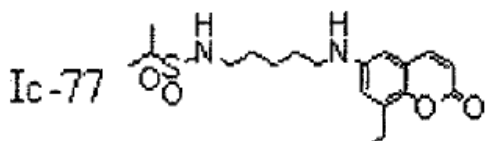
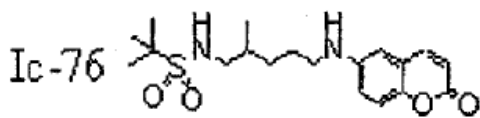
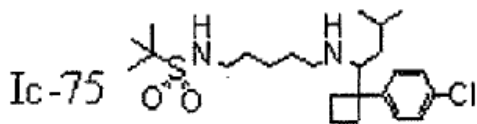
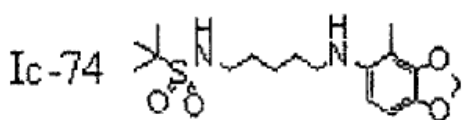
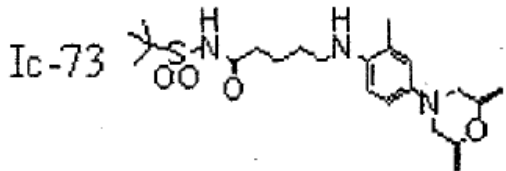
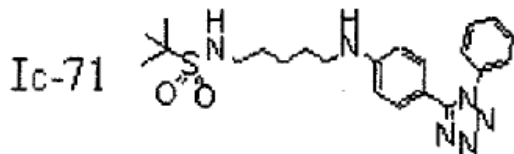
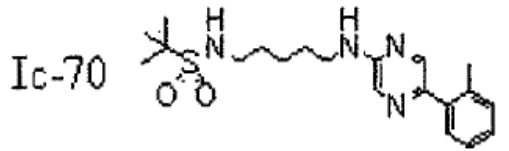
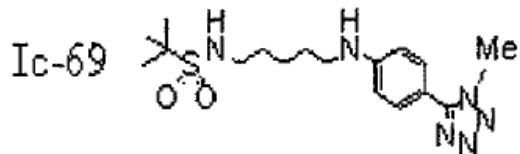
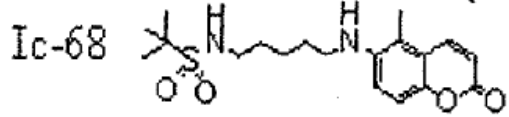
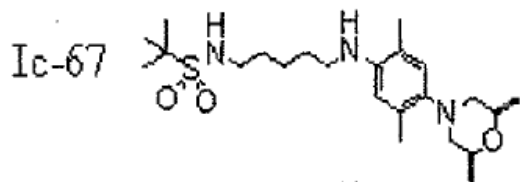




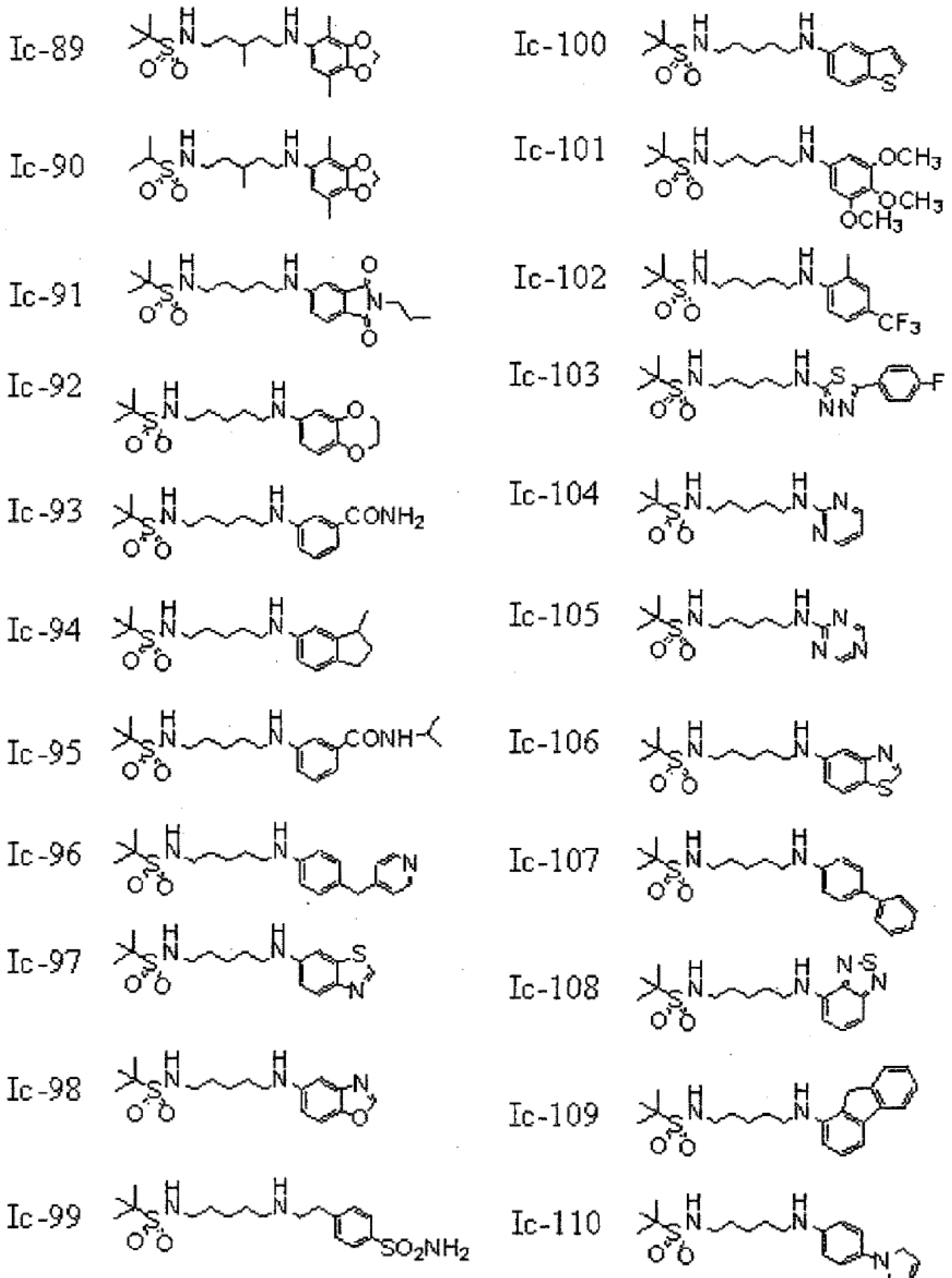
[Fórmula 121]



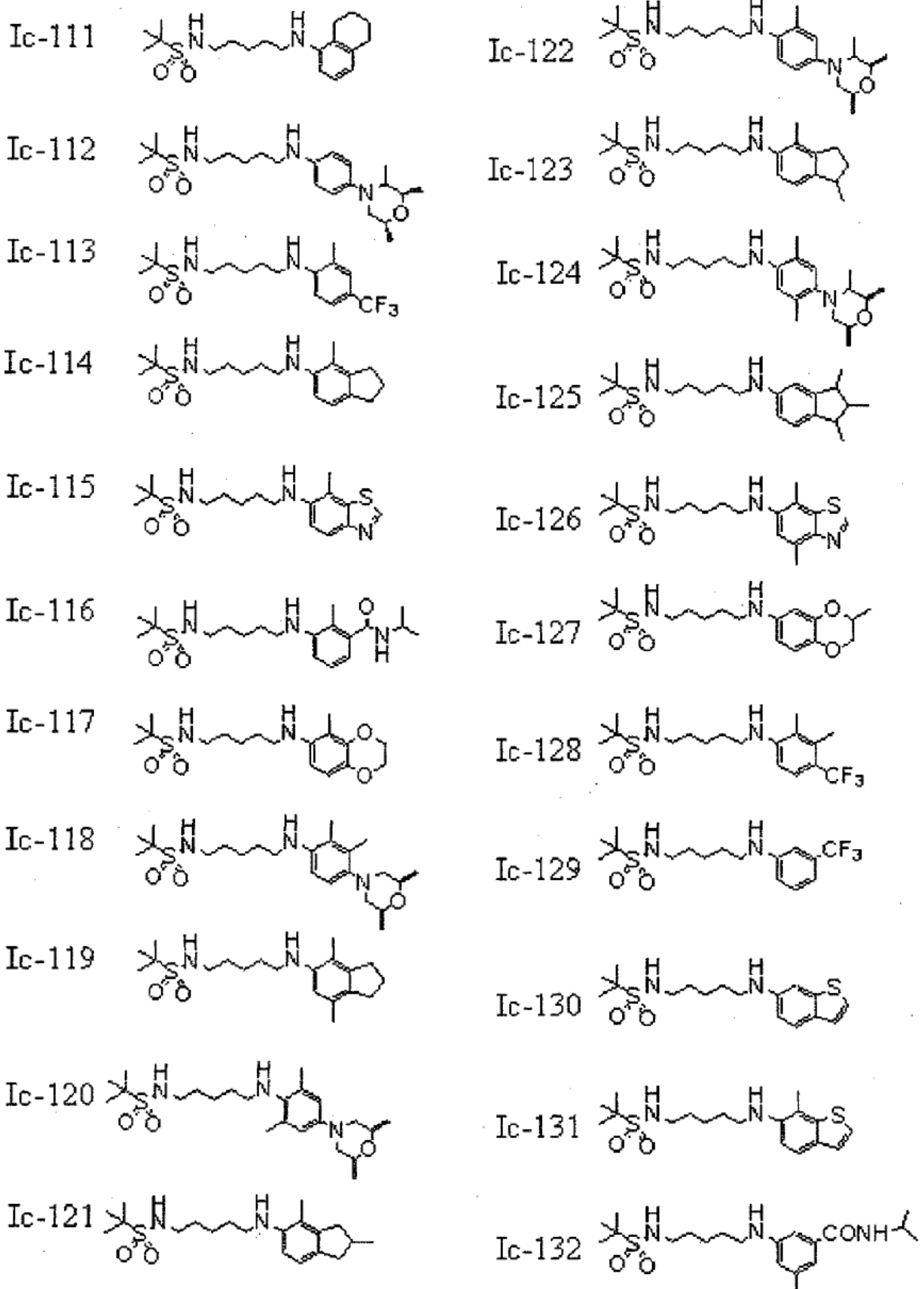
[Fórmula 122]



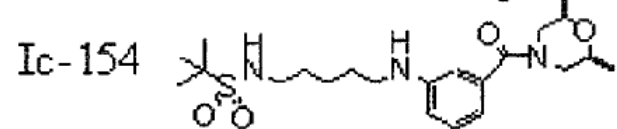
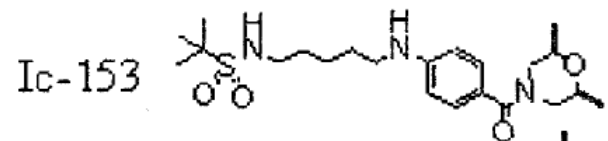
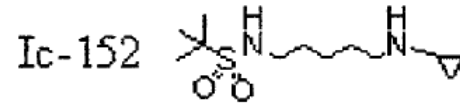
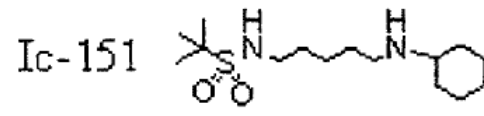
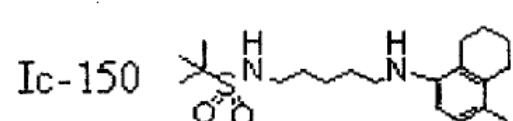
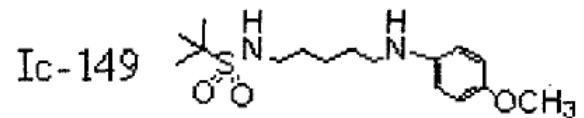
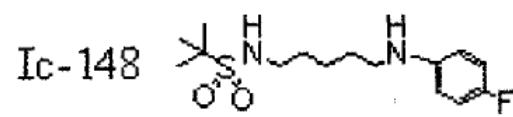
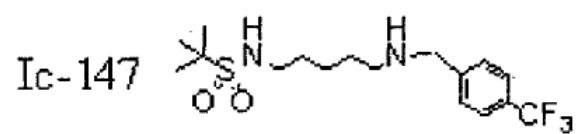
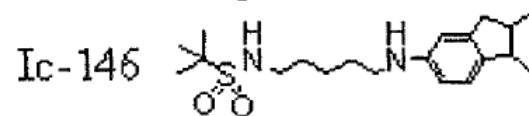
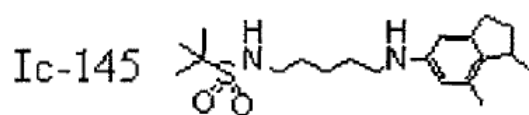
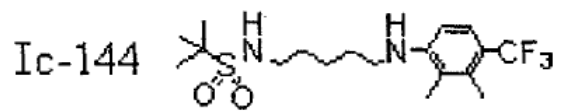
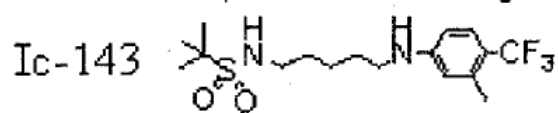
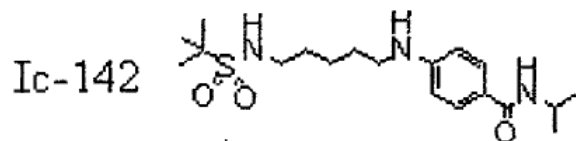
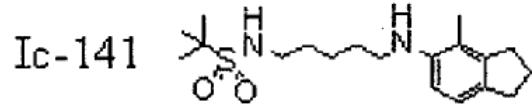
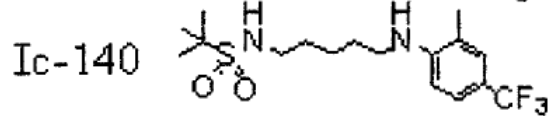
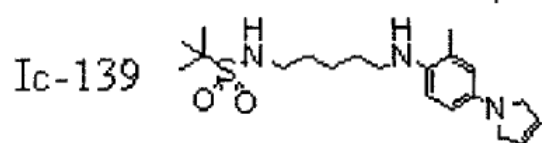
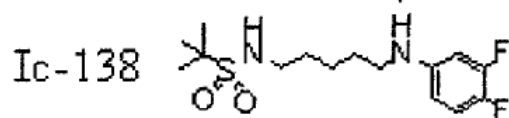
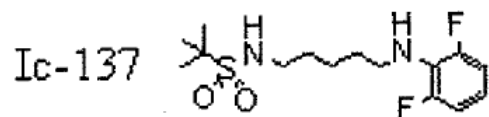
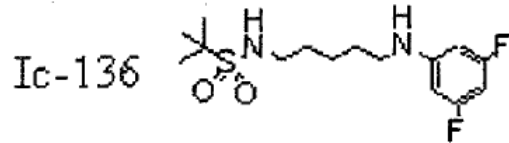
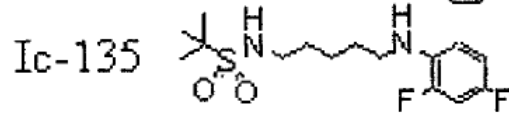
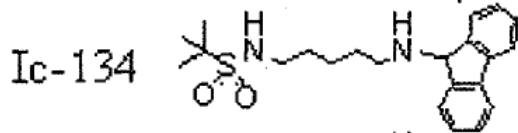
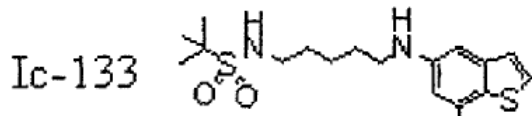
[Fórmula 123]



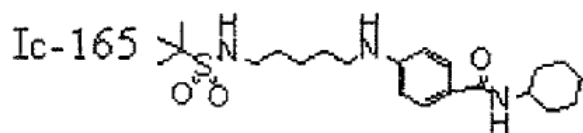
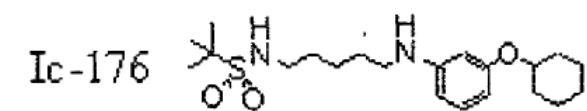
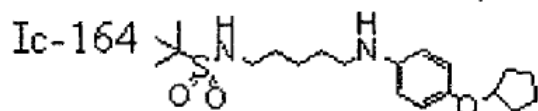
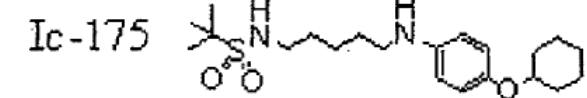
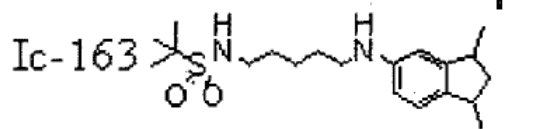
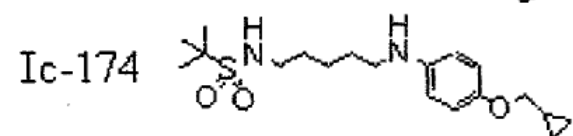
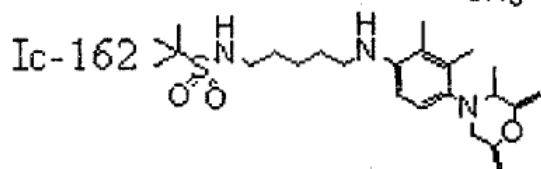
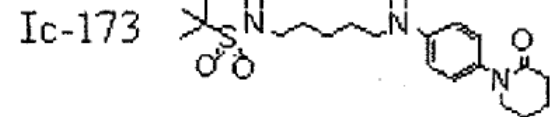
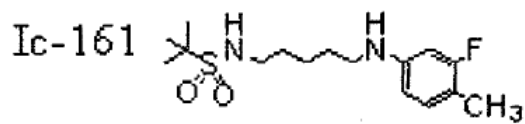
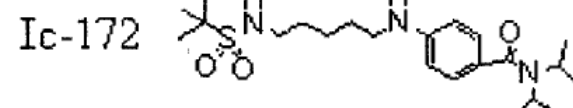
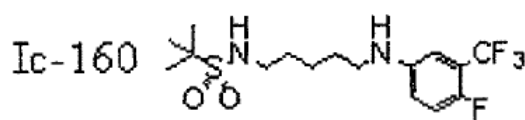
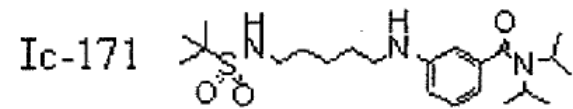
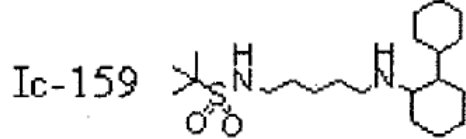
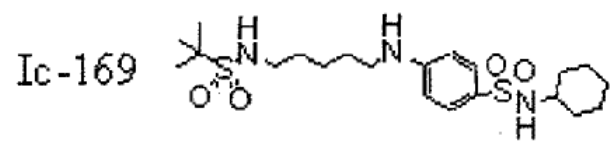
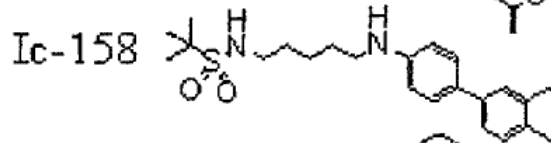
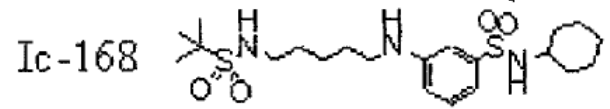
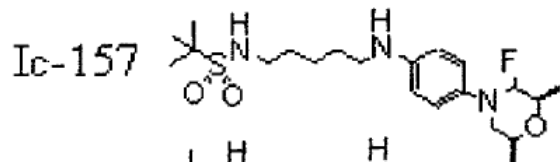
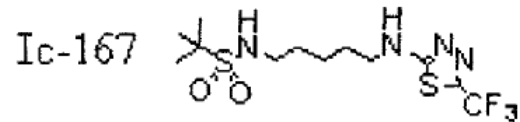
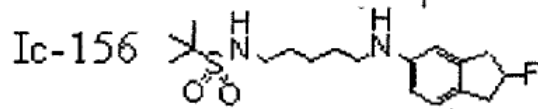
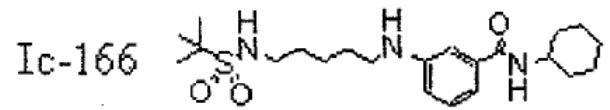
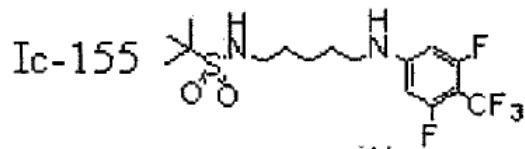
[Fórmula 124]



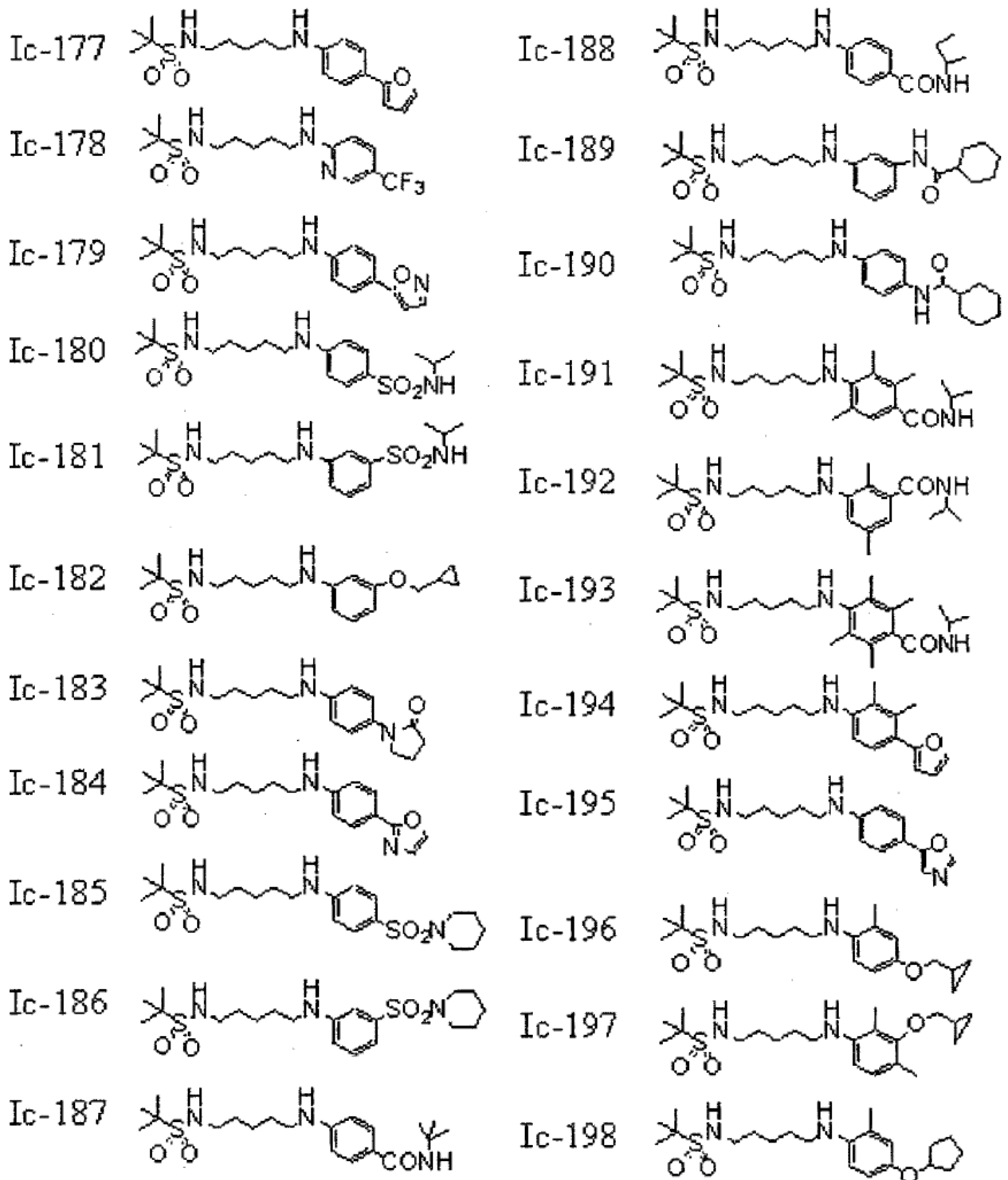
[Fórmula 125]



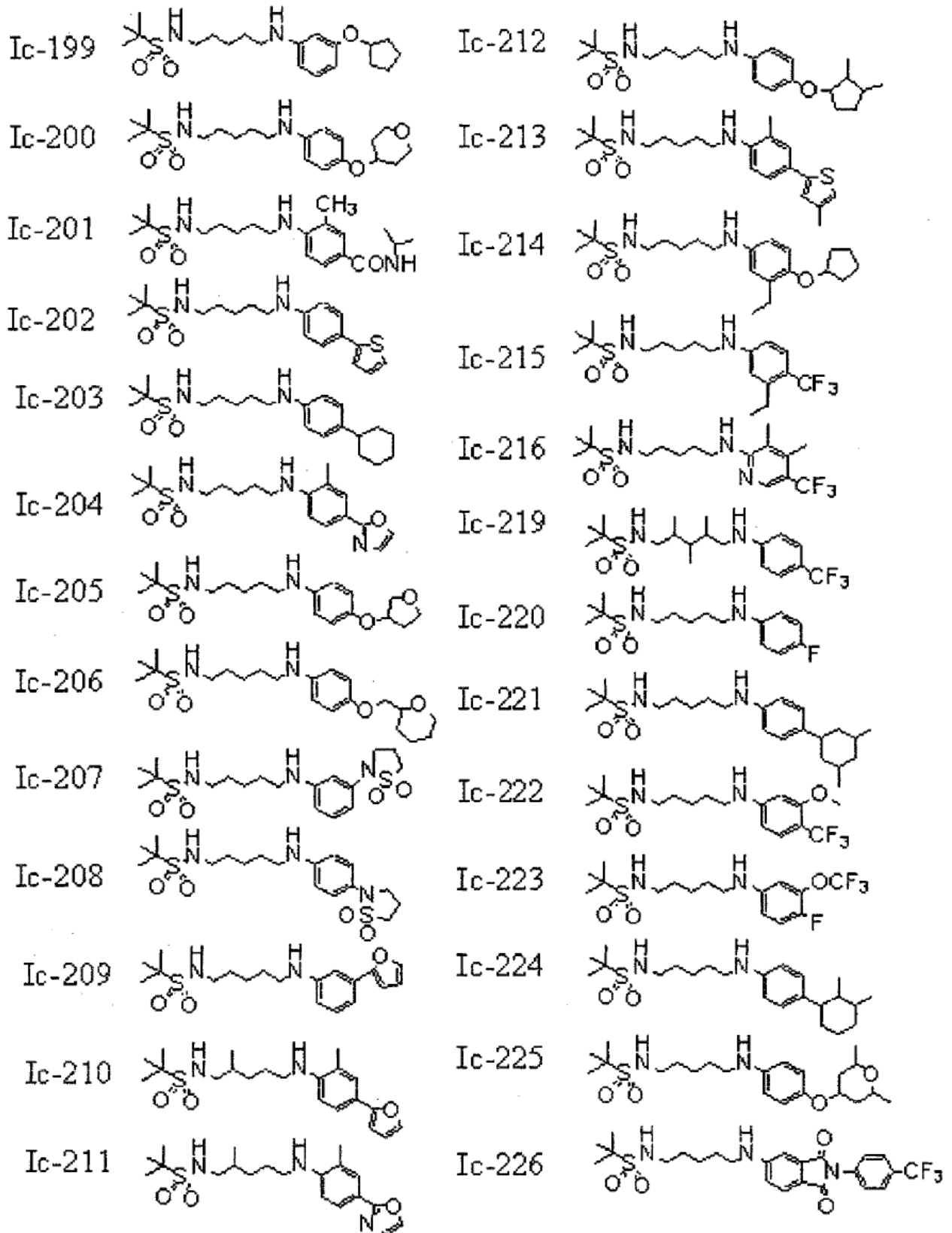
[Fórmula 126]



[Fórmula 127]

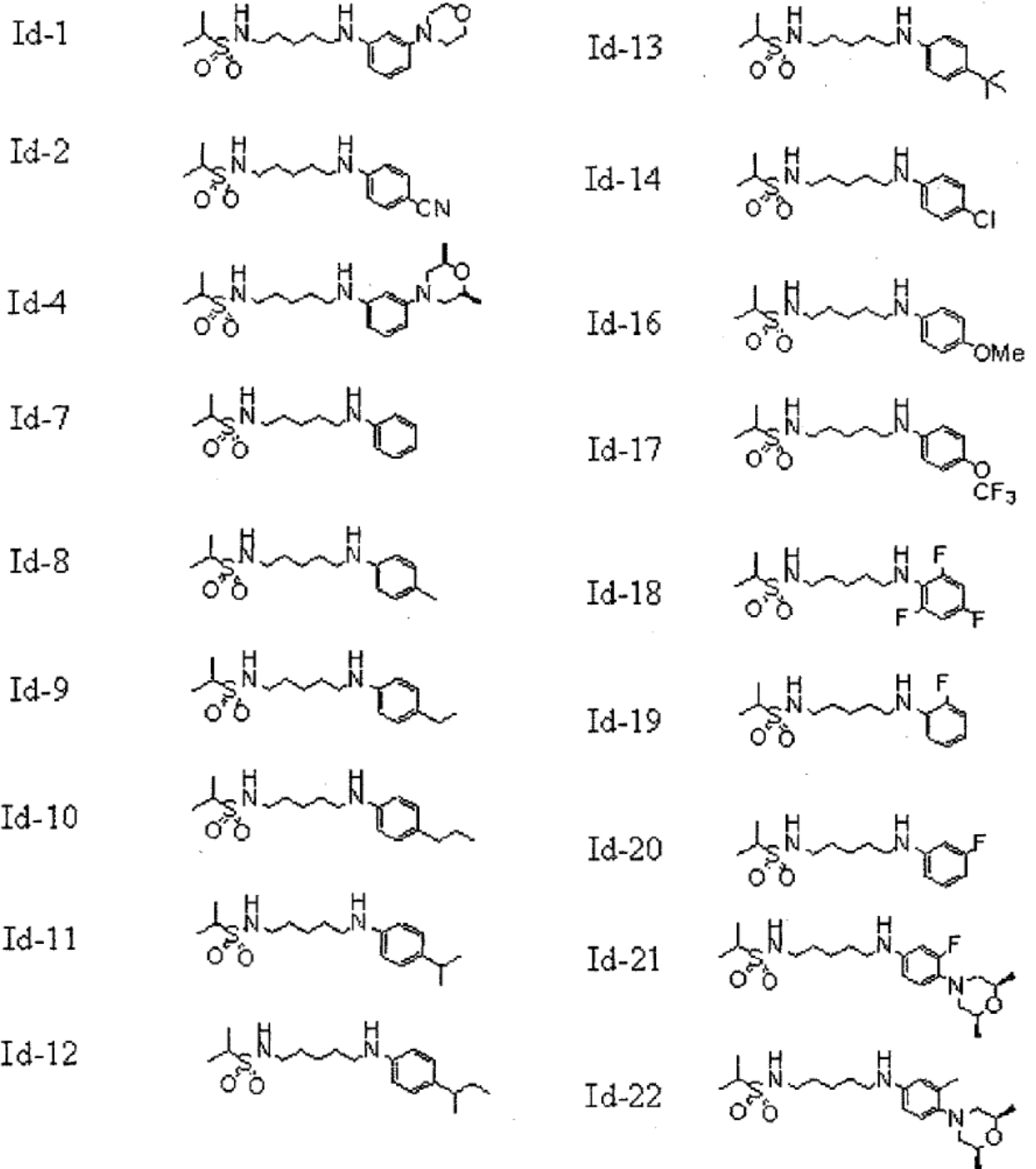


[Fórmula 128]

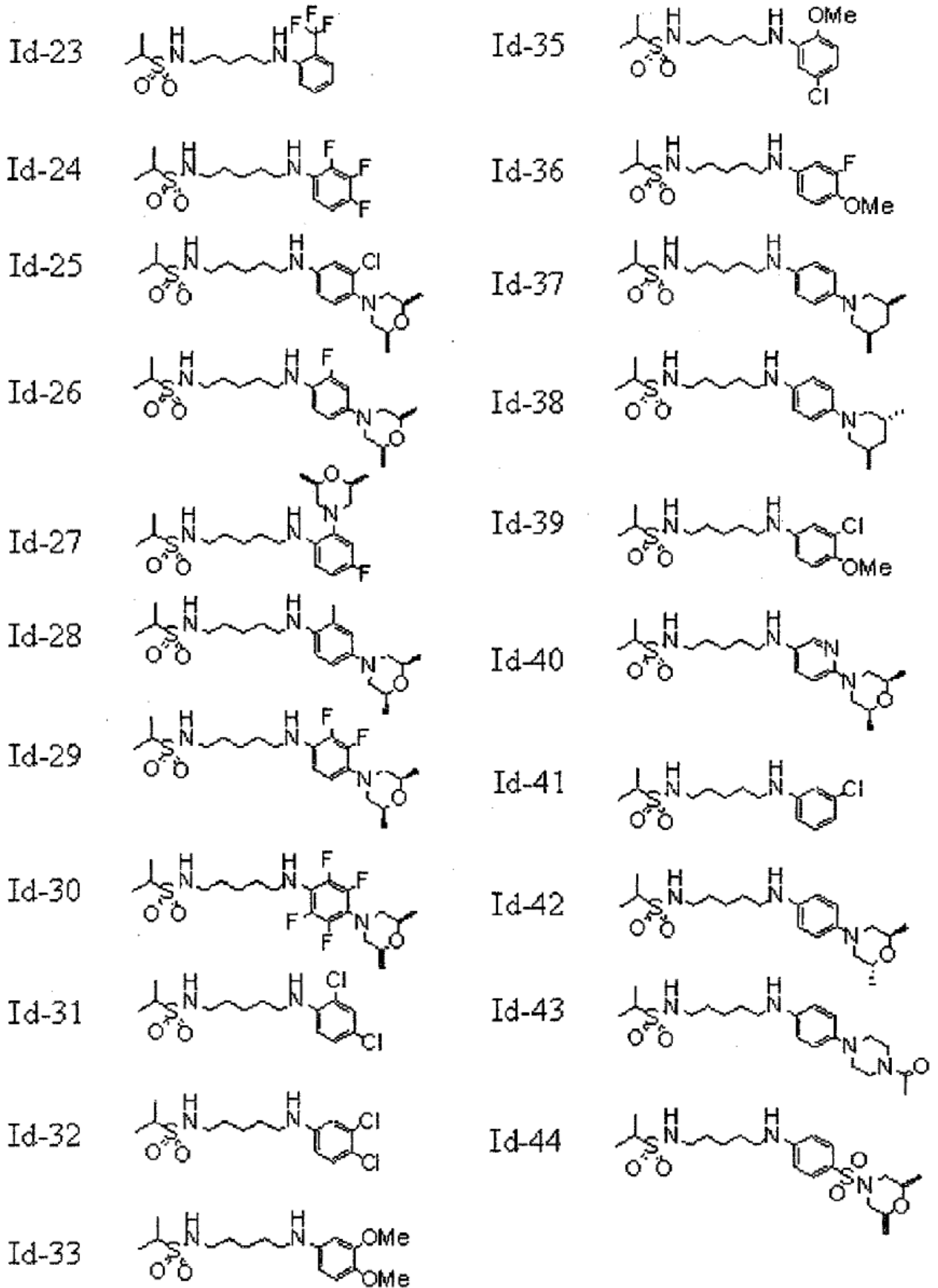




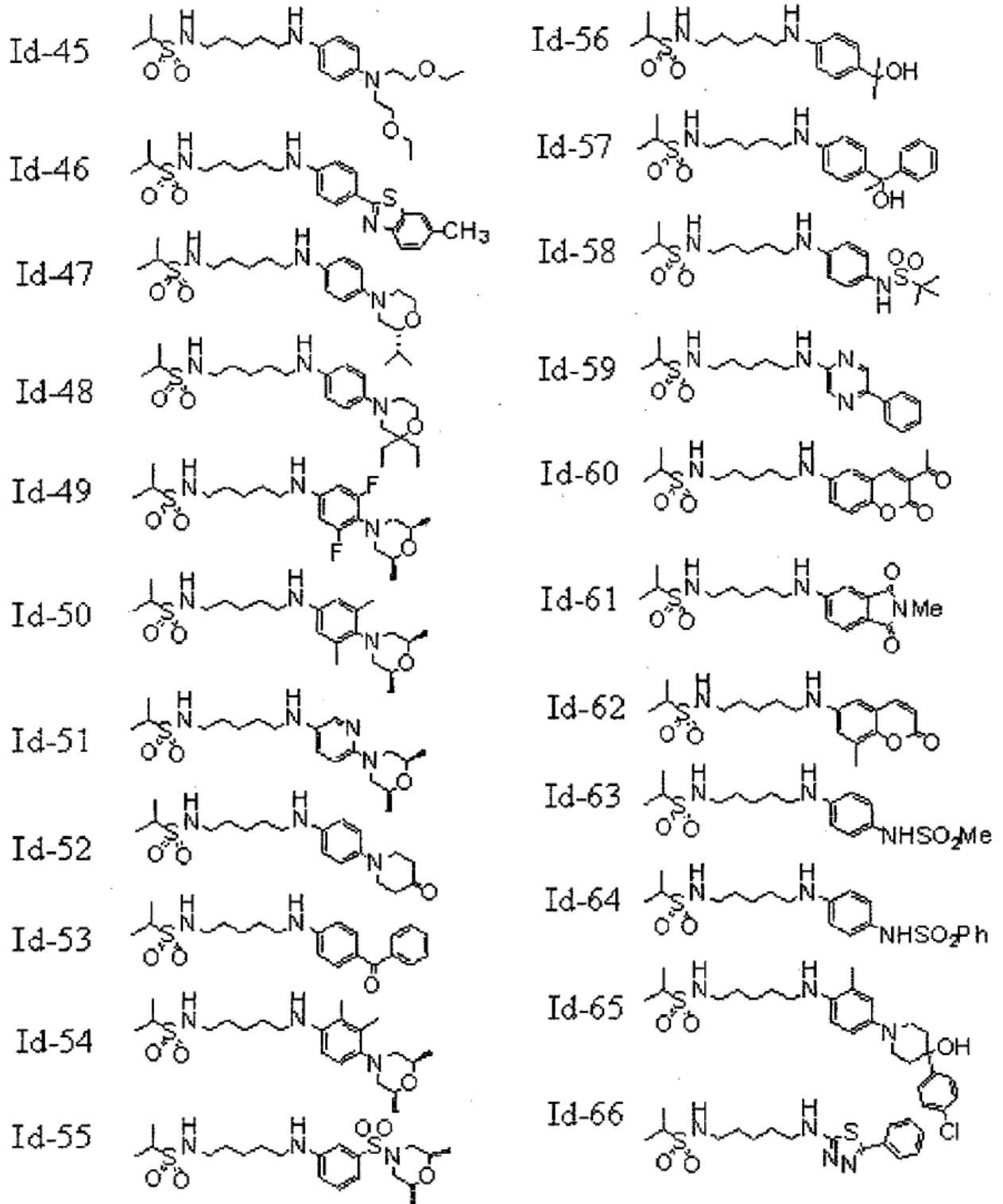
[Fórmula 129]



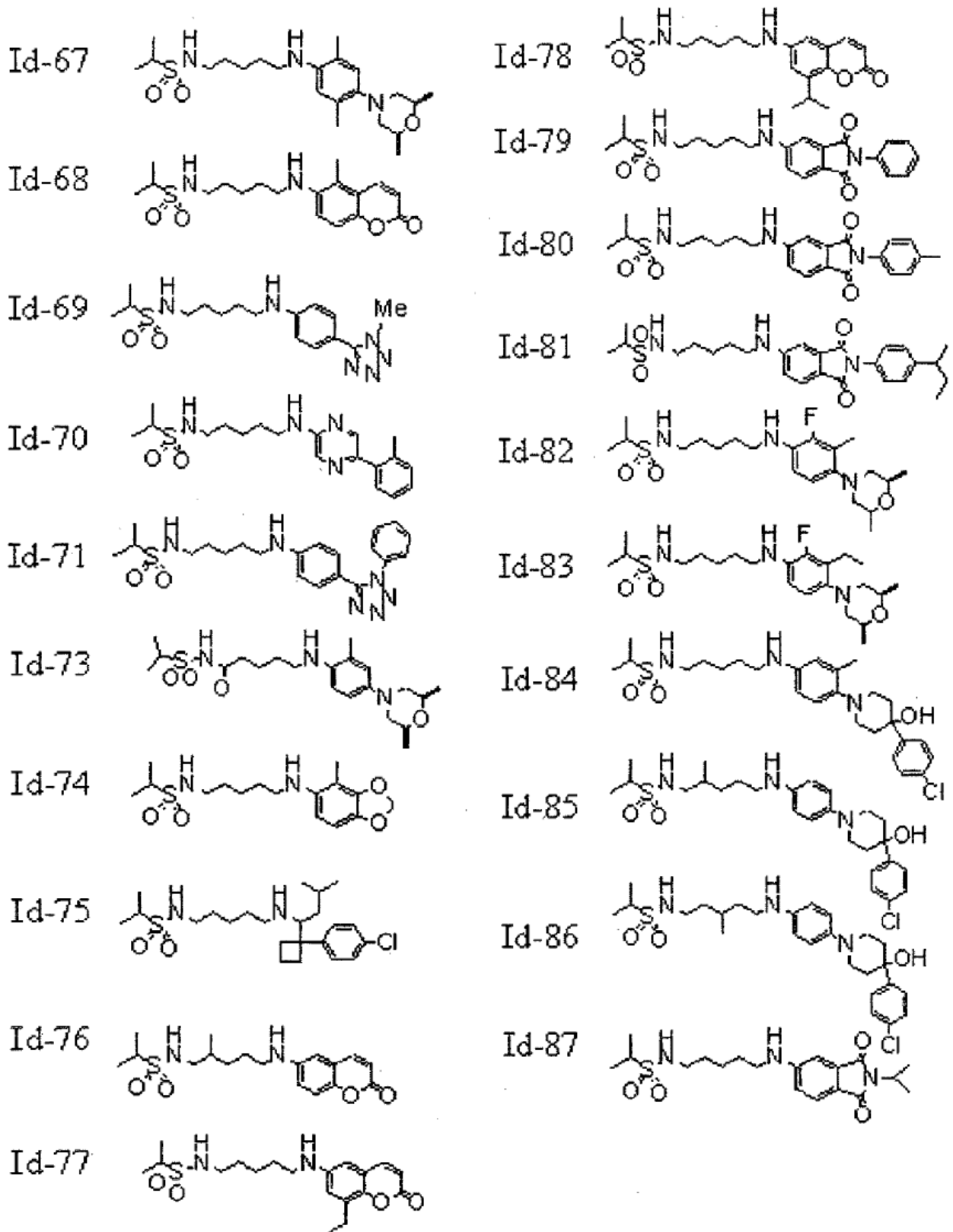
[Fórmula 130]



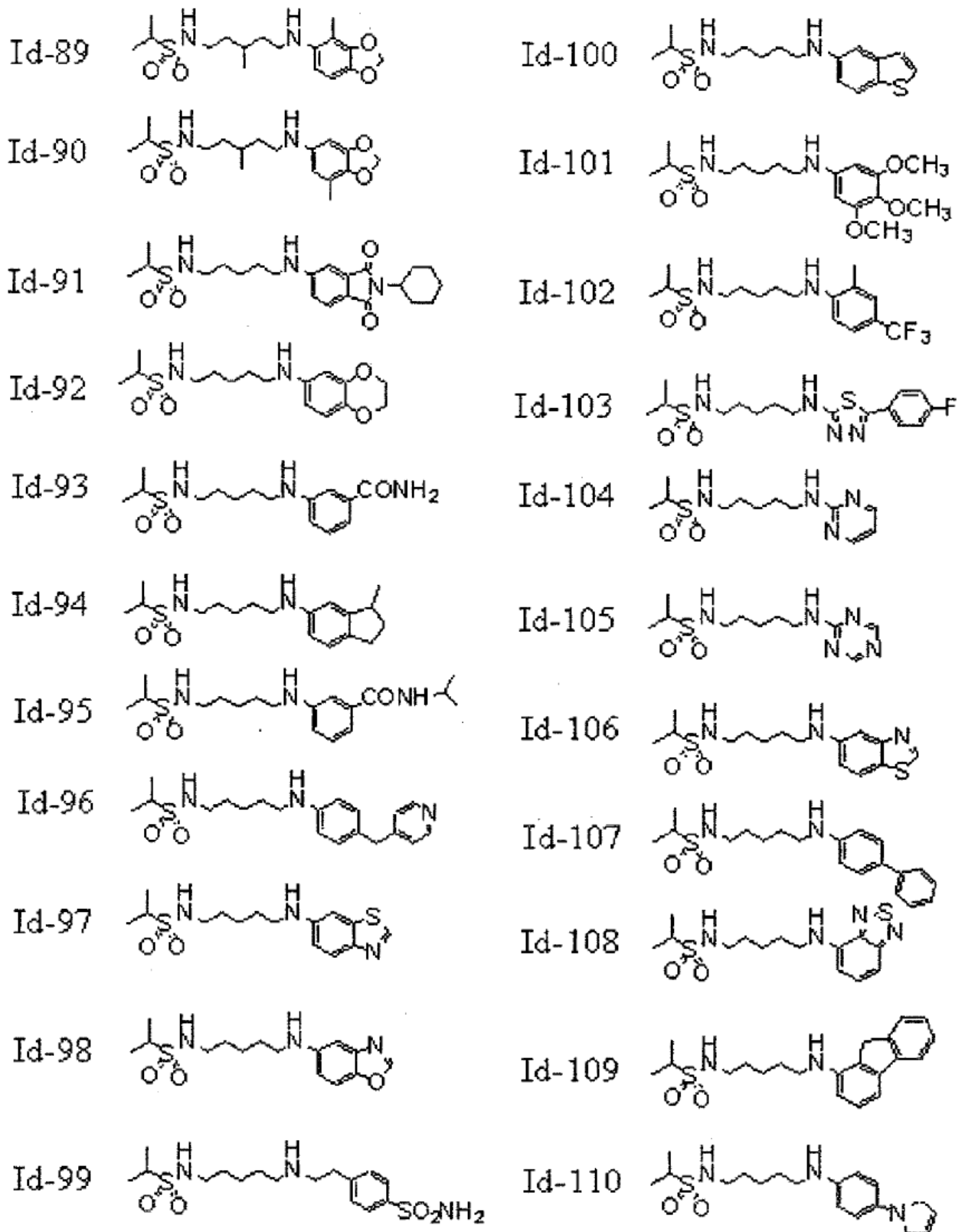
[Fórmula 131]



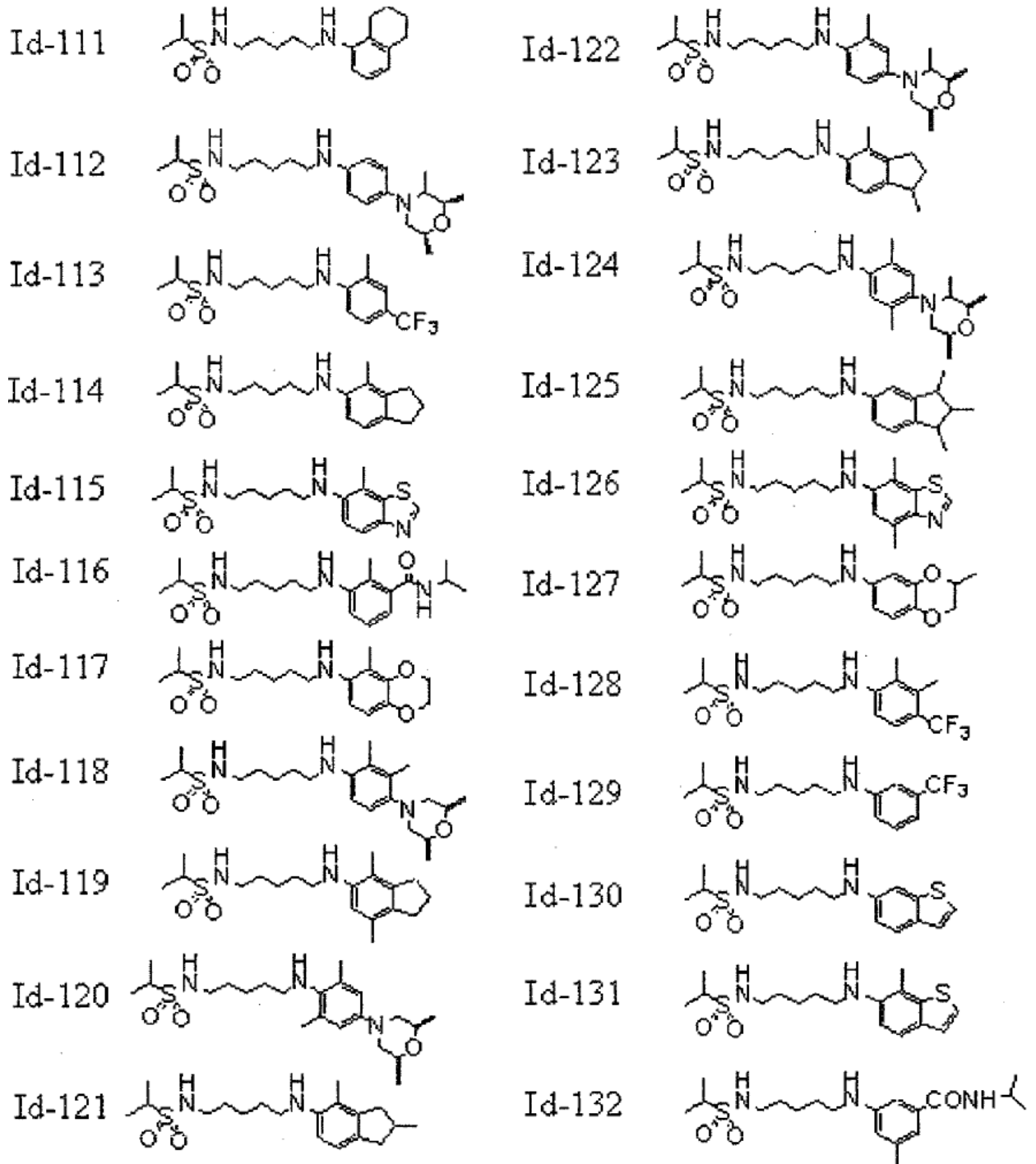
[Fórmula 132]



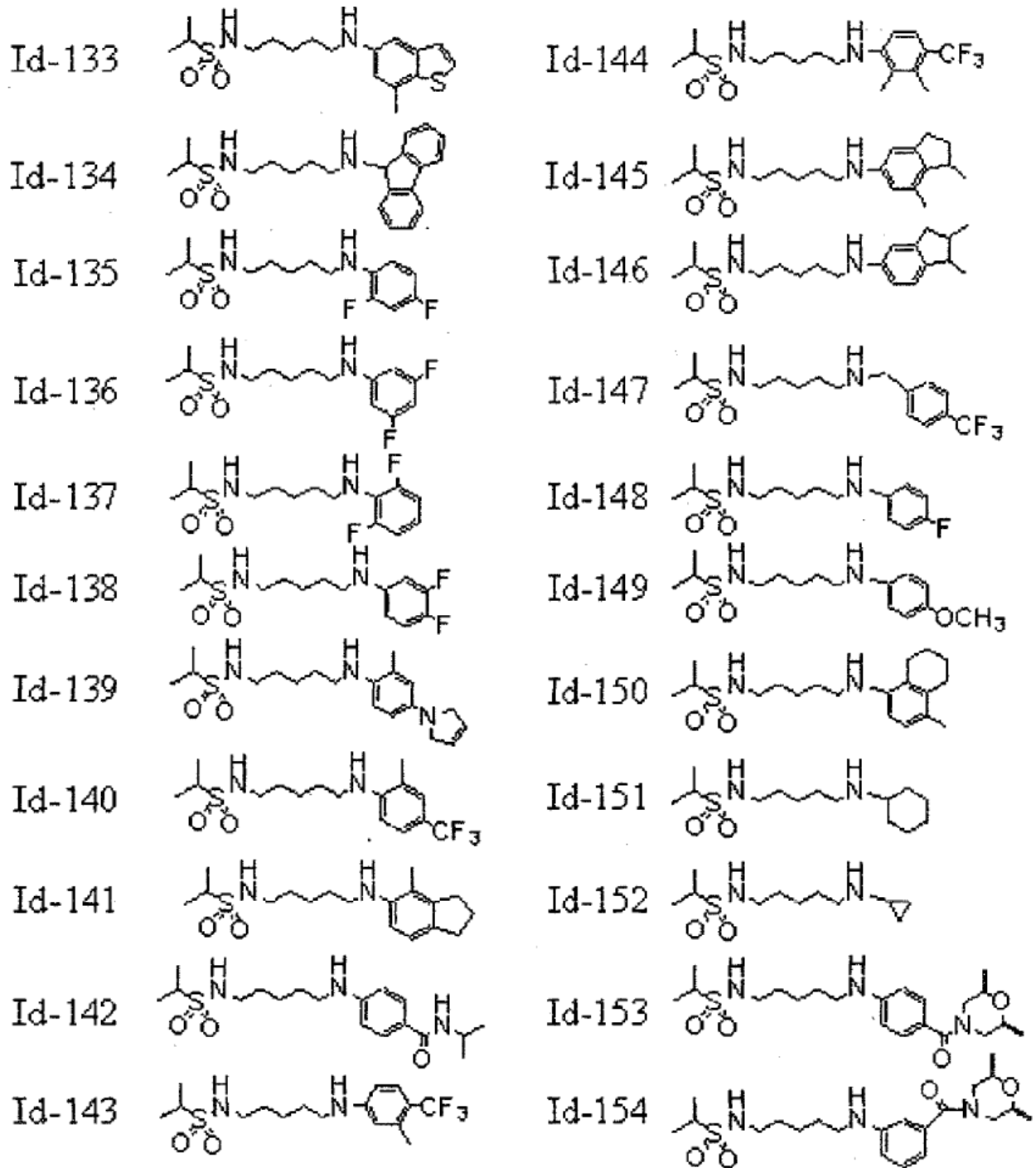
[Fórmula 133]



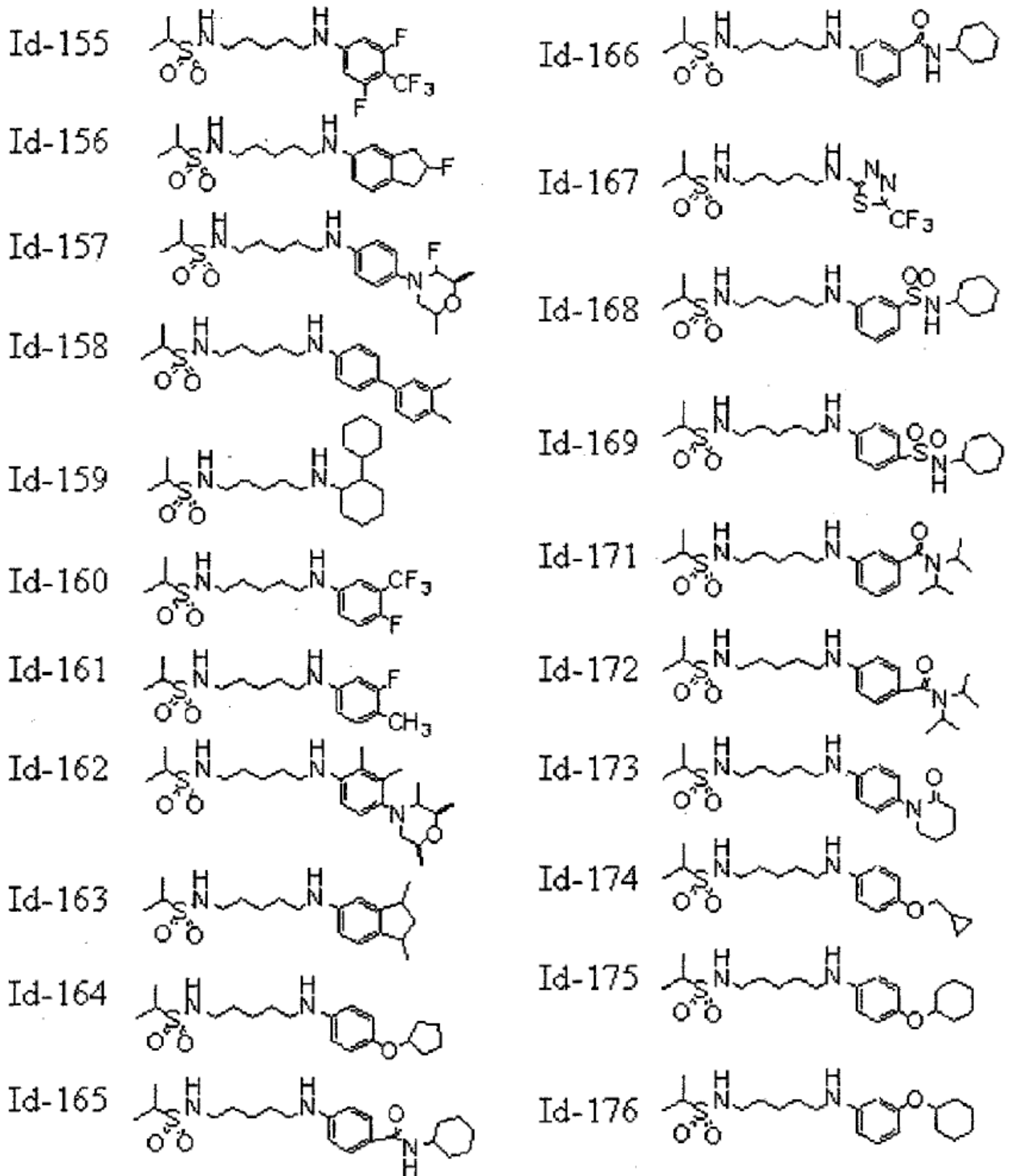
[Fórmula 134]



[Fórmula 135]

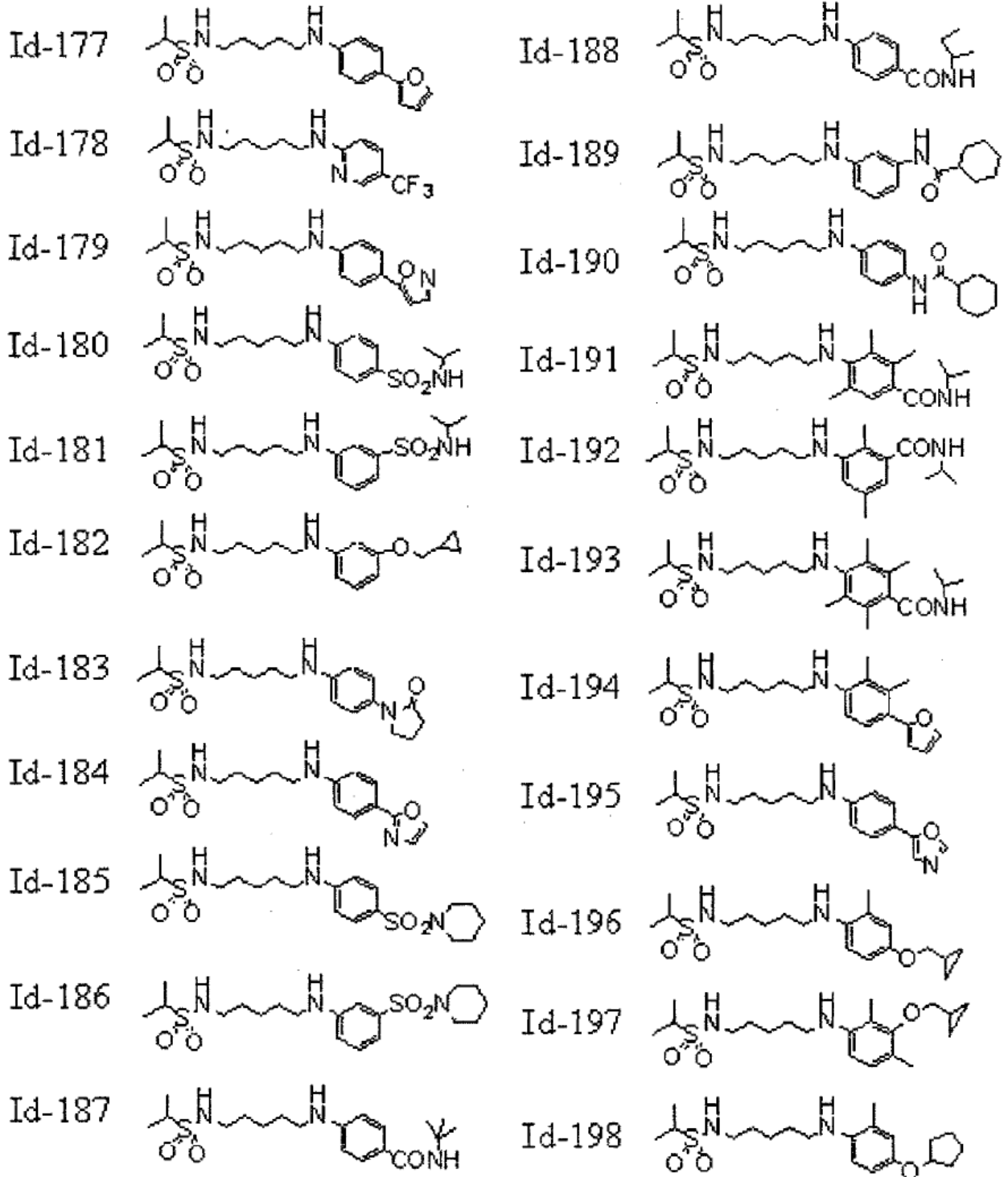


[Fórmula 136]

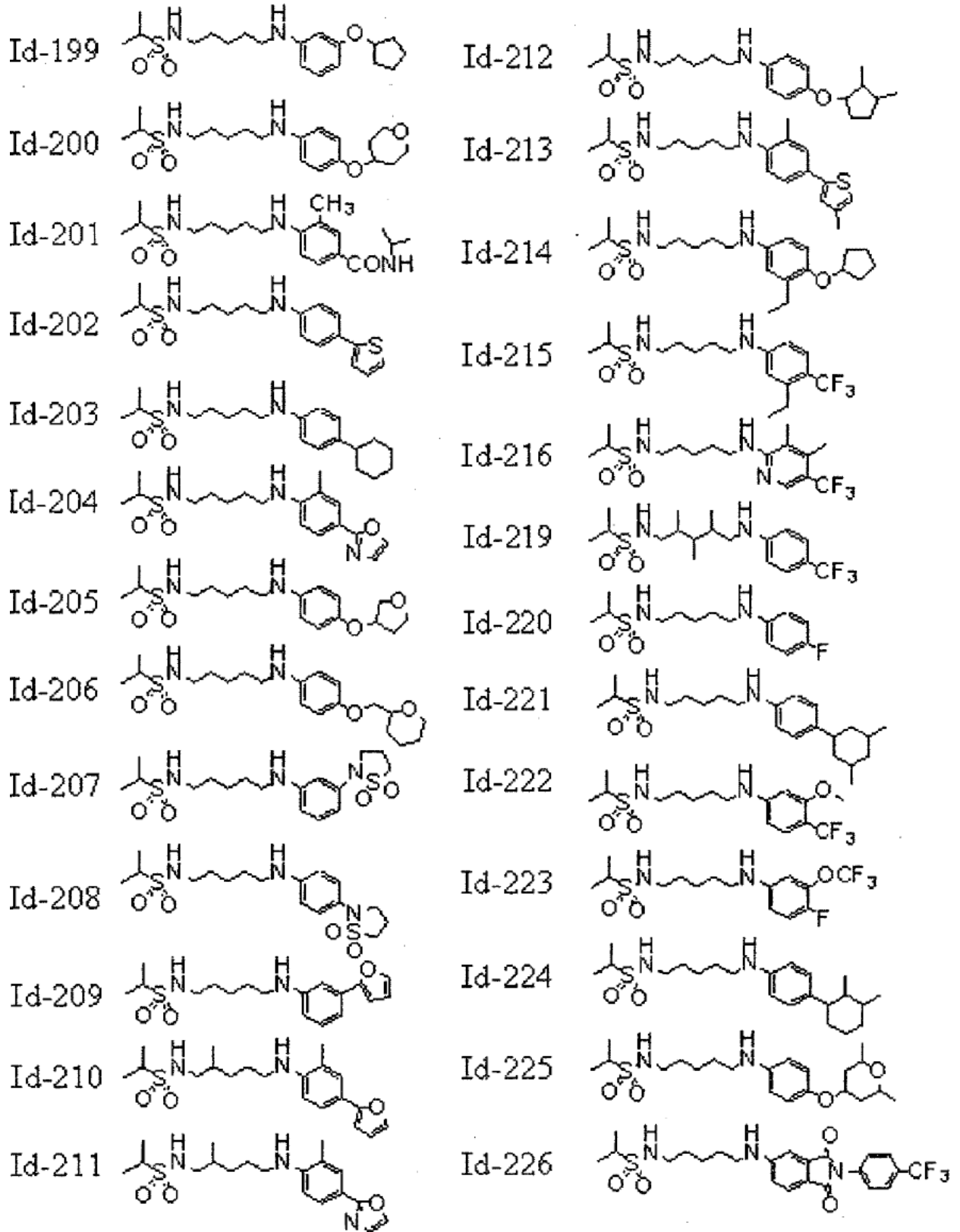




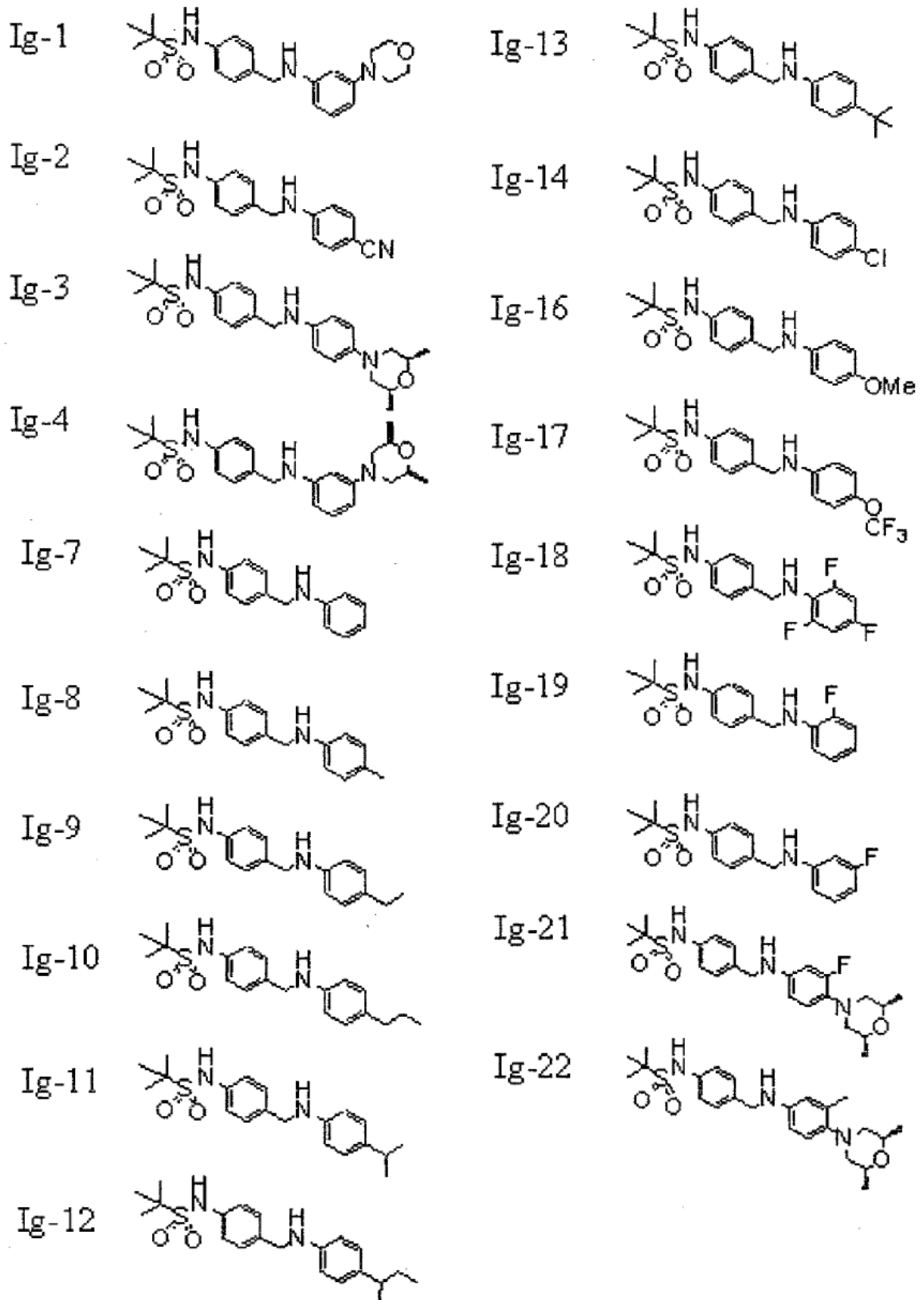
[Fórmula 137]



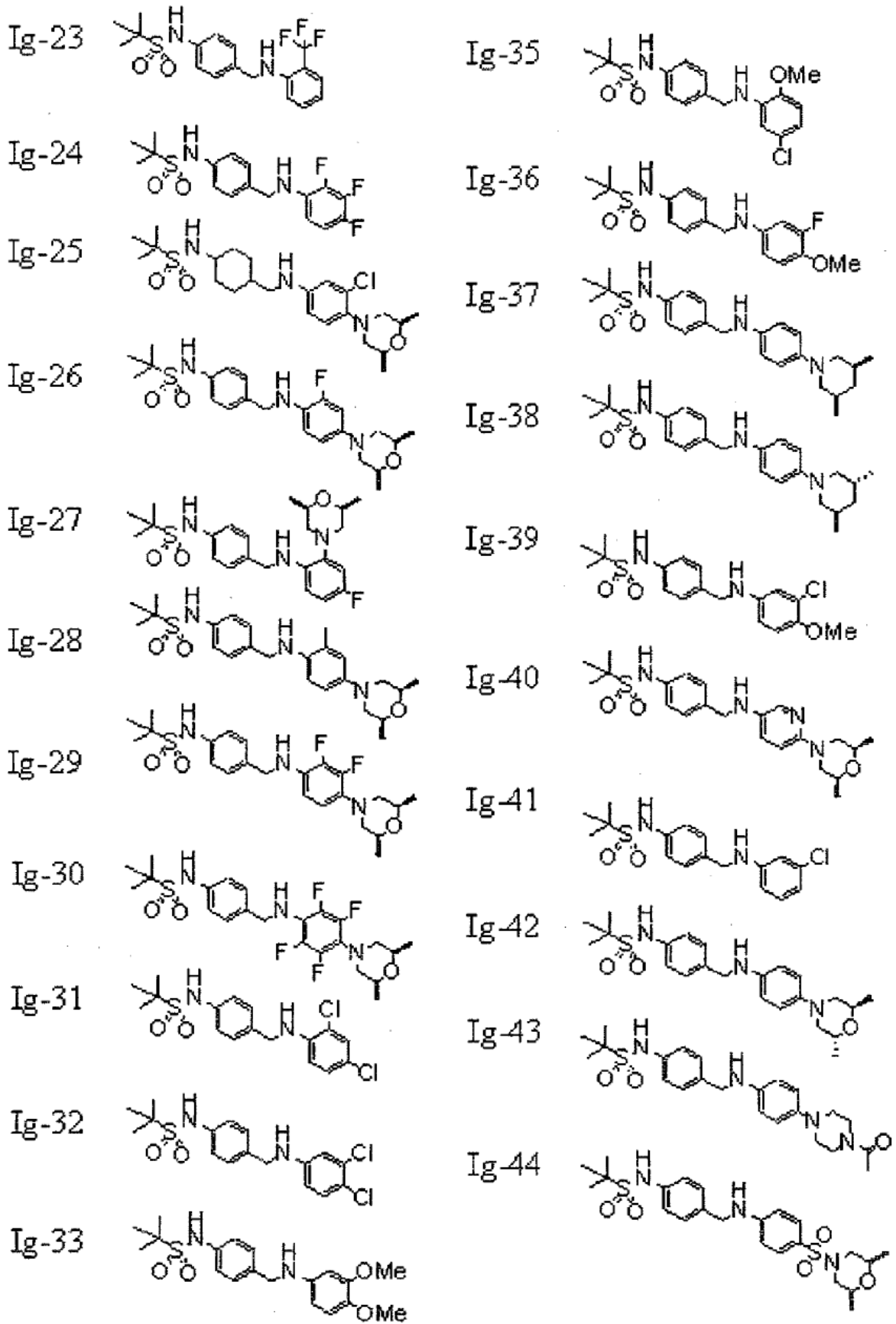
[Fórmula 138]



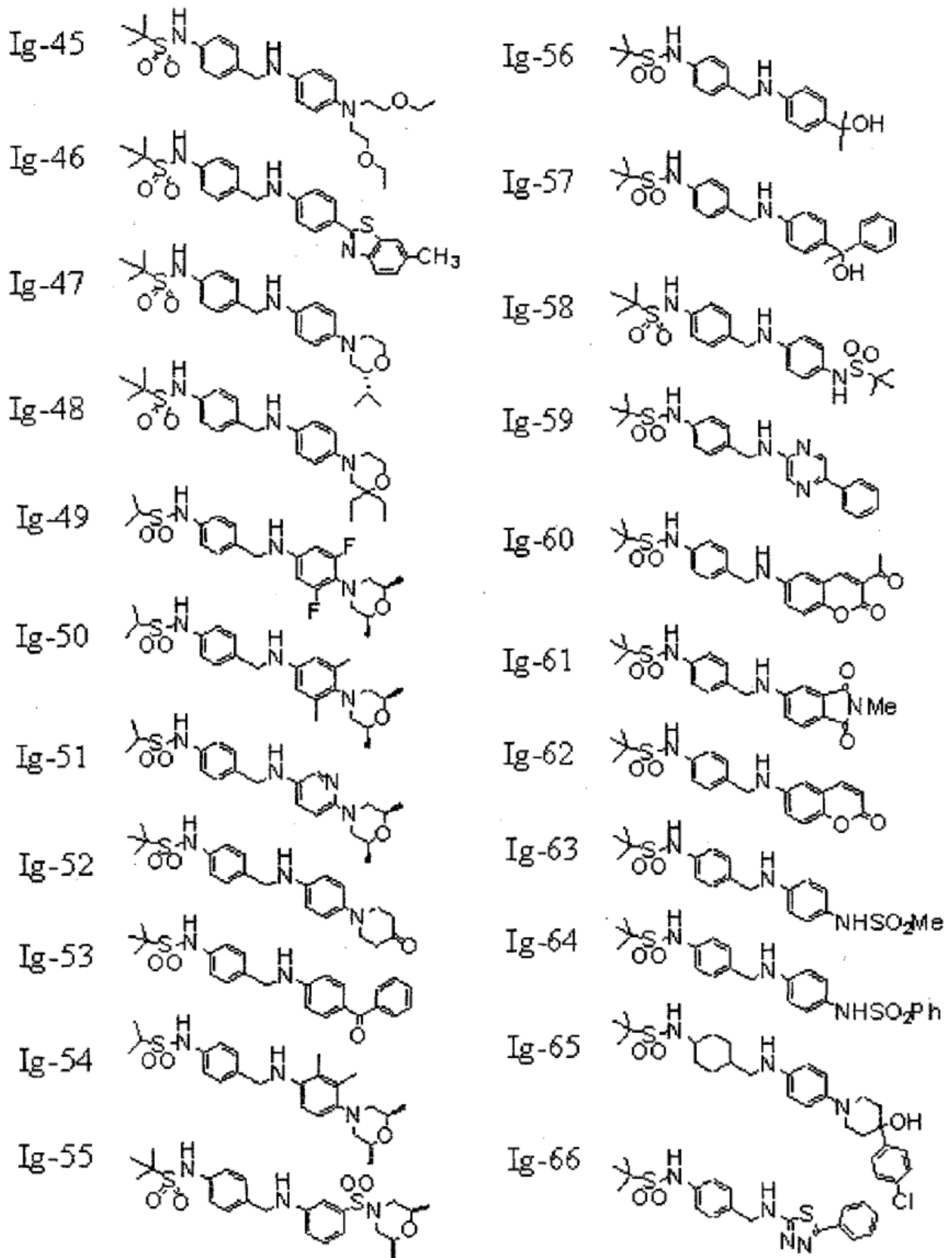
[Fórmula 139]



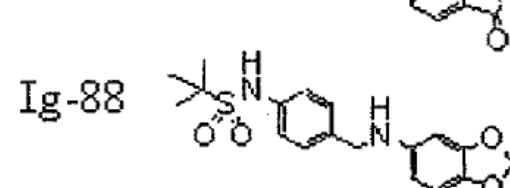
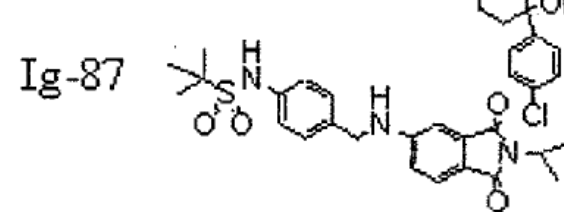
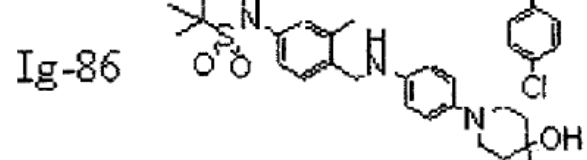
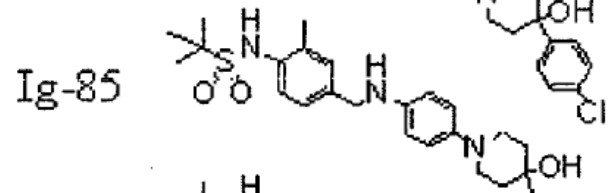
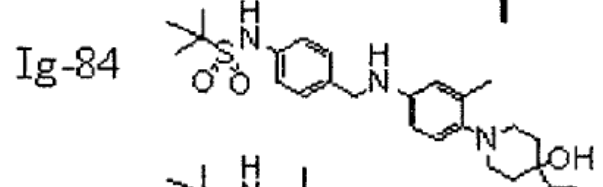
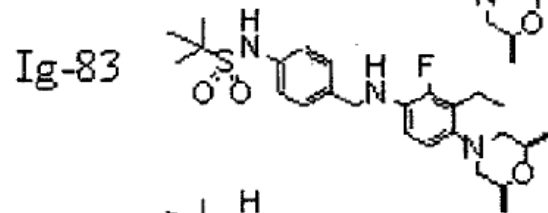
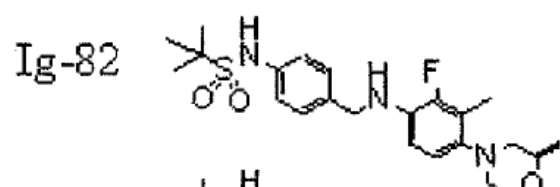
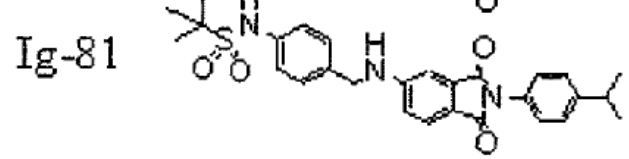
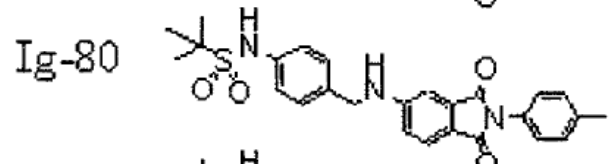
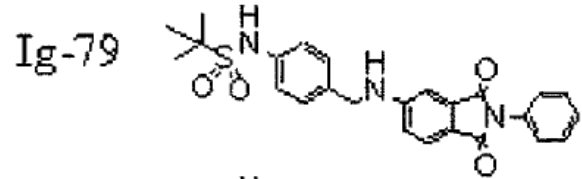
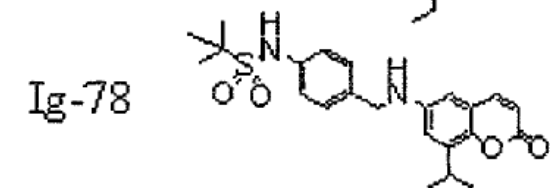
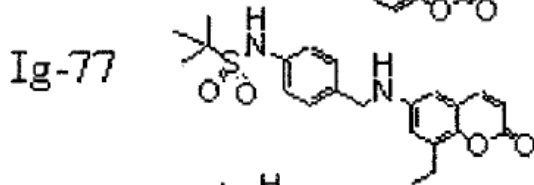
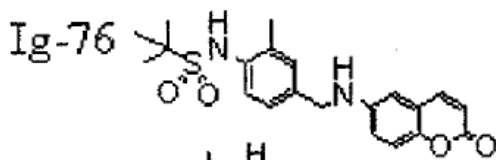
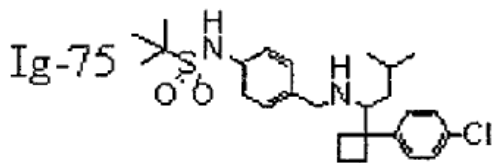
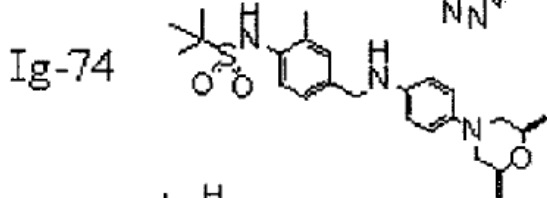
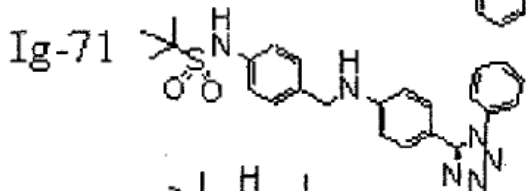
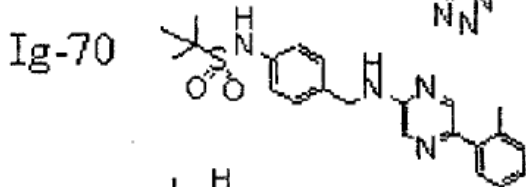
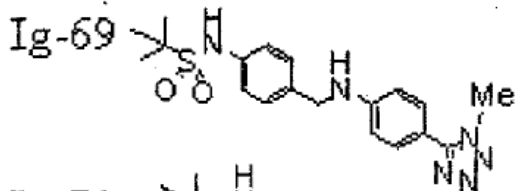
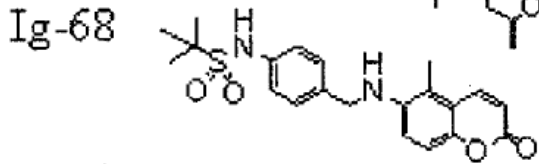
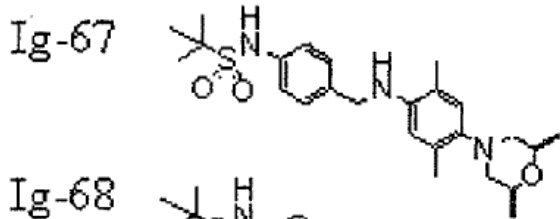
[Fórmula 140]



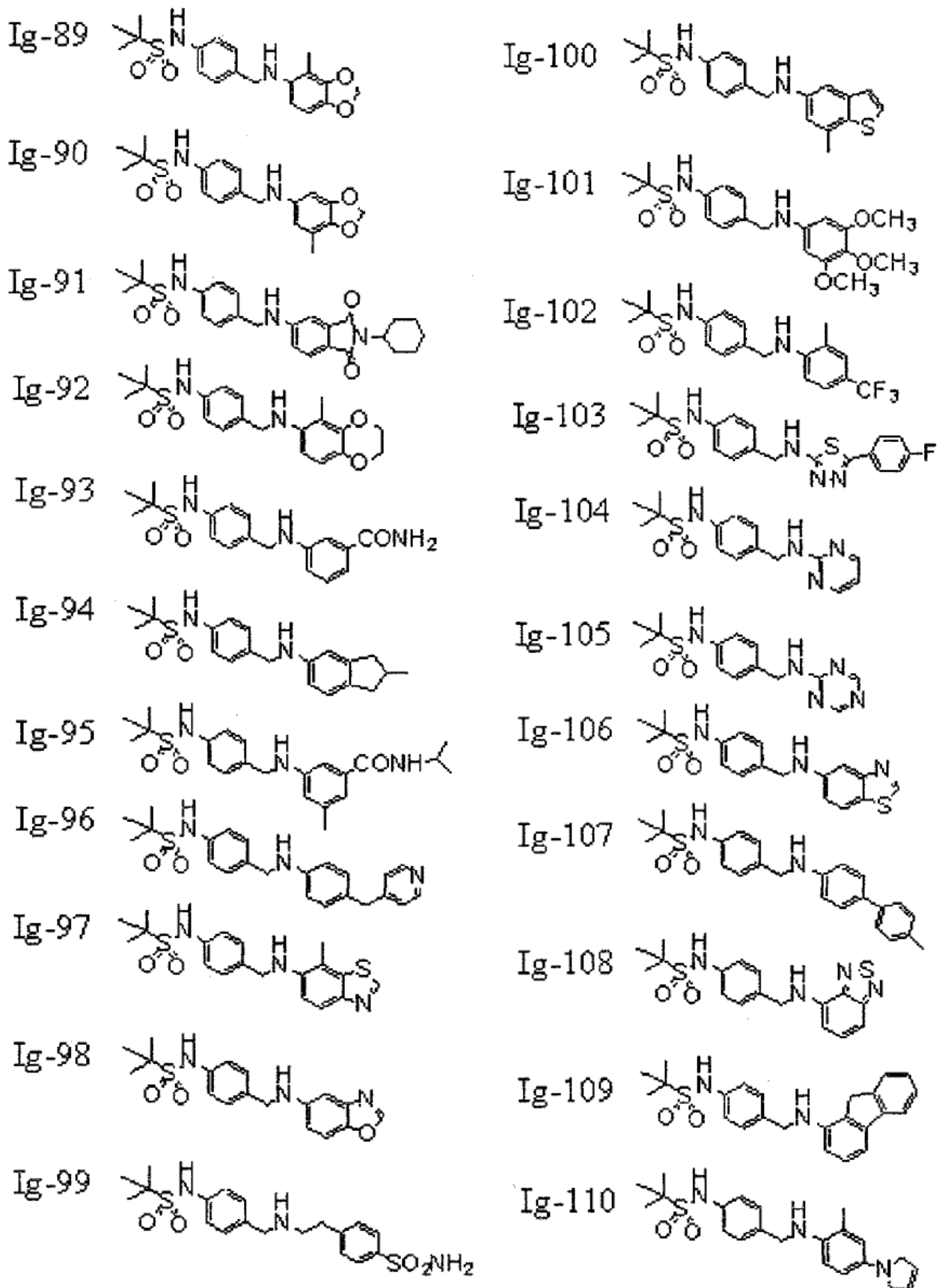
[Fórmula 141]



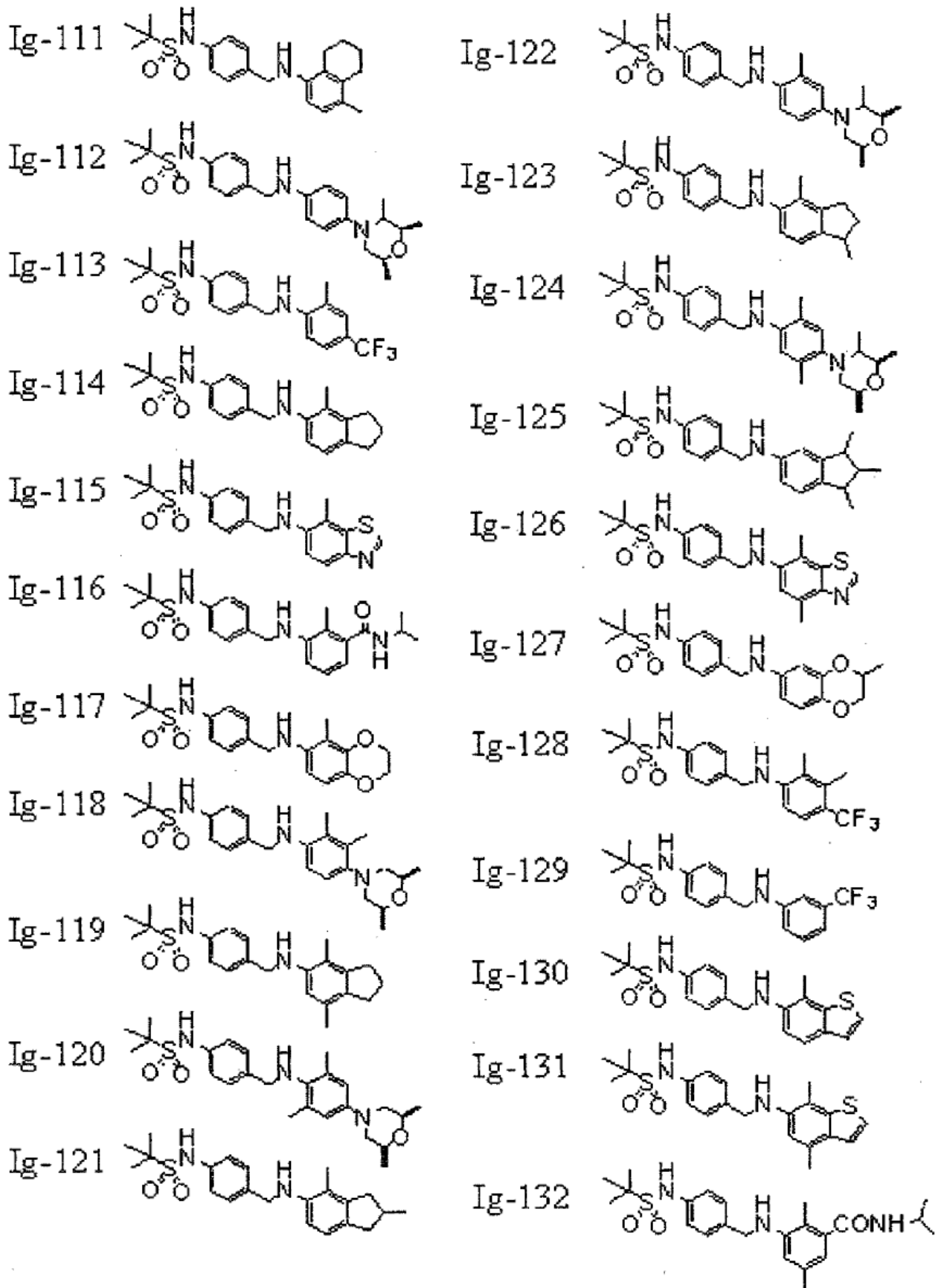
[Fórmula 142]



[Fórmula 143]

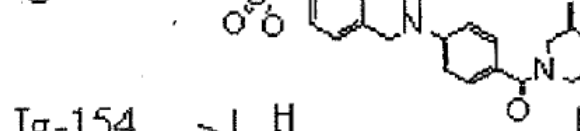
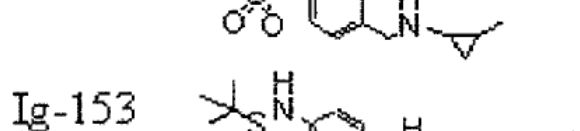
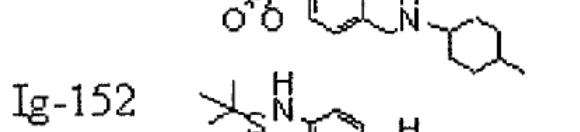
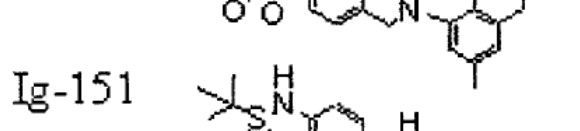
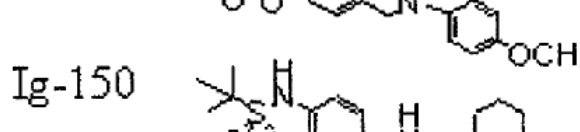
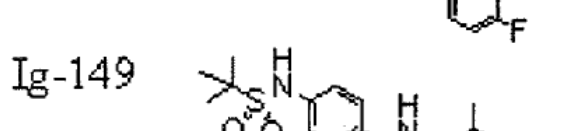
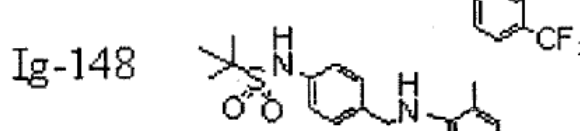
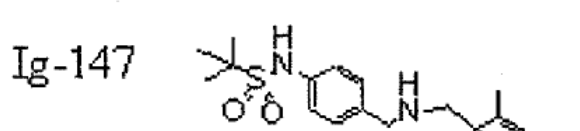
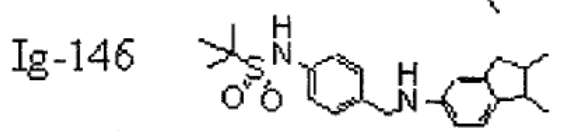
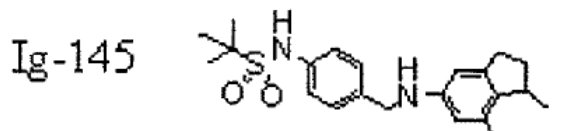
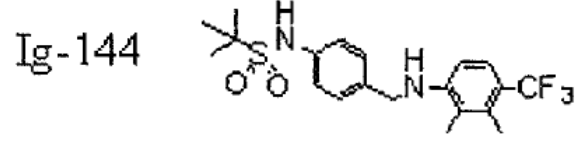
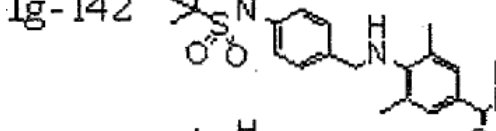
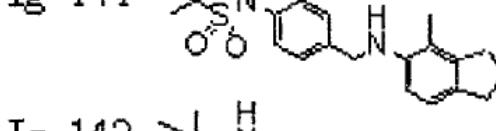
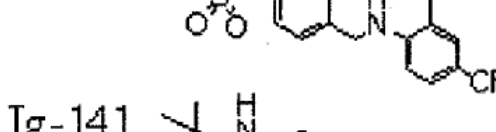
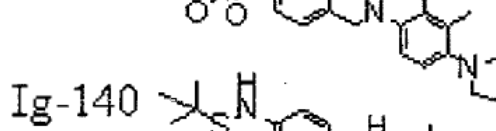
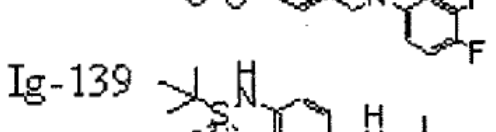
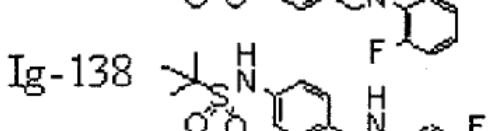
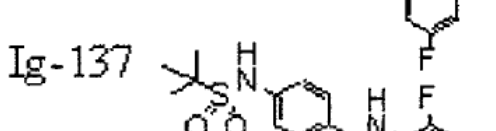
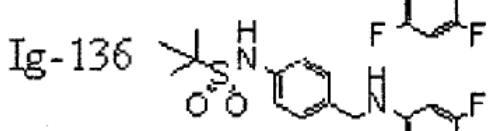
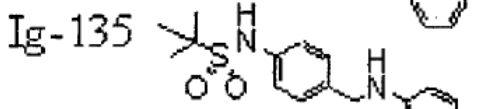
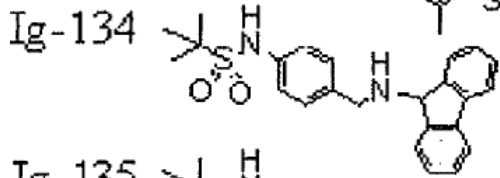
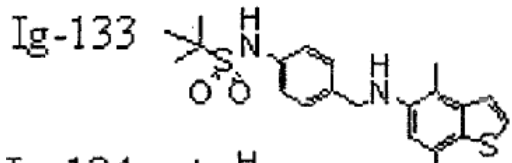


[Fórmula 144]

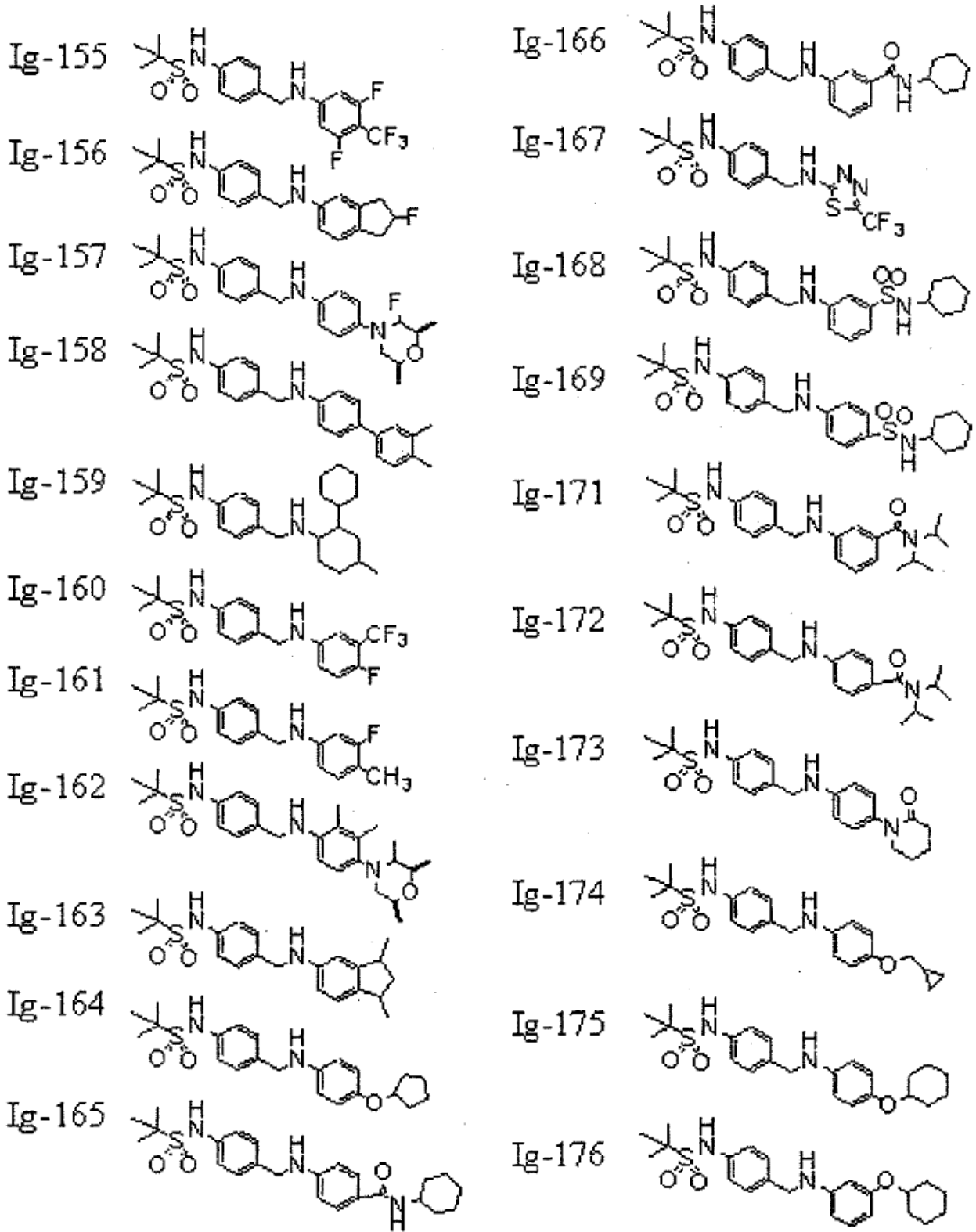




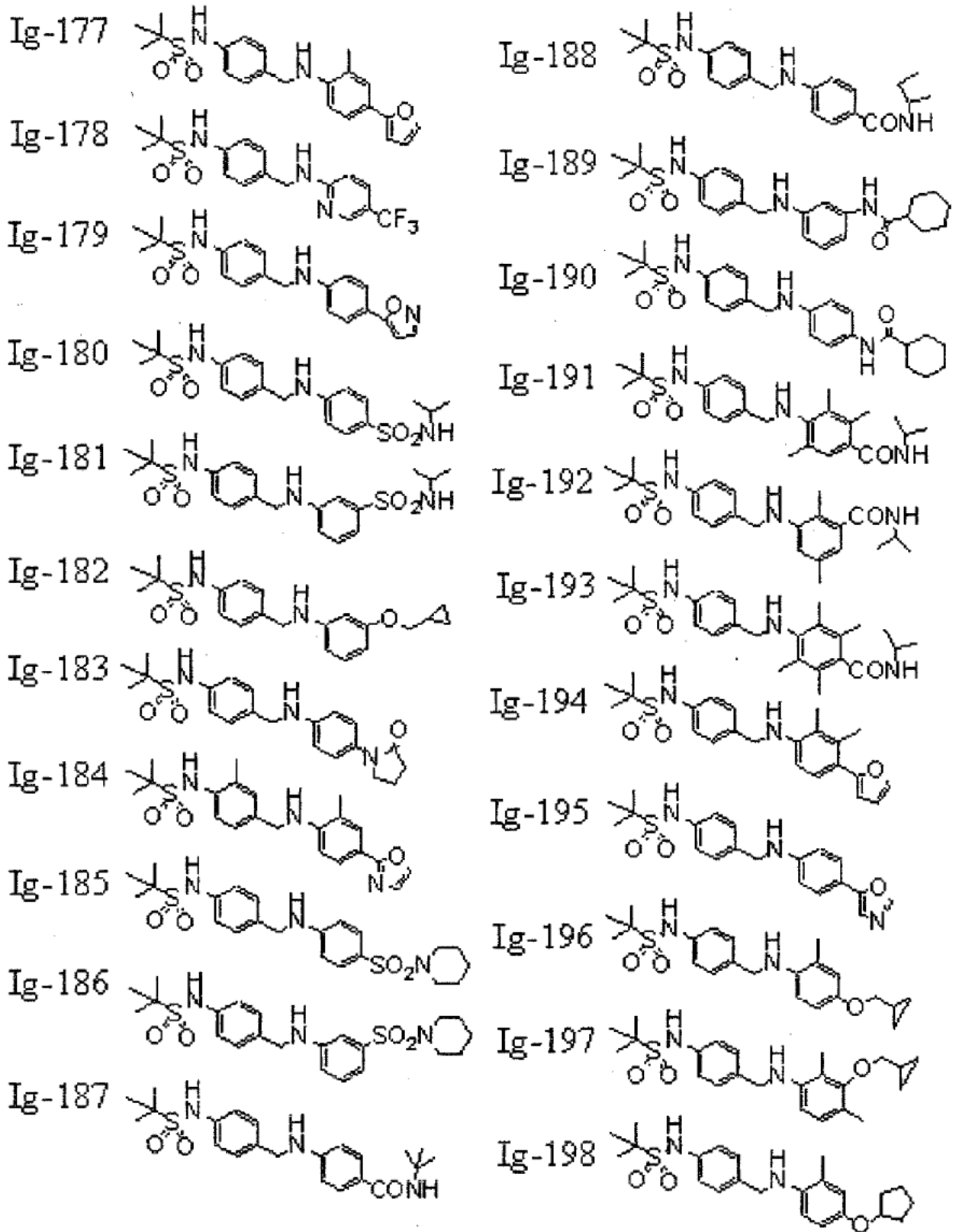
[Fórmula 145]



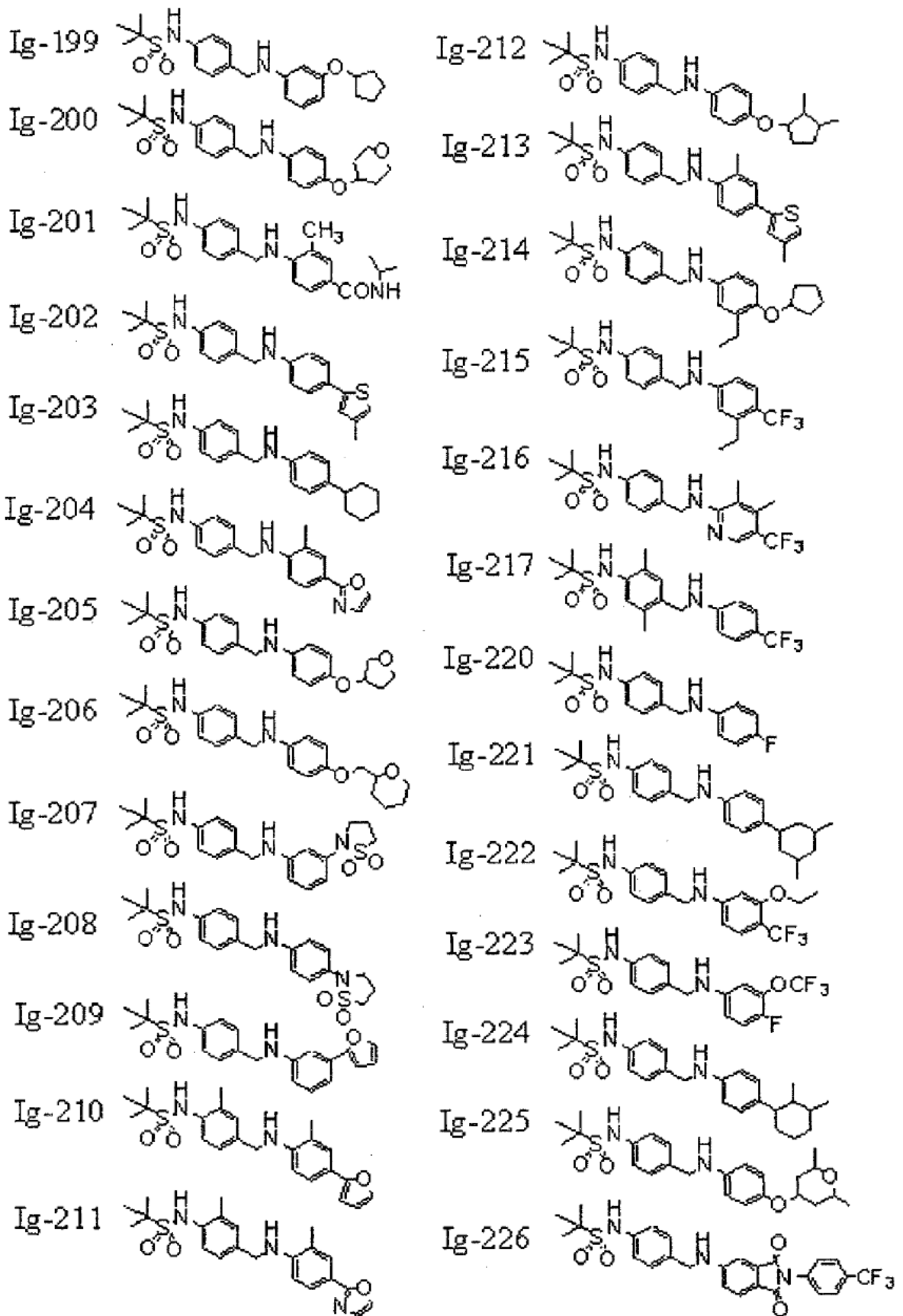
[Fórmula 146]



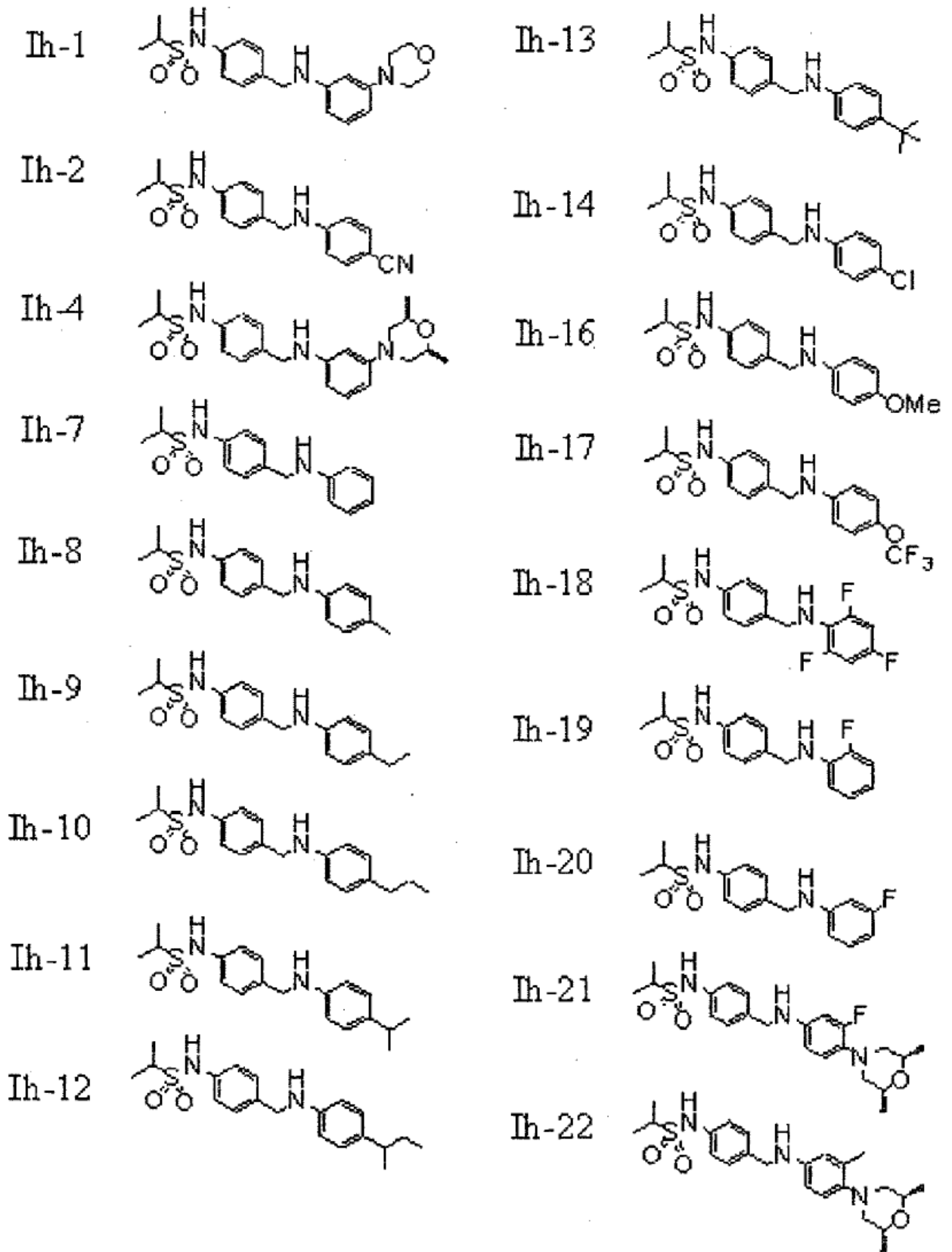
[Fórmula 147]



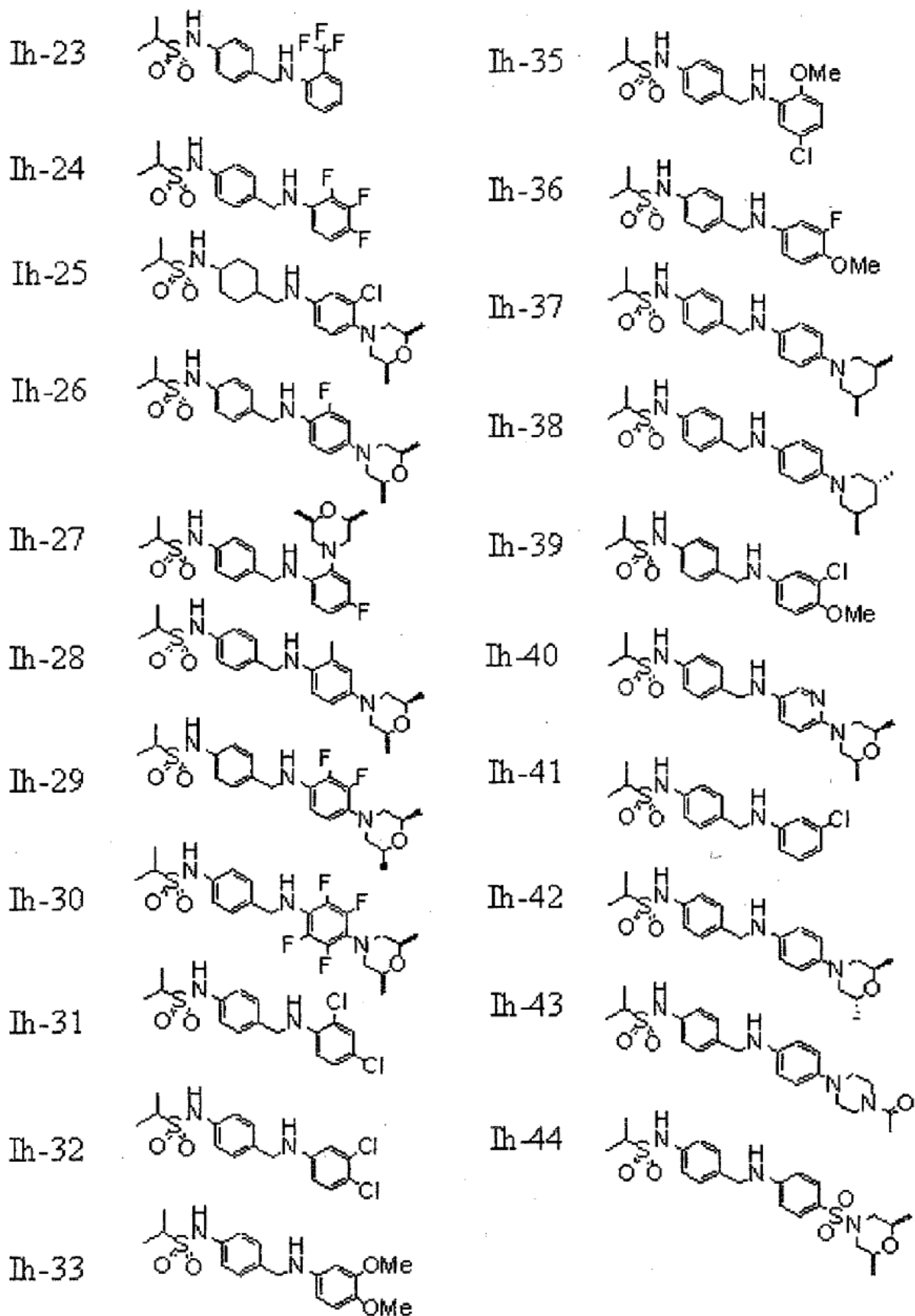
[Fórmula 148]



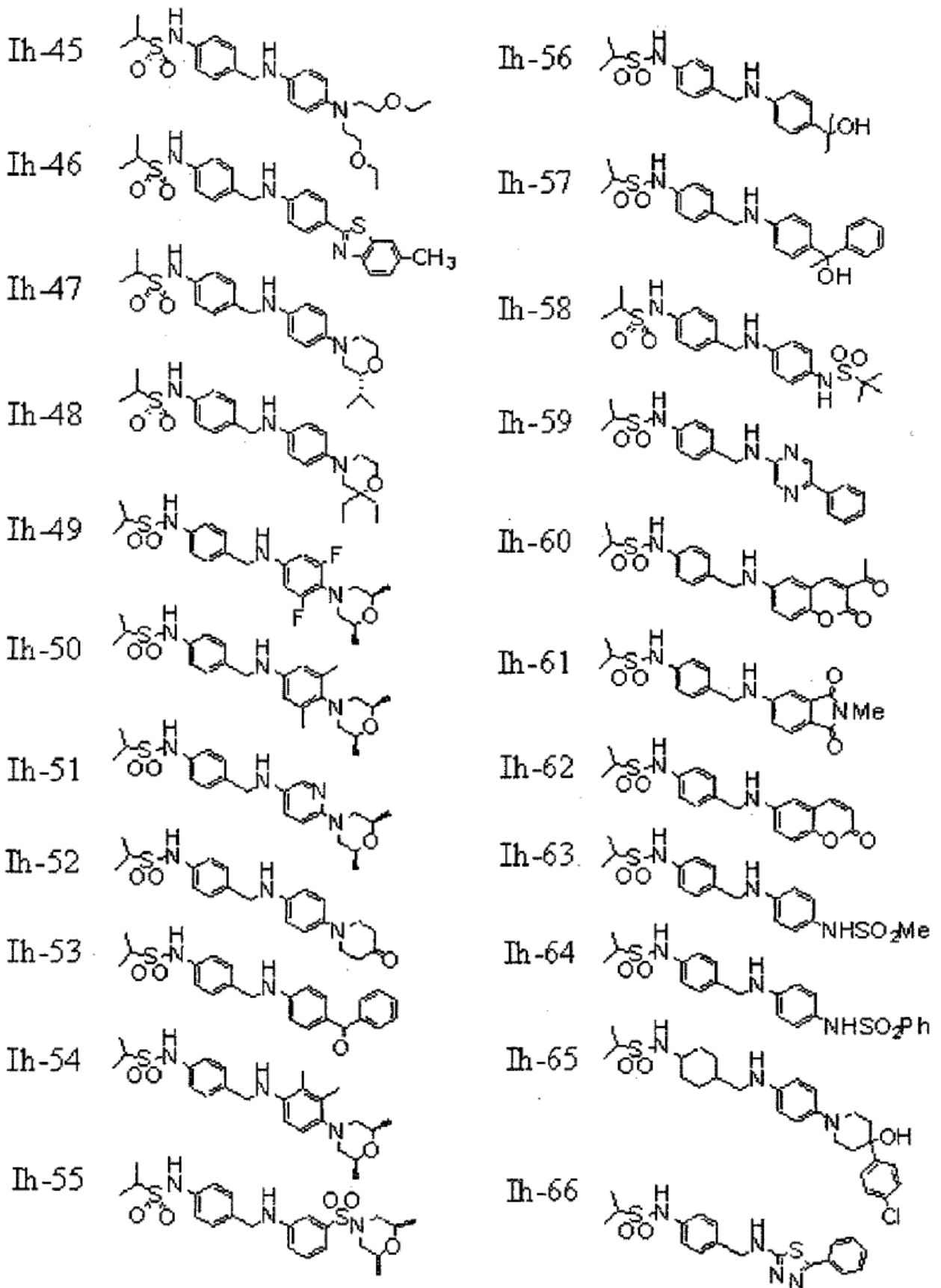
[Fórmula 149]



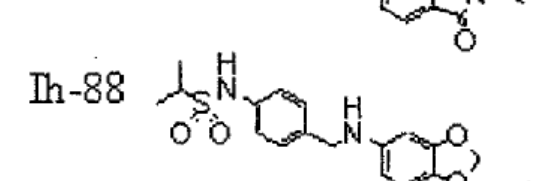
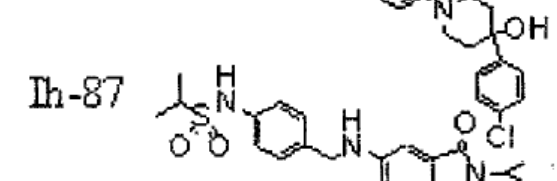
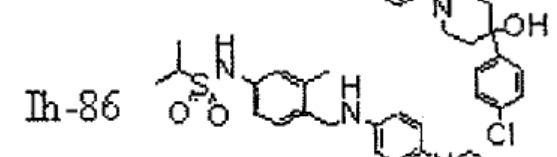
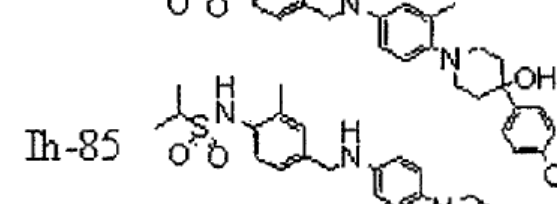
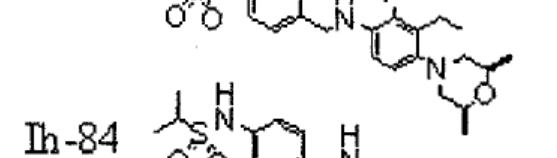
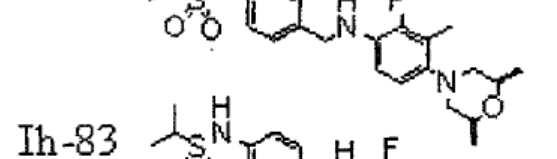
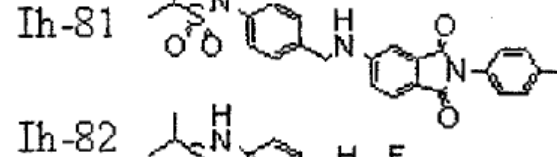
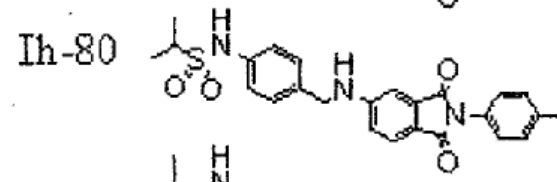
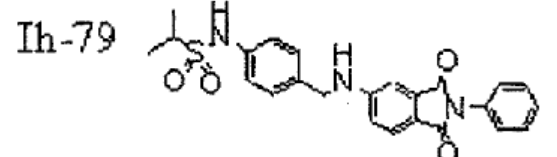
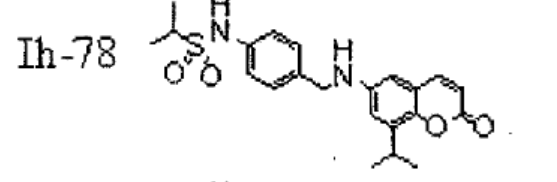
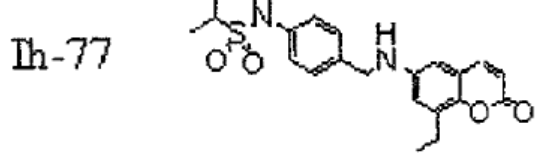
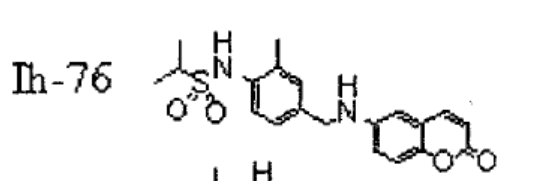
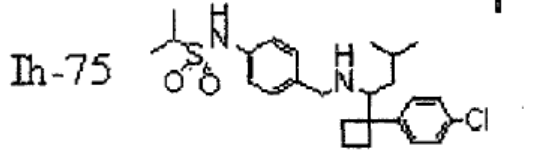
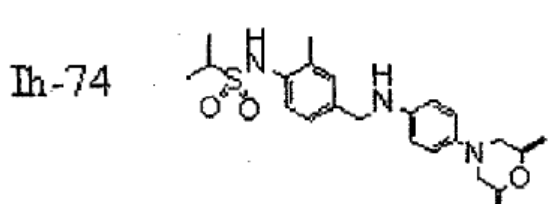
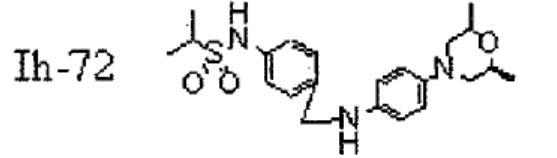
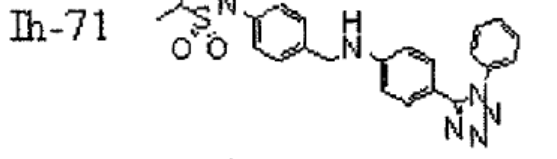
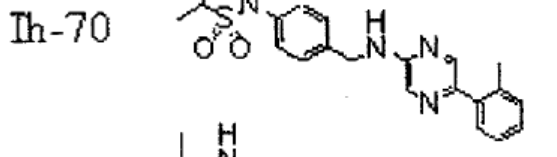
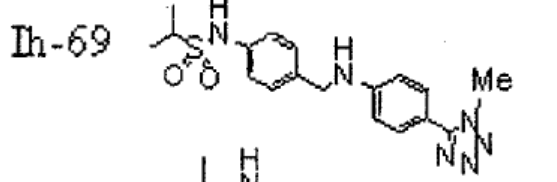
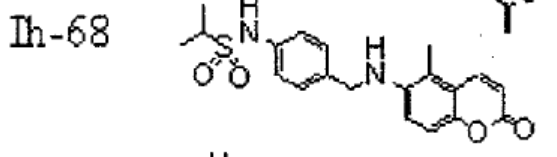
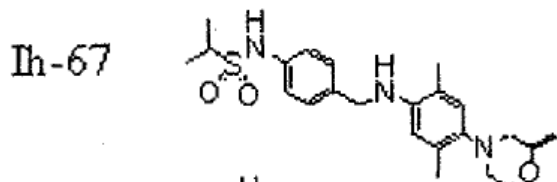
[Fórmula 150]



[Fórmula 151]

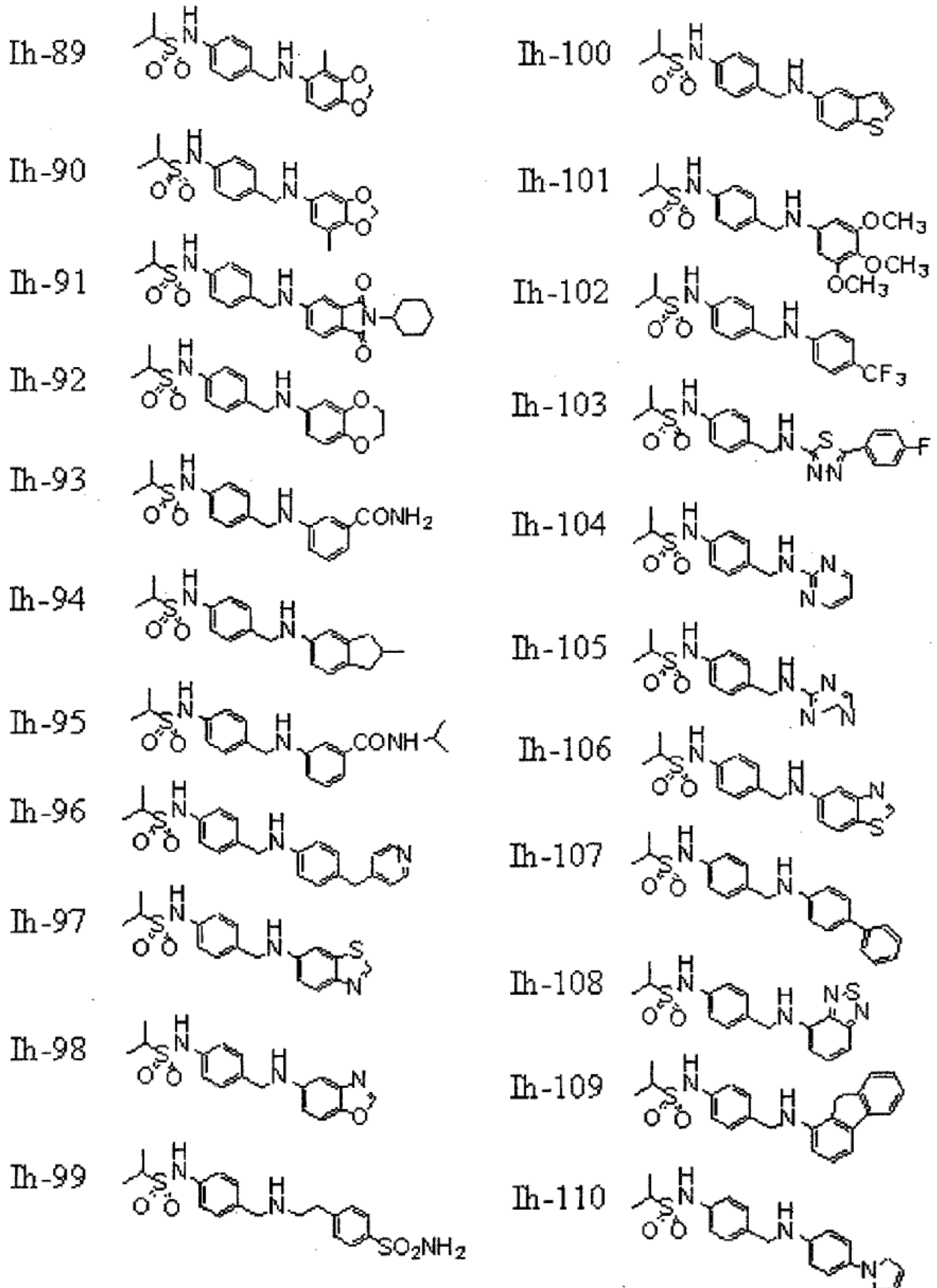


[Fórmula 152]

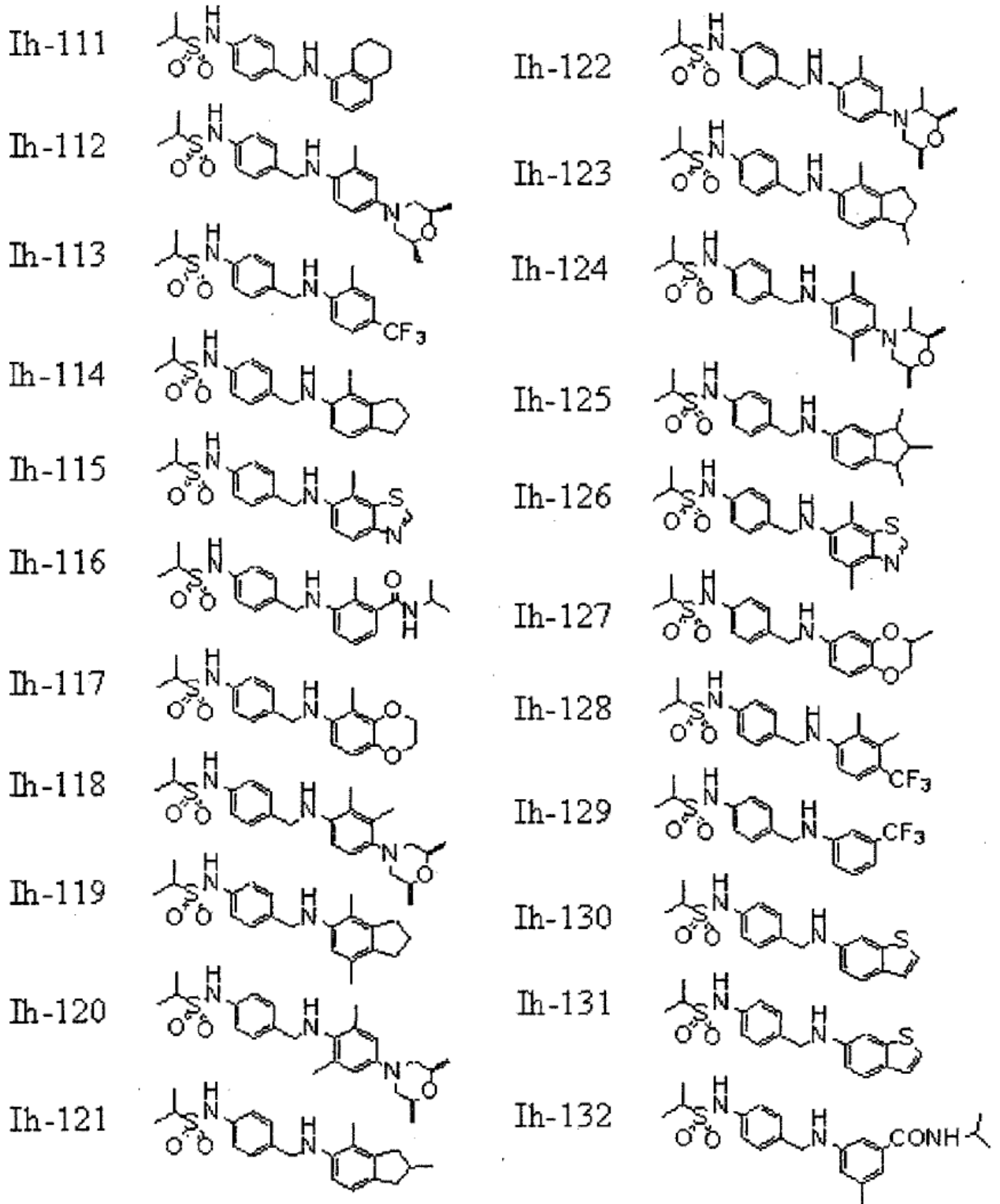




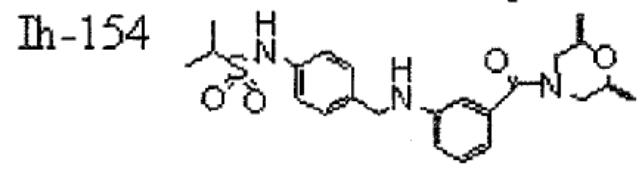
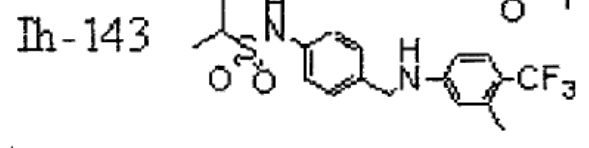
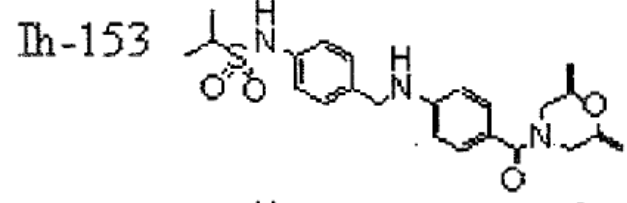
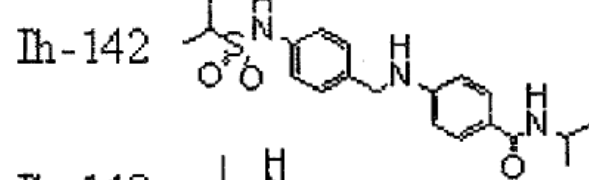
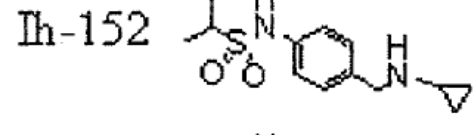
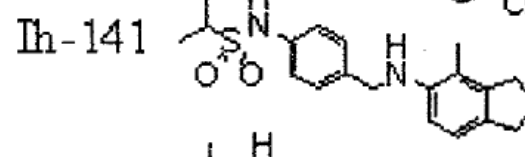
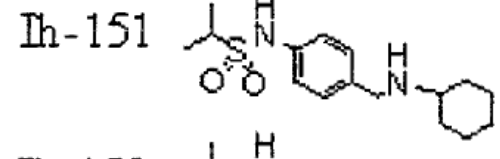
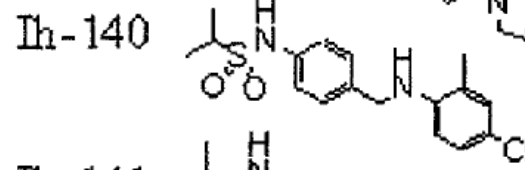
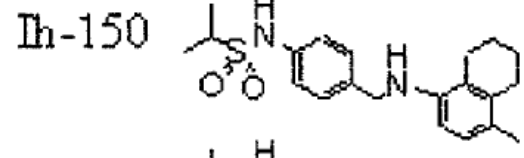
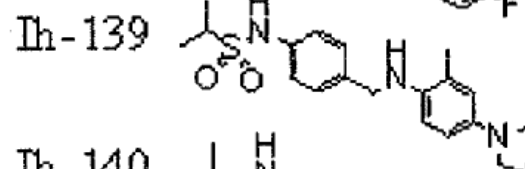
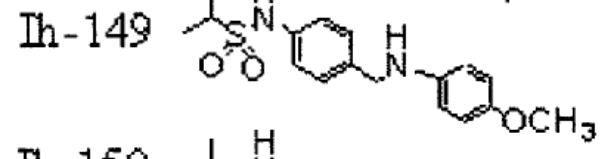
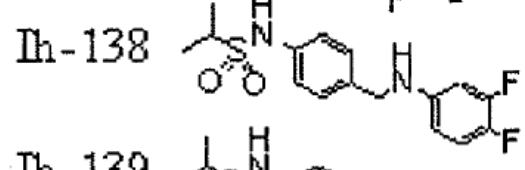
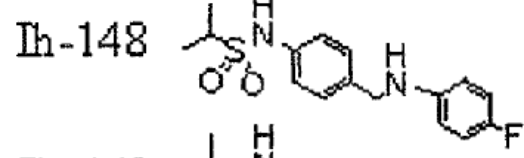
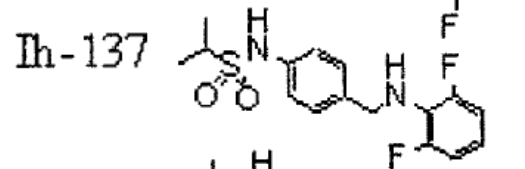
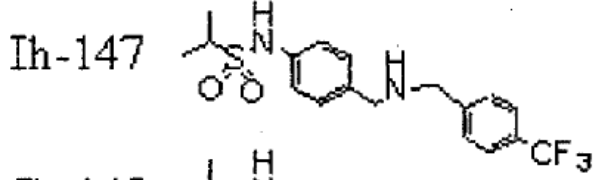
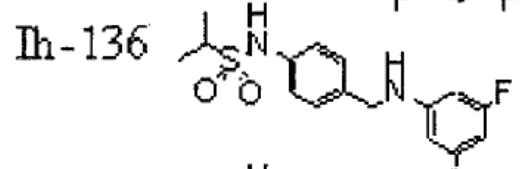
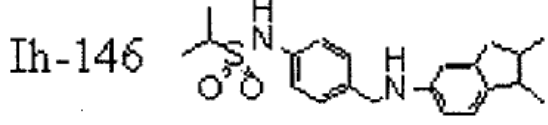
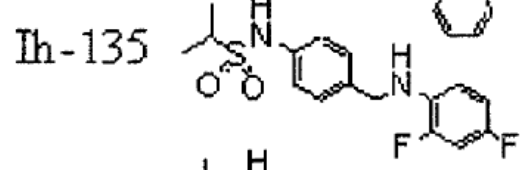
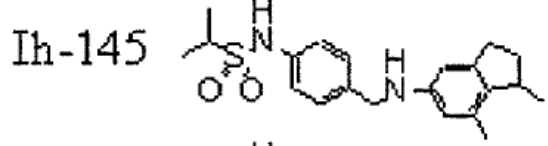
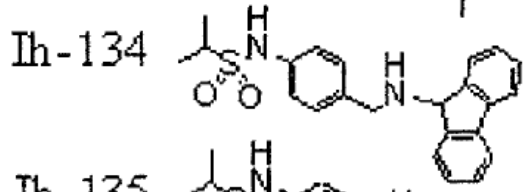
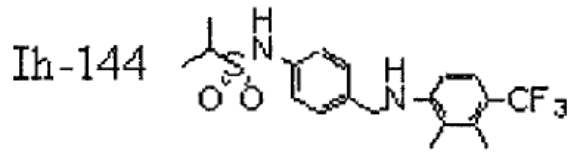
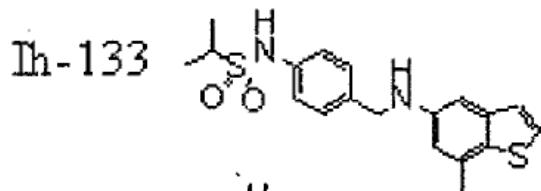
[Fórmula 153]



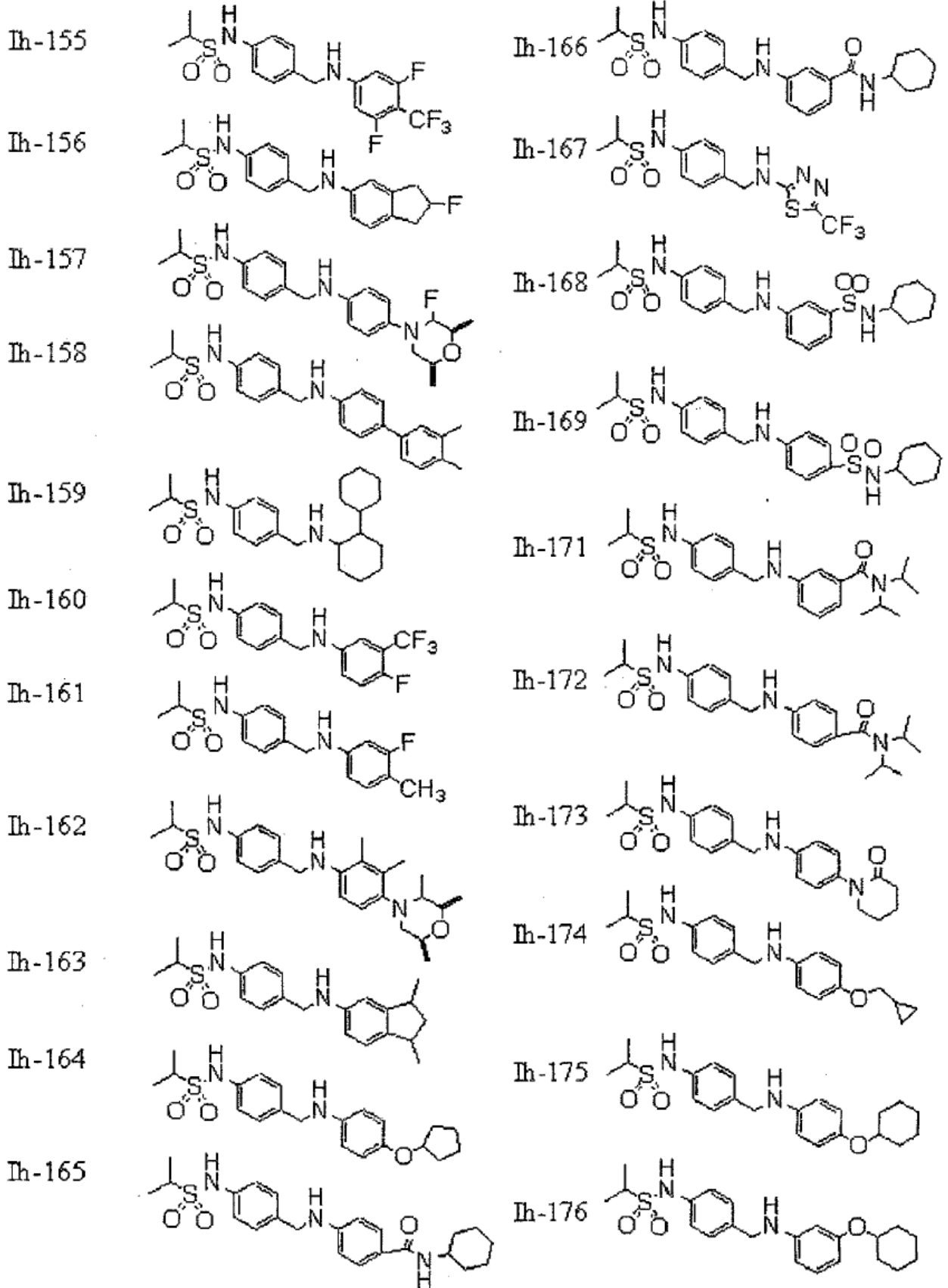
[Fórmula 154]



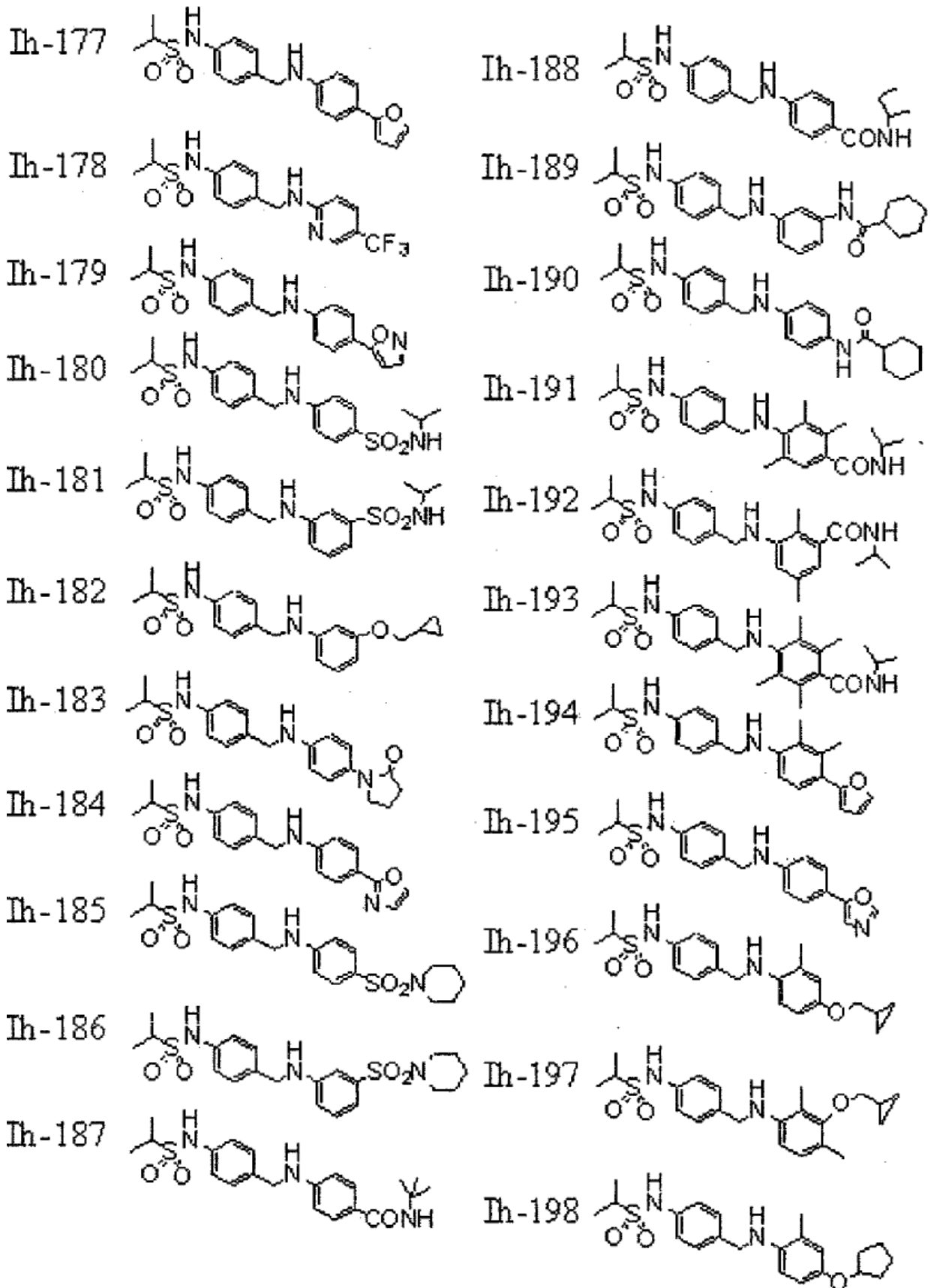
[Fórmula 155]



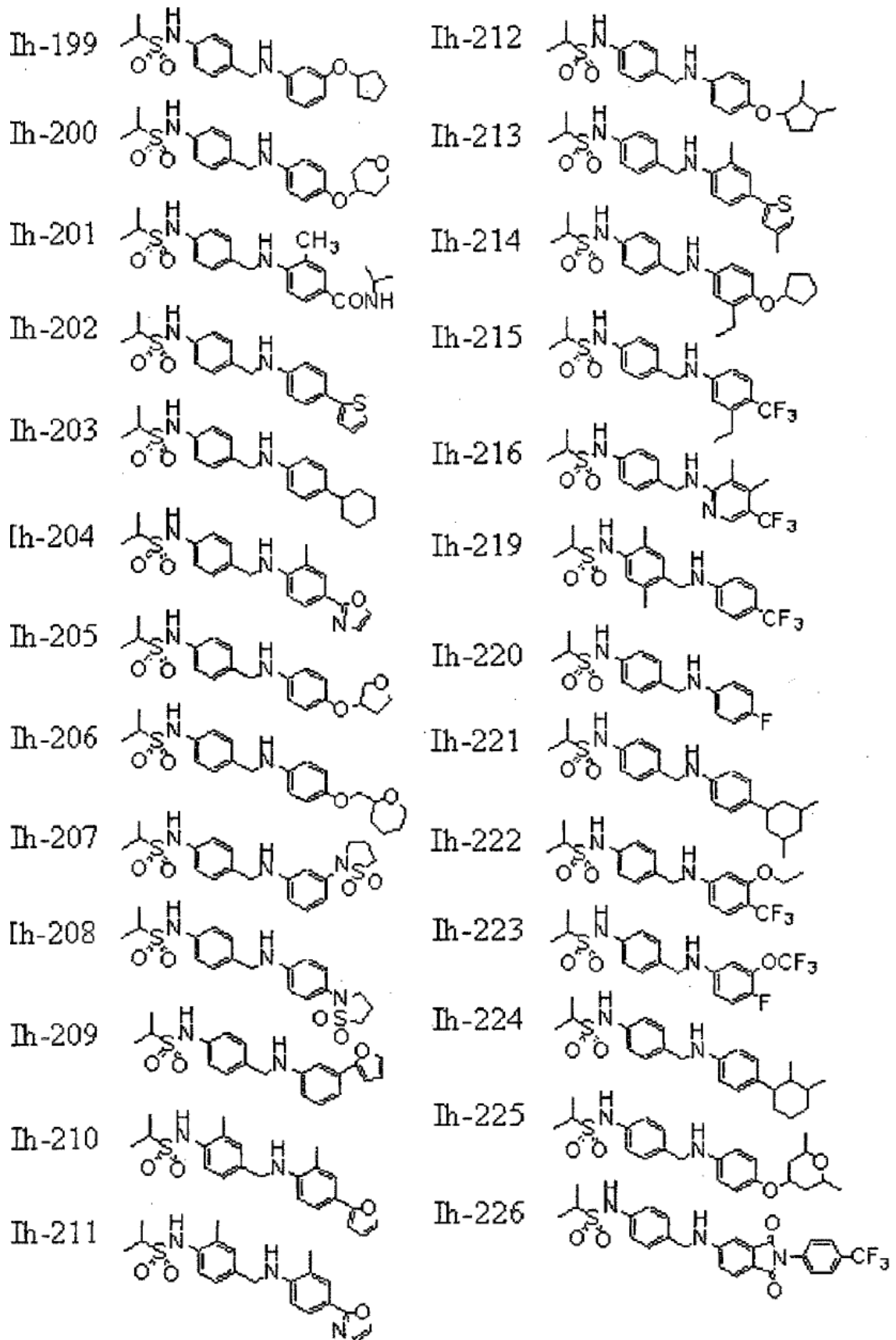
[Fórmula 156]



[Fórmula 157]

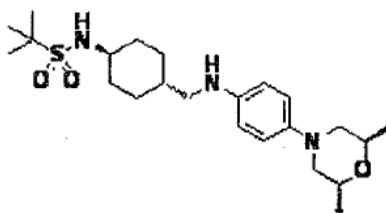


[Fórmula 158]



## Compuesto I-72

[Fórmula 159]



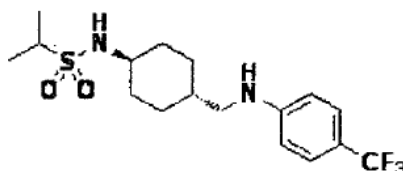
5

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,05 (m, 2 H), 1,05-1,15 (m, 6H), 1,25 (s, 9H), 1,15-1,32 (m, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,75-1,98 (m, 4H), 2,11 (m, 1H), 2,58-3,38 (m, 5H), 3-58-3,76 (m, 2H), 5,17 (m, 1H), 6,25-6,92 (m, 5H). Punto de fusión: 147 a 149°C.

10

## Compuesto Ia-140

[Fórmula 160]



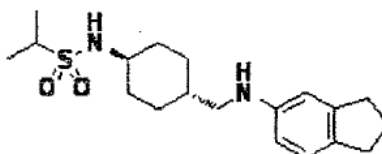
15

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,02-1,20 (m, 2 H), 1,17-1,32 (m, 2 H), 1,37 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,46-1,70 (m, 4H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 2H), 3,01 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 3,13 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,87 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,61(d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,39 (d, 2H, J = 8,7 Hz).

20

## Compuesto Ia-141

[Fórmula 161]



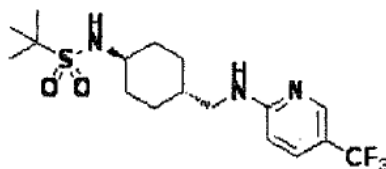
25

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,00-1,30 (m, 4 H), 1,37 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,59 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 2H), 1,99-2,18 (m, 5H), 2,85 (q, 3H, J = 7,5 Hz), 2,97 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 3,12 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,88 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,63 (brs, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 7,8 Hz). Masa: 351[M+H].

30

## Compuesto Ia-178

[Fórmula 162]



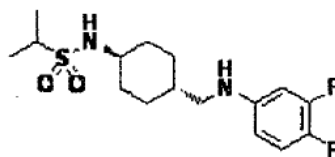
35

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,08-1,36 (m, 4H), 1,39(s, 9H), 1,59 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 2H), 3,17-3,34 (m, 3H), 3,69 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 2,1 Hz and 9,3 Hz), 8,49 (brs, 1H). Masa: 394[M+H].

40

## Compuesto Ib-138

[Fórmula 163]

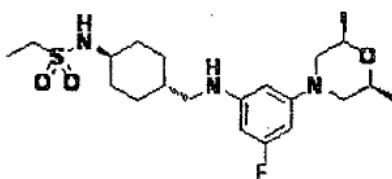


- 5 RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02-1,34 (m, 4 H), 1,37 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,57 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 2H), 2,93 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,13 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,99 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,38 (m, 1H), 6,49 (brs, 1H), 6,97 (q, 1H, J = 9,3 Hz) Masa:347[M+H].

Compuesto li-2

10

[Fórmula 164]

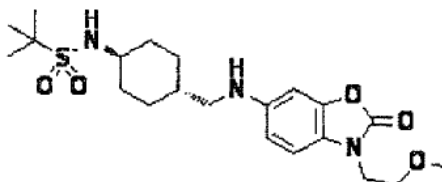


- 15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,91-1,06 (m, 2H), 1,12-1,28 (m, 11H), 1,31-1,47 (m, 1H), 1,75-1,94 (m, 4H), 2,19 (t, 2H, J = 11,3 Hz), 2,79 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,93-3,08 (m, 1H), 2,97 (q, 2H, J = 7,42 Hz), 3,46 (m, 2H), 3,57-3,69 (m, 2H), 5,71 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 5,77 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 5,88-5,96 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 7,4 Hz).

Compuesto li-3

20

[Fórmula 165]

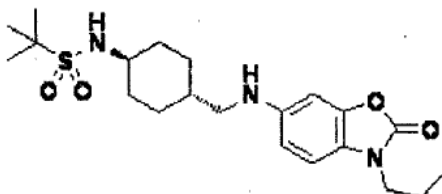


- 25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,90-1,07 (m, 2 H), 1,15-1,21 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,40-1,49 (m, 2H), 1,82 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 1,92 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,79-2,84 (m, 2H), 2,97-3,10 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,55-3,62 (m, 2H), 3,84-3,91 (m, 2H), 5,50-5,59 (m, 1H), 6,40 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,56 (s, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,4 Hz). Punto de fusión: 166 a 168°C.

Compuesto li-4

30

[Fórmula 166]



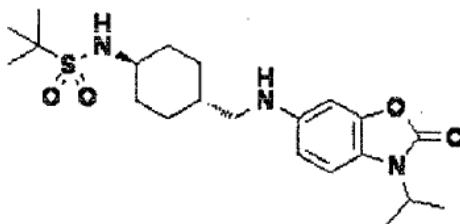
- 35 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,87 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,93-1,06 (m, 2H), 1,13-1,21 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 2H), 1,82 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 1,91 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,78-2,84 (m, 2H), 2,97-3,08 (m, 1H), 3,61-3,71 (m, 2H), 5,52-5,60 (m, 1H), 6,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,56 (s, 1H), 6,73 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,8 Hz). Punto de fusión: 185 a 186°C.

40

Compuesto li-5



[Fórmula 167]

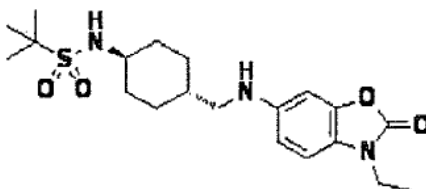


- 5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,05 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,28-1,31 (m, 1H), 1,35-1,47 (m, 8H), 1,81 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,91 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,77-2,84 (m, 2H), 2,96-3,07 (m, 1H), 4,30-4,42 (m, 1H), 5,51-5,64 (m, 1H), 6,39 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,55 (s, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,8 Hz). Punto de fusión: 156 a 157°C.

Compuesto li-6

10

[Fórmula 168]

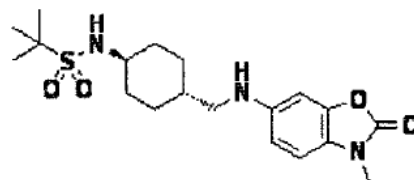


- 15 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,91-1,07 (m, 2H), 1,19-1,25 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 1,38-1,49 (m, 2H), 1,82 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 1,91 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 2,79-2,84 (m, 2H), 2,97-3,07 (m, 1H), 3,69-3,80 (m, 2H), 5,51-5,63 (m, 1H), 6,41 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,56 (s, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,8 Hz). Punto de fusión: 178 a 179°C.

Compuesto li-7

20

[Fórmula 169]

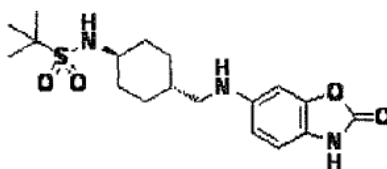


- 25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,07 (m, 2H), 1,19-1,22 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,38-1,48 (m, 2H), 1,82 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 1,91 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,79-2,84 (m, 2H), 2,95-3,09 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 5,52-5,60 (m, 1H), 6,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,56 (s, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz). Punto de fusión: 206 a 207°C.

Compuesto li-8

30

[Fórmula 170]

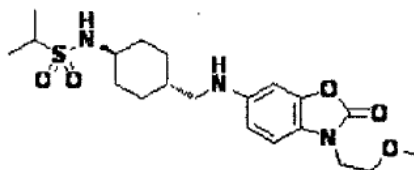


- 35 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,91-1,05 (m, 2H), 1,16-1,24 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,37-1,47 (m, 2H), 1,81 (d, 2H, J = 12,8 Hz), 1,90 (d, 2H, J = 12,8 Hz), 2,75-2,81 (m, 2H), 2,96-3,08 (m, 1H), 5,45-5,52 (m, 1H), 6,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,50 (s, 1H), 6,68-6,80 (m, 2H), 11,02 (brs, 1H). Punto de fusión: 213 a 214°C.

Compuesto li-9

40

[Fórmula 171]

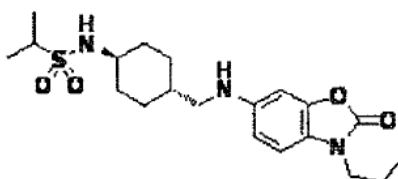


- 5 0,91-1,08 (m, 2 H), 1,17-1,30 (m, 8H), 1,44 (brs, 1H), 1,82 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,89 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,78-2,82 (m, 2H), 2,97-3,15 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,55-3,62 (m, 2H), 3,83-3,90 (m, 2H), 5,52-5,59 (m, 1H), 6,40 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,55 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,4 Hz). Punto de fusión: 120 a 121°C.

Compuesto li-10

10

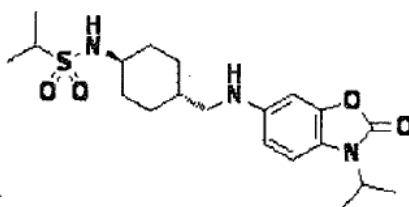
[Fórmula 172]



- 15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,88 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,93-1,08 (m, 2H), 1,17-1,30 (m, 8H), 1,44 (brs, 1H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,83 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 1,90 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,78-2,84 (m, 2H), 2,98-3,15 (m, 2H), 3,62-3,71 (m, 2H), 5,52-5,60 (m, 1H), 6,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,57 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,4 Hz). Punto de fusión: 144 a 145°C.

20 Compuesto li-11

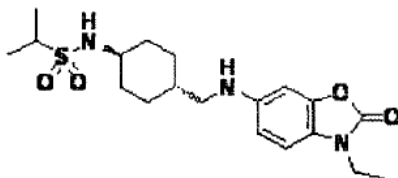
[Fórmula 173]



- 25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,90-1,08 (m, 2H), 1,15-1,30 (m, 8H), 1,33-1,50 (m, 7H), 1,82 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 1,89 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,78-2,86 (m, 2H), 2,96-3,14 (m, 2H), 4,30-4,45 (m, 1H), 5,50-5,61 (m, 1H), 6,40 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,55 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 7,6 Hz). Punto de fusión: 137 a 138°C.

30 Compuesto li-12

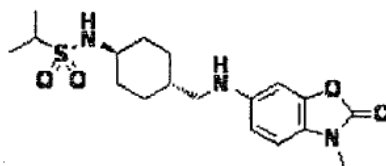
[Fórmula 174]



- 35 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,92-1,07 (m, 2H), 1,14-1,30 (m, 11H), 1,36-1,50 (m, 1H), 1,82 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 1,89 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,78-2,85 (m, 2H), 2,97-3,15 (m, 2H), 3,69-3,79 (m, 2H), 5,52-5,60 (m, 1H), 6,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,56 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz). Punto de fusión: 158 a 159°C.

40 Compuesto li-13

[Fórmula 175]

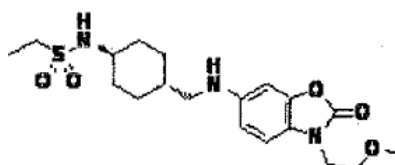


5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,90-1,06 (m, 2H), 1,12-1,30 (m, 8H), 1,34-1,51 (m, 1H), 1,82 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 1,88 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,77-2,83 (m, 2H), 2,95-3,12 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 5,51-5,59 (m, 1H), 6,41 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,56 (s, 1H), 6,86-6,97 (m, 2H). Punto de fusión: 157 a 158°C.

Compuesto li-14

10

[Fórmula 176]

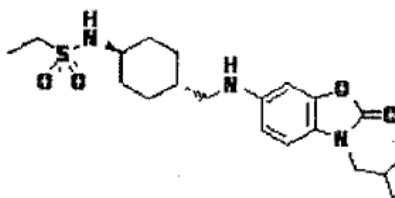


15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,91-1,08 (m, 2 H), 1,12-1,30 (m, 5H), 1,38-1,50 (m, 1H), 1,82 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 1,88 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,77-2,85 (m, 2H), 2,90-3,09 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,55-3,61 (m, 2H), 3,84-3,91 (m, 2H), 5,52-5,60 (m, 1H), 6,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,55 (s, 1H), 6,89-7,00 (m, 2H). Punto de fusión: 150 a 151°C.

Compuesto li-15

20

[Fórmula 177]

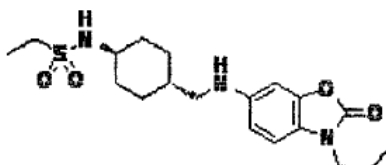


25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,88 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,92-1,08 (m, 2H), 1,12-1,30 (m, 5H), 1,35-1,51 (m, 1H), 1,83 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,89 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,00-2,16 (m, 1H), 2,77-2,84 (m, 2H), 2,90-3,10 (m, 3H), 3,42-3,55 (m, 2H), 5,50-5,65 (m, 1H), 6,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,56 (s, 1H), 6,88-7,01 (m, 2H). Punto de fusión: 132 a 133°C.

Compuesto li-16

30

[Fórmula 178]

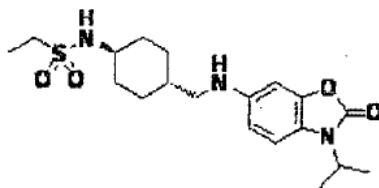


35 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,87 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 0,90-1,08 (m, 2H), 1,10-1,28 (m, 5H), 1,35-1,50 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 2H), 1,82 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 1,89 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,77-2,85 (m, 2H), 2,90-3,09 (m, 3H), 3,61-3,71 (m, 2H), 5,52-5,61 (m, 1H), 6,40 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,56 (s, 1H), 6,97 (d, 2H, J = 8,0 Hz). Punto de fusión: 136 a 137°C.

Compuesto li-17

40

[Fórmula 179]

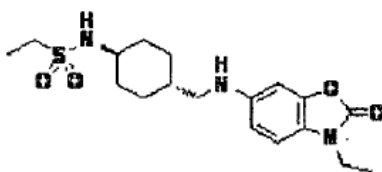


5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,92-1,06 (m, 2H), 1,12-1,28 (m, 5H), 1,33-1,50 (m, 7H), 1,81 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 1,88 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,78-2,84 (m, 2H), 2,90-3,08 (m, 3H), 4,28-4,44 (m, 1H), 5,49-5,79 (m, 1H), 6,39 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,55 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,0 Hz). Punto de fusión: 124 a 125°C.

Compuesto li-18

10

[Fórmula 180]

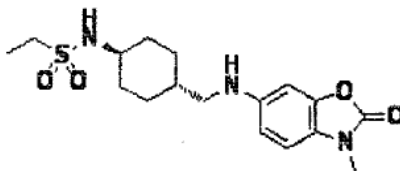


15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,90-1,07 (m, 2H), 1,12-1,29 (m, 8H), 1,36-1,51 (m, 1H), 1,82 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 1,89 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,78-2,86 (m, 2H), 2,90-3,09 (m, 3H), 3,68-3,80 (m, 2H), 5,51-5,81 (m, 1H), 6,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,57 (s, 1H), 6,97 (d, 2H, J = 8,4 Hz). Punto de fusión: 163 a 164°C.

Compuesto li-19

20

[Fórmula 181]

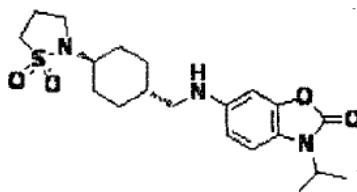


25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,89-1,08 (m, 2H), 1,11-1,30 (m, 5H), 1,35-1,51 (m, 1H), 1,82 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 1,89 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 2,75-2,88 (m, 2H), 2,89-3,10 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 5,48-5,60 (m, 1H), 6,42 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,56 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 5,6 Hz). Punto de fusión: 189 a 190°C.

Compuesto li-20

30

[Fórmula 182]

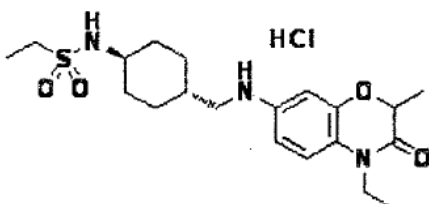


35 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,95-1,13 (m, 2H), 1,31-1,59 (m, 10H), 1,73-1,92 (m, 4H), 2,12-2,26 (m, 2H), 2,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,07-3,30 (m, 4H), 4,30-4,46 (m, 1H), 5,64 (brs, 1H), 6,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,57 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz). Punto de fusión: 165 a 166°C.

Compuesto li-21

40

[Fórmula 183]

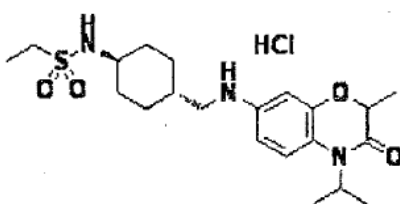


5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,86-1,25 (m, 10H), 1,40 (d, 3H,  $J = 6,9\text{Hz}$ ), 1,52 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 4H), 2,95-3,00 (m, 5H), 3,63-3,91 (m, 2H), 4,61-4,68 (m, 1H), 6,73 (brs, 2H), 7,01 (d, 2H,  $J = 7,8\text{Hz}$ ), 7,11 (d, 1H,  $J = 8,1\text{Hz}$ ).

Compuesto li-22

10

[Fórmula 184]

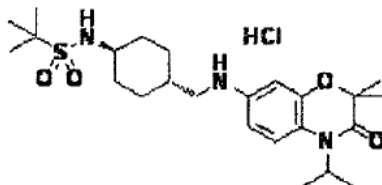


15 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98-1,10 (m, 2 H), 1,15-1,34 (m, 5H), 1,36-1,43 (m, 9H), 1,53 (m, 1H), 1,82,1-93 (m, 4H), 2,94-3,01 (m, 6H), 4,52 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 6,73 (brs, 2H), 7,02 (d, 1H,  $J = 7,5\text{Hz}$ ), 7,21-7,25 (m, 1H).

Compuesto li-23

20

[Fórmula 185]

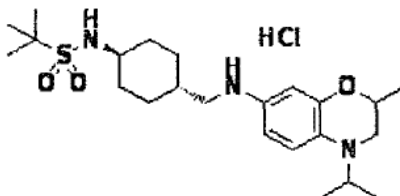


25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,86-1,04 (m, 4 H), 1,25 (s, 10H), 1,30 (s, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,78-1,92 (m 4H), 2,76-2,80 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 4,54-4,63 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,22 (d, 1H,  $J = 8,4\text{Hz}$ ), 6,76 (d, 1H,  $J = 8,4\text{Hz}$ ), 6,98 (d, 1H,  $J = 8,4\text{Hz}$ ).

Compuesto li-24

30

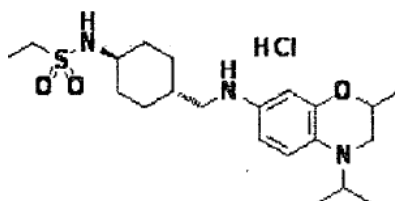
[Fórmula 186]



35 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98-1,11 (m, 5 H), 1,15-1,31 (m, 20H), 1,57 (m, 1H), 1,82,1-93 (m, 4H), 2,74-2,81 (m, 1H), 3,01-3,06 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 4,04-4,17 (m, 3H), 6,77 (d, 1H,  $J = 9,0\text{Hz}$ ).

Compuesto li-25

[Fórmula 187]

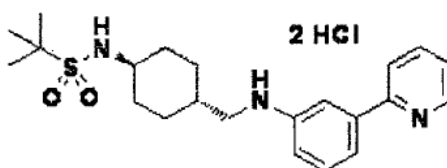


5 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98-1,20 (m, 13 H), 1,30 (d, 3H,  $J = 3\text{H}$ ), 1,59 (m, 1H), 1,81-1,91 (m, 4H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,94-3,04 (m, 4H), 3,35-3,45 (m, 2H), 4,08-4,19 (m, 3H), 6,88 (brs, 3H), 7,03 (d, 1H,  $J = 8,4\text{Hz}$ ).

Compuesto li-26

10

[Fórmula 188]

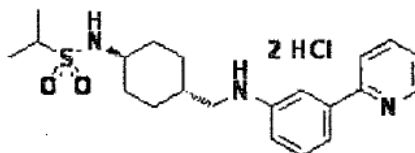


15 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,02-1,10 (m, 2H), 1,19-1,32 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,55 (m, 1H), 1,86-1,93 (m, 4H), 3,01-3,04 (m, 3H), 6,76 (d, 1H,  $J = 8,7\text{ Hz}$ ), 7,03 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 3H), 7,76-7,80 (m, 1H), 8,20-8,23 (m, 1H), 8,34-8,40 (m, 1H), 8,78-8,79 (m, 1H).

Compuesto li-27

20

[Fórmula 189]

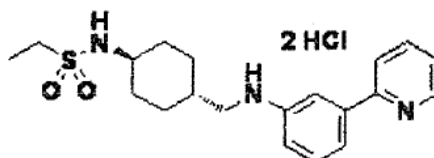


25 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,03-1,10 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H), 1,21 (d, 6H,  $J = 6,9\text{ Hz}$ ), 1,53 (m, 1H), 1,88 (m, 4H), 2,39-3,15 (m, 3H), 7,33-7,35 (m, 3H), 7,71-7,75 (m, 1H), 8,16-8,18 (m, 1H), 8,29-8,32 (m, 1H), 8,76-8,78 (m, 1H).

Compuesto li-28

30

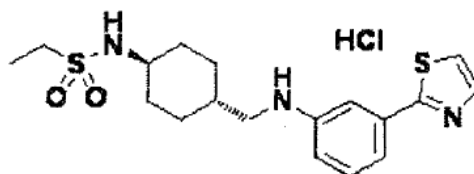
[Fórmula 190]



35 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,04-1,11 (m, 2H), 1,15-1,28 (m, 2H), 1,19 (t, 3H,  $J = 7,2\text{ Hz}$ ), 1,59 (m, 1H), 1,87-1,91 (m, 4H), 2,93-3,08 (m, 2H), 2,97 (q, 2H,  $J = 7,2\text{ Hz}$ ), 3,06-3,08 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,17 (d, 1H,  $J = 7,5\text{Hz}$ ), 7,43 (d, 1H,  $J = 7,5\text{Hz}$ ), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,80-7,84 (m, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 8,39-8,44 (m, 1H), 8,80-8,82 (m, 1H).

Compuesto li-29

[Fórmula 191]

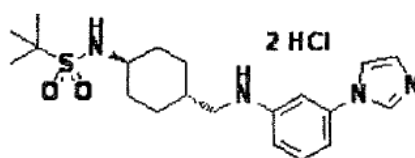


5 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99-1,10 (m, 2H), 1,15-1,28 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,52 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 4H), 2,94-3,01 (m, 5H), 6,88 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,26-7,28 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 3,3 Hz).

Compuesto li-30

10

[Fórmula 192]

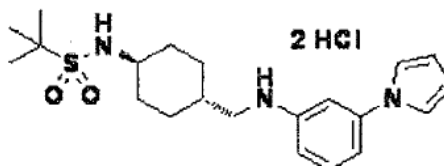


15 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,93-1,08 (m, 2 H), 1,18-1,33 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,45 (m, 1H), 1,78-1,97 (m, 4 H), 2,86-2,94 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 6,55 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,63-6,71 (m, 2H), 6,73 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,06 (s, 1H), 7,15 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,60 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,31 (s, 1H).

Compuesto li-31

20

[Fórmula 193]

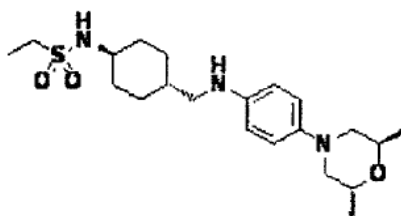


25 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,93-1,08 (m, 2 H), 1,13-1,28 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,43 (m, 1H), 1,76-1,97 (m, 4 H), 2,83-3,18 (m, 3H), 5,79 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 6,44 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 6,58-6,67 (m, 2H), 6,73 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,10 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,21 (s, 2H). Punto de fusión: 205 a 206°C.

Compuesto li-32

30

[Fórmula 194]

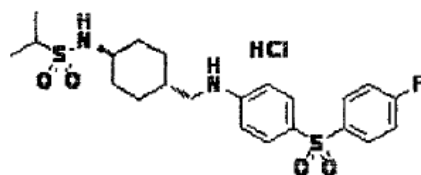


35 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,90-1,05 (m, 2 H), 1,05-1,28 (m, 11H), 1,41 (m, 1H), 1,75-1,92 (m, 4 H), 2,11 (t, 2H, J = 10,0 Hz), 2,73-2,82 (m, 2H), 2,91-3,08 (m, 3H), 3,24 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 3,62-3,72 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 6,47 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 6,72 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 7,6 Hz). Punto de fusión: 165 a 166°C.

Compuesto li-33

40

[Fórmula 195]

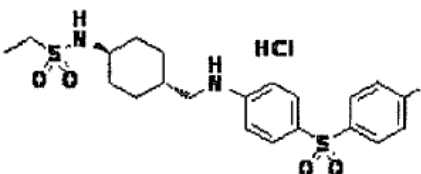


- 5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,91-1,06 (m, 2H), 1,15-1,26 (m, 8H), 1,33-1,48 (m, 1H), 1,71-1,93 (m, 4H), 2,88 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 2,93-3,15 (m, 2H), 5,70 (brs, 2H), 6,63 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 6,93-6,96 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,57 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,88-7,93 (m, 2H).

Compuesto li-34

10

[Fórmula 196]

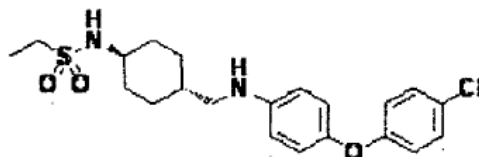


- 15 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98-1,02 (m, 2H), 1,16-1,18 (m, 5H), 1,42 (s, 1H), 1,75-1,91 (m, 4H), 2,88 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 2,96 (q, 3H, J = 7,3 Hz), 6,63 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,57 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,89-7,92 (m, 2H).

Compuesto li-35

20

[Fórmula 197]

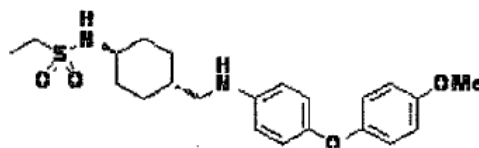


- 25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,52 (m, 5H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,75-1,96 (m, 4H), 2,50-3,10 (m, 3H), 2,62 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 5,55-5,70 (m, 1H), 6,57 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,80-7,04 (m, 4H), 7,01 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 8,7 Hz).

Compuesto li-36

30

[Fórmula 198]



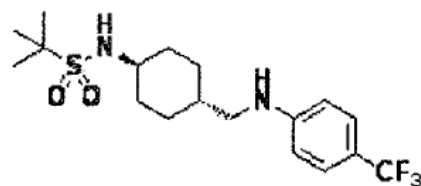
- 35 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,50 (m, 5H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,75-1,95 (m, 4H), 2,70-3,10 (m, 3H), 2,97 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,70 (s, 3H), 5,40-5,50 (m, 1H), 6,53 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,74 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,78-6,90 (m, 4H), 6,99 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

Compuesto li-37

40



[Fórmula 199]

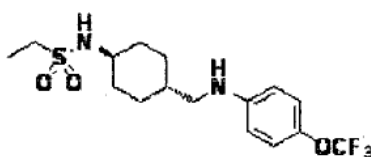


5 RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,02-1,32 (m, 4 H), 139 (s, 9H), 1,58 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 2H), 3,02 (d, 2H,  $J = 6,6$  Hz), 3,25 (m, 1H), 3,67 (d, 1H,  $J = 9,3$  Hz), 6,67(d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 7,41 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz) Masa: 393[M+H].

Compuesto li-38

10

[Fórmula 200]

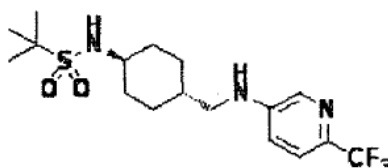


15 RMN- $H^1$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 0,93-1,07 (m, 2H), 1,17-1,26 (m, 2H), 1,19 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 1,43 (s, 1H), 1,77-1,85 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 2H), 2,82 (t, 1H,  $J = 5,8$  Hz), 2,98 (m, 1H), 2,97 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 5,87 (m, 1H), 6,56 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 6,98 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,02 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz).

Compuesto li-39

20

[Fórmula 201]

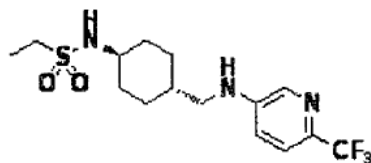


25 RMN- $H^1$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 0,98-1,10 (m, 2H), 1,19-1,35 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,46 (s, 1H), 1,73-1,98 (m, 4H), 2,93 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 6,60-6,69 (m, 2H), 6,75 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 6,97 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,49 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 8,05 (s, 1H).

Compuesto li-40

30

[Fórmula 202]

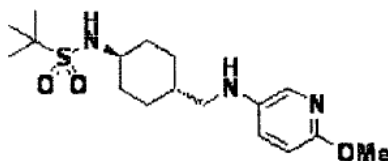


35 RMN- $H^1$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,09 (m, 2H), 1,26-1,29 (m, 2H), 1,19 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 1,45 (s, 1H), 1,76-1,94 (m, 4H), 1,76 (s, 2H), 2,93 (t, 2H,  $J = 5,8$  Hz), 2,97 (q, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 6,66 (s, 1H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,49 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz), 8,04 (s, 1H).

Compuesto li-41

40

[Fórmula 203]

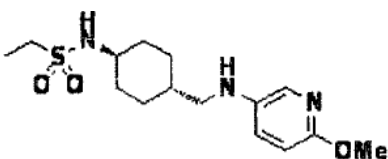


- 5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,91-1,05 (m, 2H), 1,17-1,33 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,35-1,48 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,76-2,82 (m, 1H), 2,96-3,08 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 5,21-5,30 (m, 1H), 6,57 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 2,3 Hz).

Compuesto li-42

10

[Fórmula 204]

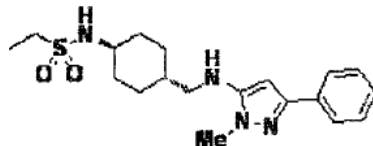


- 15 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98-1,01 (m, 2H), 1,18-1,28 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,42 (s, 1H), 1,76-1,85 (m, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,97 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,02 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 5,26 (m, 1H), 6,58 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,44 (br s, 1H).

Compuesto li-43

20

[Fórmula 205]

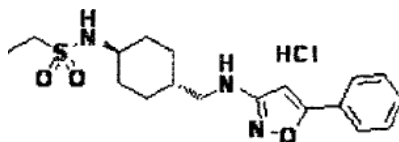


- 25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98-1,06 (m, 2H), 1,16-1,25 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,51 (m, 1H), 1,83-1,91 (m, 4H), 2,85 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,97 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,04 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 5,46 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 5,76 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,32 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 7,5 Hz).

Compuesto li-44

30

[Fórmula 206]

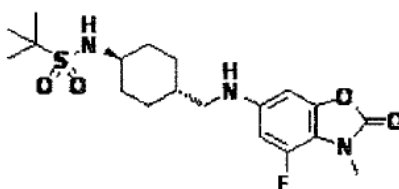


- 35 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,05 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,24 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,76-1,91 (m, 4H), 2,91 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 2,97 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 6,35 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,73-7,76 (m, 2H).

Compuesto li-45

40

[Fórmula 207]

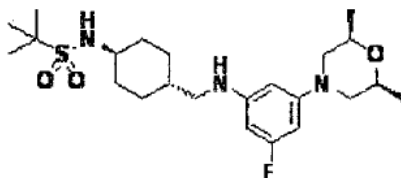


RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,08 (m, 2H), 1,15-1,22 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,37-1,51 (m, 2H), 1,81 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 1,91 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,76-2,86 (m, 2H), 2,97-3,08 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 5,82-5,91 (m, 1H), 6,26 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 6,39 (s, 1H), 6,73 (brs, 1H). Punto de fusión: 215 a 216°C.

5

Compuesto li-46

[Fórmula 208]



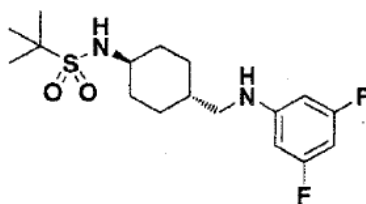
10

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,02-1,32 (m, 4H), 1,24 (d, 6H, J = 6,0 Hz); 1,39 (s, 9H), 1,54 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 2H), 2,39 (t, 2H, J = 10,5 Hz), 2,94 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 3,24 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,61 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,72-4,00 (m, 2H), 5,83-5,94 (m, 1H), 5,96-6,10 (m, 2H).

15

Compuesto li-47

[Fórmula 209]



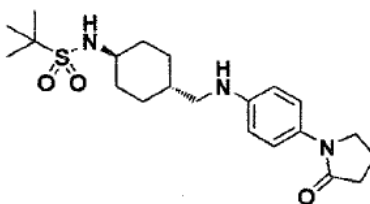
20

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,91-1,07 (m, 2H), 1,16-1,34 (m, 11H), 1,40 (m, 1H), 1,79 (d, 2H, J = 12,5 Hz), 1,90 (d, 2H, J = 11,9 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,01 (m, 1H), 6,12-6,18 (m, 3H), 6,30 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,7 Hz).

25

Compuesto li-48

[Fórmula 210]



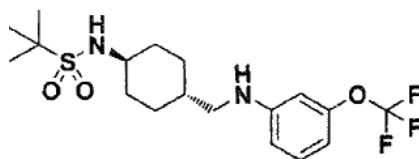
30

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,00-1,28 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,56 (m, 1H), 1,91 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,08-2,21 (m, 4H), 2,58 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,97 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,23 (m, 1H), 3,70 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 3,80 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 6,66 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,36 (d, 2H, J = 8,7 Hz).

35

Compuesto li-49

[Fórmula 211]



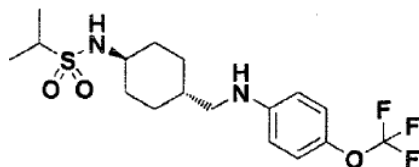
40

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,06 (m, 2H), 1,17-1,33 (m, 11H), 1,41 (m, 1H), 1,80 (d, 2H, J = 12,9 Hz), 1,90 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,01 (m, 1H), 6,07 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 6,34-6,43 (m, 2H), 6,51 (dd, 1H, J1 = 8,2 Hz, J2 = 1,8 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,11 (t, 1H, 8,2 Hz).

## Compuesto li-50

5

[Fórmula 212]



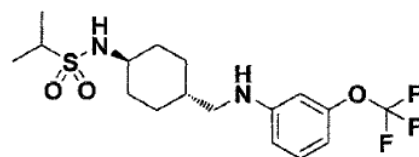
10

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,08 (m, 2H), 1,14-1,31 (m, 8H), 1,43 (m, 1H), 1,76-1,94 (m, 4H), 2,82 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,95-3,16 (m, 2H), 5,90 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 6,56 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,03 (d, 2H, J = 8,6 Hz).

## Compuesto li-51

15

[Fórmula 213]



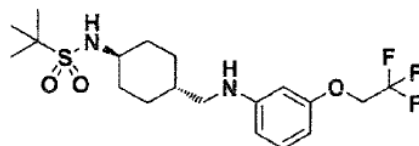
20

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,08 (m, 2H), 1,13-1,31 (m, 8H), 1,42 (m, 1H), 1,76-1,94 (m, 4H), 2,83 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,95-3,16 (m, 2H), 6,07 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 6,36-6,46 (m, 2H), 6,53 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,1 Hz, J<sub>2</sub> = 1,9 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,1 Hz).

## Compuesto li-52

25

[Fórmula 214]



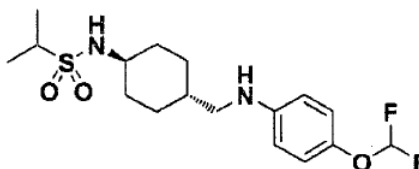
30

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,91-1,10 (m, 2H), 1,19-1,37 (m, 11H), 1,45 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 4H), 2,84 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,04 (m, 1H), 4,64 (q, 2H, J = 9,0 Hz), 5,73 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 6,13-6,21 (m, 2H), 6,26 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,99 (t, 1H, 8,0 Hz).

## Compuesto li-53

35

[Fórmula 215]

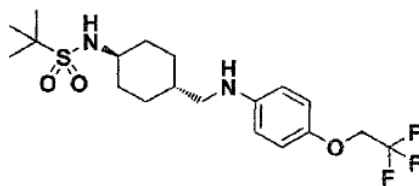


40

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,06 (m, 2H), 1,13-1,30 (m, 8H), 1,42 (m, 1H), 1,75-1,93 (m, 4H), 2,80 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,93-3,16 (m, 2H), 5,66 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 6,53 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 6,89 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,92 (t, 1H, J<sub>H-F</sub> = 75 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,0 Hz).

## Compuesto li-54

[Fórmula 216]

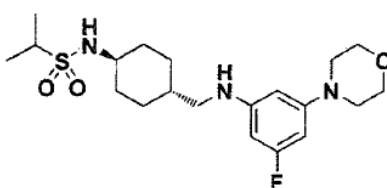


5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,88-1,05 (m, 2H), 1,14-1,32 (m, 11H), 1,41 (m, 1H), 1,75-1,94 (m, 4H), 2,77 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,01 (m, 1H), 4,54 (q, 2H, J = 9,0 Hz), 5,33 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 6,49 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 8,8 Hz).

Compuesto li-55

10

[Fórmula 217]

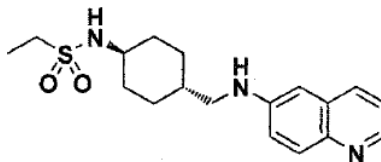


15 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,06 (m, 2H), 1,14-1,31 (m, 8H), 1,40 (m, 1H), 1,74-1,93 (m, 4H), 2,79 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,94-3,15 (m, 6H), 3,69 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 5,70-5,94 (m, 4H), 6,94 (d, 1H, J = 8,0 Hz).

Compuesto li-56

20

[Fórmula 218]

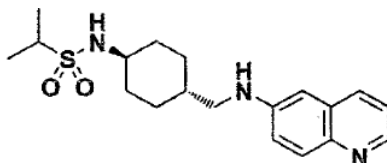


25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98-1,14 (m, 2H), 1,15-1,32 (m, 5H), 1,54 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 4H), 2,89-3,10 (m, 5H), 6,17 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,21 (dd, 1H, J1 = 9,1 Hz, J2 = 2,5 Hz), 7,27 (dd, 1H, J1 = 8,2 Hz, J2 = 4,4 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,45 (dd, 1H, J1 = 4,3 Hz, J2 = 1,5 Hz).

Compuesto li-57

30

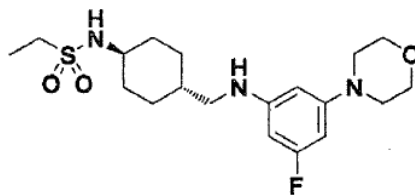
[Fórmula 219]



35 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,97-1,14 (m, 2H), 1,17-1,34 (m, 8H), 1,54 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 4H), 2,94 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,99-3,18 (m, 2H), 6,17 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,21 (dd, 1H, J1 = 9,1 Hz, J2 = 2,5 Hz), 7,27 (dd, 1H, J1 = 8,2 Hz, J2 = 4,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,45 (dd, 1H, J1 = 4,3 Hz, J2 = 1,5 Hz).

40 Compuesto li-58

[Fórmula 220]

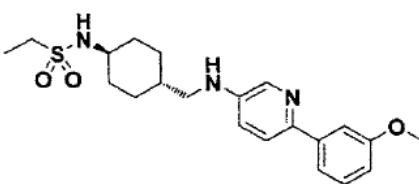


5 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,07 (m, 2H), 1,12-1,29 (m, 5H), 1,40 (m, 1H), 1,74-1,93 (m, 4H), 2,80 (t, 2H,  $J = 5,9$  Hz), 2,92-3,07 (m, 7H), 3,69 (t, 4H,  $J = 4,8$  Hz), 5,69-5,95 (m, 4H), 6,99 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz).

Compuesto li-59

10

[Fórmula 221]

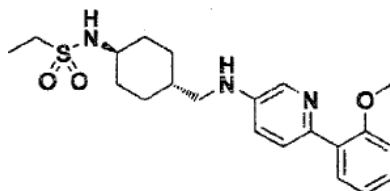


15 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,94-1,11 (m, 2H), 1,14-1,30 (m, 5H), 1,47 (m, 1H), 1,78-1,95 (m, 4H), 2,88-3,09 (m, 5H), 3,80 (s, 3H), 6,09 (t, 1H,  $J = 5,6$  Hz), 6,81-6,86 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H,  $J_1 = 8,8$  Hz,  $J_2 = 2,8$  Hz), 7,01 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 7,29 (t, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,66 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 8,04 (d, 1H,  $J = 2,8$  Hz).

Compuesto li-60

20

[Fórmula 222]

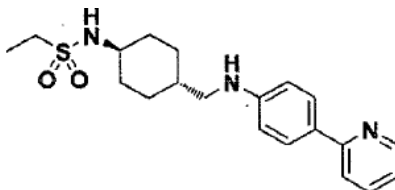


25 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,03 (m, 2H), 1,19 (t, 2H,  $J = 7,8$  Hz), 1,21 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,76-1,95 (m, 4H), 2,90 (t, 2H,  $J = 5,8$  Hz), 2,97 (q, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 3,03 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,95 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,98 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 6,98 (dd, 1H,  $J = 7,8, 7,8$  Hz), 7,06 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz), 7,26 (dd, 1H,  $J = 7,8, 7,8$  Hz), 7,61 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz), 7,69 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 8,03 (s, 1H).

Compuesto li-61

30

[Fórmula 223]

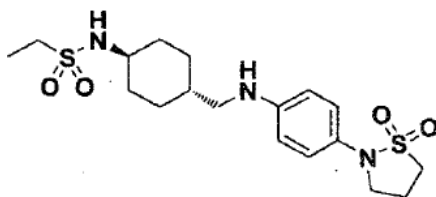


35 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,09 (m, 2H), 1,18-1,29 (m, 2H), 1,19 (t, 3H,  $J = 7,6$  Hz), 1,47 (m, 1H), 1,87 (m, 5H), 2,90 (t, 2H,  $J = 6,3$  Hz), 2,97 (q, 2H,  $J = 7,6$  Hz), 3,02 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 6,63 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz), 6,98 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 7,14 (m, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,83 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz), 8,52 (d, 1H,  $J = 4,0$  Hz).

Compuesto li-62

40

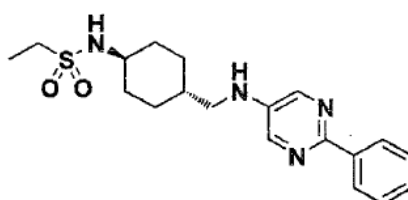
[Fórmula 224]



- 5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.98-1.01 (m, 2H), 1.20 (s, 9H), 1.20-1.37 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.76-1.96 (m, 4H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.36 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.57 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 5.66 (m, 1H), 6.54 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.73 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 8.0 Hz).

10 Compuesto li-63

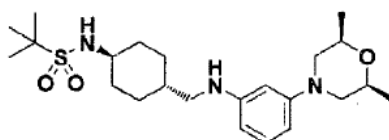
[Fórmula 225]



- 15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.96-1.14 (m, 2H), 1.14-1.32 (m, 2H), 1.19 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.50 (m, 1H), 1.76-1.96 (m, 4H), 2.91-3.10 (m, 3H), 2.97 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.28 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.32-7.46 (m, 3H), 8.20 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.22 (s, 2H).

20 Compuesto li-64

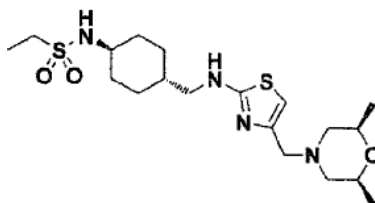
[Fórmula 226]



- 25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.03-1.15 (m, 2H), 1.18-1.29 (m, 2H), 1.24 (d, 6H, J = 6.3 Hz), 1.52 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.40 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.95 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.23 (m, 1H), 3.40 (d, 2H, J = 11.4 Hz), 3.75-3.85 (m, 2H), 3.86 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 6.14 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.15 (s, 1H), 6.29 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.5 Hz).

30 Compuesto li-65

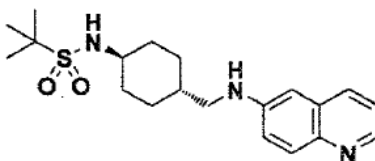
[Fórmula 227]



- 35 RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08-1.16 (m, 2H), 1.14 (d, 6H, J = 6.8 Hz), 1.21-1.30 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.78 (t, 2H, J = 10.6 Hz), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.78 (d, 2H, J = 10.6 Hz), 3.06 (s, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 4.02 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 5.37 (s, 1H), 6.30 (s, 1H).

40 Compuesto li-66

[Fórmula 228]

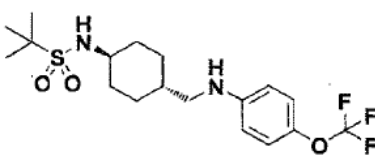


5 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,01-1,12 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,54 (m, 1H), 1,82-1,99 (m, 4H), 2,91-2,98 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,78 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,20 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,54 (s, 1H).

Compuesto li-67

10

[Fórmula 229]

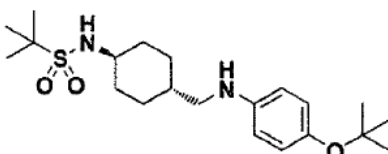


15 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,06 (m, 2H), 1,20-1,32 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H), 2,78-2,86 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 6,56 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

Compuesto li-68

20

[Fórmula 230]

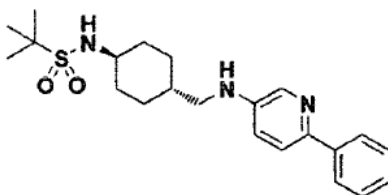


25 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,05 (m, 2H), 1,19 (s, 9H), 1,20-1,32 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,80-1,96 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 3,04 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 6,44 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

Compuesto li-69

30

[Fórmula 231]



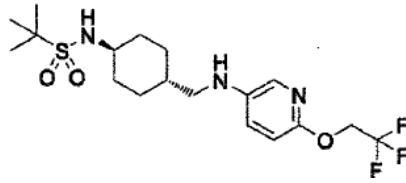
35 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,95- 1,10 (m, 2H), 1,20-1,32 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,47 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,88-2,95 (m, 2H), 3,02 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 6,77 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,26 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,46 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,04 (s, 1H).

Compuesto li-70

40



[Fórmula 232]

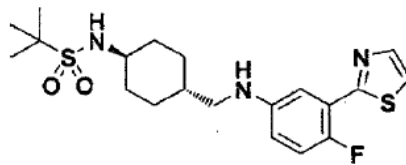


5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,93-1,05 (m, 2H), 1,10-1,32 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,78-2,83 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 4,80 (q, 2H, J = 9,2 Hz), 5,48 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 6,69-6,76 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

Compuesto li-71

10

[Fórmula 233]

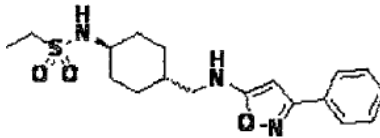


15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96-1,10 (m, 2H), 1,20-1,32 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,82-1,88 (m, 2H), 1,88-1,97 (m, 2H), 2,83-2,88 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,76 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 9,2, 8,8 Hz), 7,37 (m, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,99 (s, 1H).

Compuesto li-72

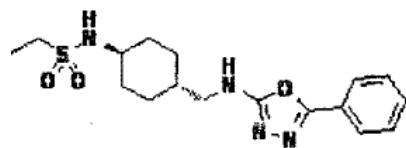
20

[Fórmula 234]



25 Compuesto li-73

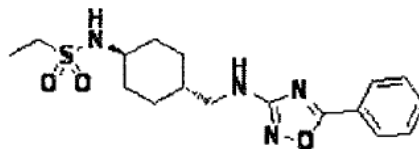
[Fórmula 235]



30

Compuesto li-74

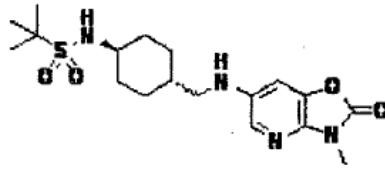
[Fórmula 236]



35

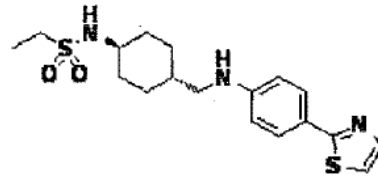
Compuesto li-75

[Fórmula 237]



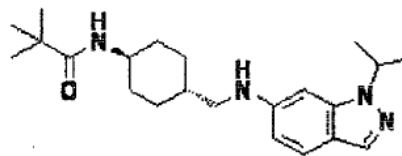
5 Compuesto li-76

[Fórmula 238]



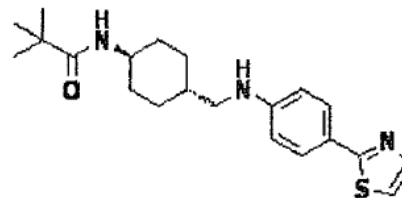
10 Compuesto li-77

[Fórmula 239]



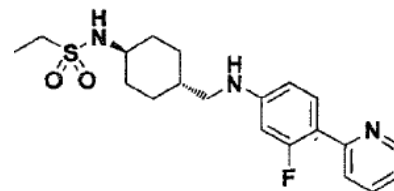
15 Compuesto li-78

[Fórmula 240]



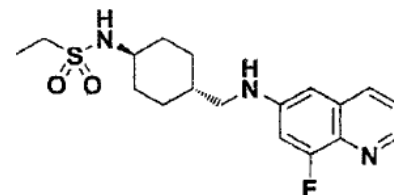
20 Compuesto li-79

[Fórmula 241]



25 Compuesto li-80

[Fórmula 242]

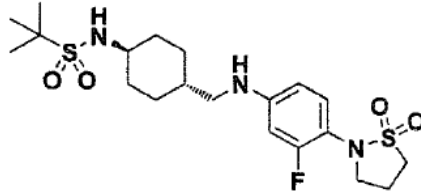


30

Compuesto li-81

5

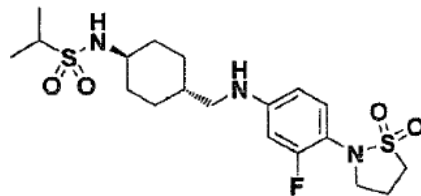
[Fórmula 243]



Compuesto li-82

10

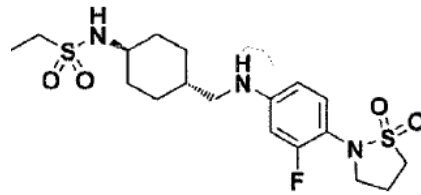
[Fórmula 244]



Compuesto li-83

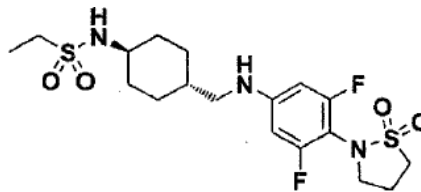
15

[Fórmula 245]



20 Compuesto li-84

[Fórmula 246]

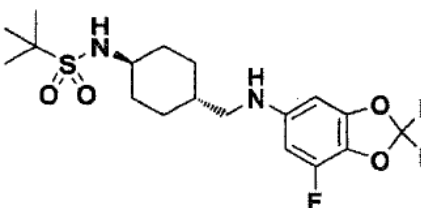


25

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,91-1,08 (m, 2H), 1,14-1,30 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,41 (m, 1H), 1,73-1,94 (m, 4H), 2,34-2,46 (m, 2H), 2,85 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,97 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,00 (m, 1H), 3,25 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,53 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 6,2 7 (d, 2H, J = 11,7 Hz), 6,52 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 7,2 Hz).

30 Compuesto li-85

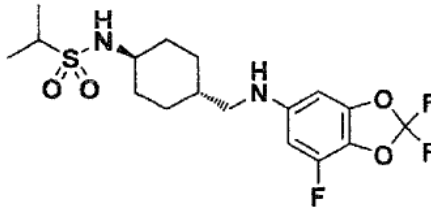
[Fórmula 247]



35

Compuesto li-86

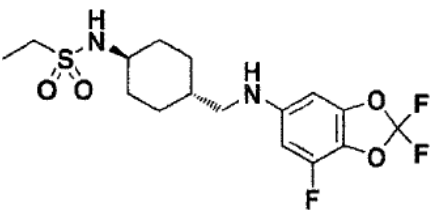
[Fórmula 248]



5

Compuesto li-87

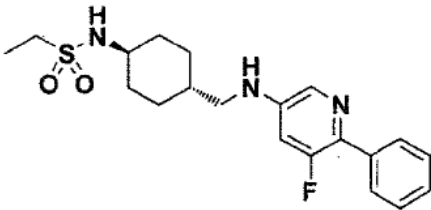
[Fórmula 249]



10

Compuesto li-88

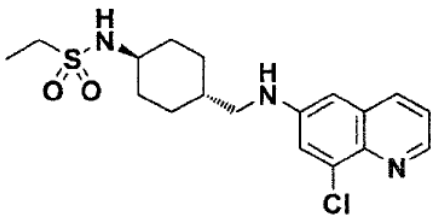
[Fórmula 250]



15

Compuesto li-89

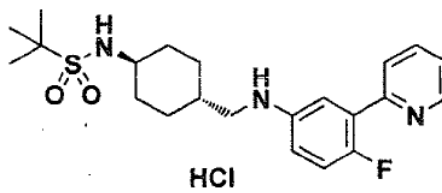
[Fórmula 251]



20

Compuesto li-90

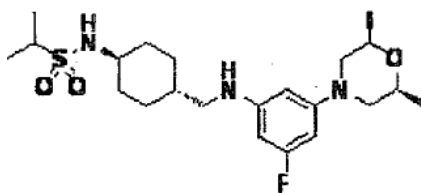
[Fórmula 252]



30

Compuesto li-91

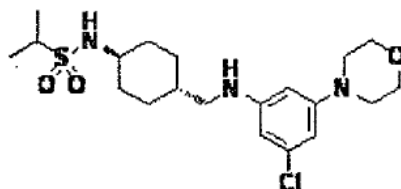
[Fórmula 253]



- 5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,05 (m, 2H), 1,13 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,18-1,30 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 1,40 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 2H), 2,19 (dd, 1H, J = 11,2, 11,2 Hz), 2,76-2,82 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,45 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 3,58-3,69 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 5,77 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,90 (s, 1H), 5,91 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 7,6 Hz).

10 Compuesto li-92

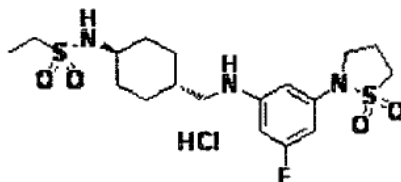
[Fórmula 254]



- 15 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,07 (m, 2H), 1,14-1,30 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,32-1,46 (m, 1H), 1,75-1,92 (m, 4H), 2,78-2,83 (m, 2H), 2,95-3,18 (m, 6H), 3,66-3,72 (m, 4H), 5,75 (brs, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 9,0 Hz).

20 Compuesto li-93

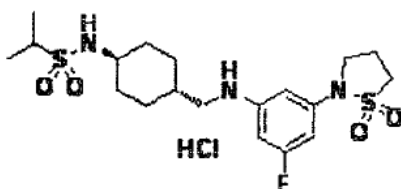
[Fórmula 255]



- 25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,08 (m, 2H), 1,13-1,27 (m, 5H), 1,42 (m, 1H), 1,74-1,93 (m, 4H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,81 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 2,97 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,00 (m, 1H), 3,49 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,66 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 5,00-5,50 (brs, 2H), 6,07-6,15 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 6,6 Hz).

30 Compuesto li-94

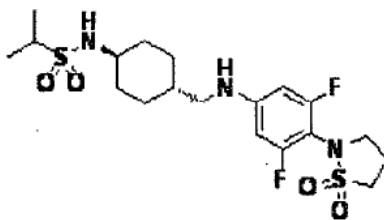
[Fórmula 256]



- 35 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,07 (m, 2H), 1,15-1,32 (m, 5H), 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,42 (m, 1H), 1,74-1,93 (m, 4H), 2,30-2,42 (m, 2H), 2,81 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 2,92-3,18 (m, 2H), 3,49 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,66 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,70-5,30 (brs, 2H), 6,05-6,16 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 8,1 Hz).

40 Compuesto li-95

[Fórmula 257]

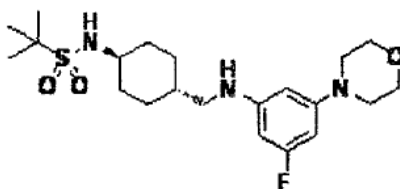


- 5 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,06 (m, 2H), 1,16-1,31 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz), 1,40 (m, 1H), 1,73-1,94 (m, 4H), 2,34-2,46 (m, 2H), 2,84 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 2,94-3,16 (m, 2H), 3,28 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 3,53 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz), 6,27 (d, 2H,  $J = 11,7$  Hz), 6,52 (t, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 6,94 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz).

Compuesto li-96

10

[Fórmula 258]

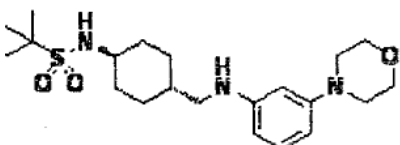


- 15 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,91-1,04 (m, 2H), 1,20-1,32 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,40 (m, 1H), 1,76-1,95 (m, 4H), 2,77-2,83 (m, 2H), 2,99-3,04 (m, 5H), 3,67-3,72 (m, 4H), 5,71 (m, 1H), 5,79 (d, 1H,  $J = 11,7$  Hz), 5,89 (s, 1H), 5,90 (m, 1H), 6,72 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz).

Compuesto li-97

20

[Fórmula 259]

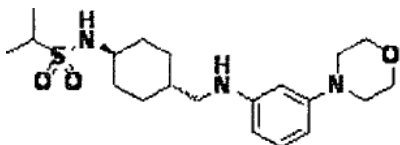


- 25 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,03 (m, 2H), 1,20-1,32 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,41 (m, 1H), 1,77-1,93 (m, 4H), 2,78-2,83 (m, 2H), 2,97-3,05 (m, 5H), 3,68-3,72 (m, 4H), 5,36 (m, 1H), 6,04 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,10 (s, 1H), 6,11 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,72 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,89 (dd, 1H,  $J = 8,0, 8,0$  Hz).

Compuesto li-98

30

[Fórmula 260]

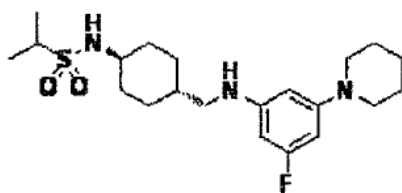


- 35 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,04 (m, 2H), 1,17-1,29 (m, 2H), 1,21 (d, 6H,  $J = 6,4$  Hz), 1,41 (m, 1H), 1,75-1,92 (m, 4H), 2,77-2,83 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 5H), 3,09 (m, 1H), 3,67-3,72 (m, 4H), 5,36 (m, 1H), 6,04 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,10 (s, 1H), 6,11 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,89 (dd, 1H,  $J = 8,0, 8,0$  Hz), 6,92 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz).

Compuesto li-99

40

[Fórmula 261]

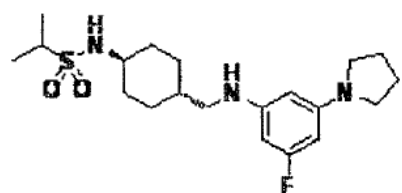


- 5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,06 (m, 2H), 1,15-1,31 (m, 2H), 1,21 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz), 1,39 (m, 1H), 1,47-1,62 (m, 6H), 1,74-1,94 (m, 4H), 2,78 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 2,93-3,16 (m, 6H), 5,64-5,76 (m, 2H), 5,83-5,92 (m, 2H), 6,94 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz).

Compuesto li-100

10

[Fórmula 262]

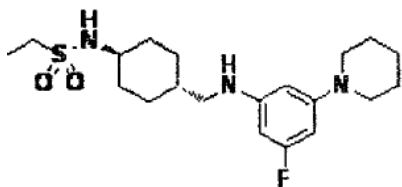


- 15 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,06 (m, 2H), 1,15-1,30 (m, 2H), 1,21 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz), 1,40 (m, 1H), 1,74-1,96 (m, 8H), 2,79 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 2,93-3,18 (m, 6H), 5,48-5,67 (m, 4H), 6,94 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz).

Compuesto li-101

20

[Fórmula 263]

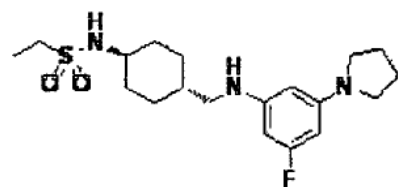


- 25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,06 (m, 2H), 1,13-1,29 (m, 2H), 1,18 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz), 1,39 (m, 1H), 1,47-1,62 (m, 6H), 1,75-1,94 (m, 4H), 2,79 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 2,97 (q, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 3,03-3,10 (m, 4H), 5,64-5,75 (m, 2H), 5,83-5,91 (m, 2H), 7,00 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz).

Compuesto li-102

30

[Fórmula 264]

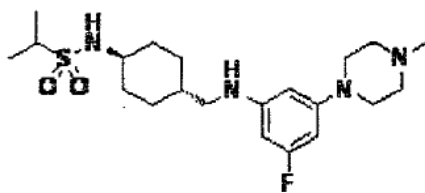


- 35 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,07 (m, 2H), 1,33-1,29 (m, 2H), 1,18 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz), 1,41 (m, 1H), 1,74-1,96 (m, 8H), 2,79 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 2,97 (q, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 3,00 (m, 1H), 3,09-3,19 (m, 4H), 5,46-5,66 (m, 4H), 6,99 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz).

Compuesto li-103

40

[Fórmula 265]

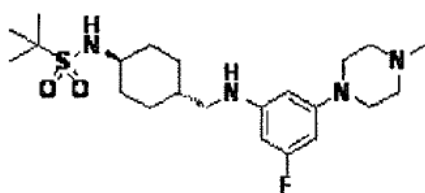


- 5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,91-1,03 (m, 2H), 1,16-1,29 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 1,40 (m, 1H), 1,75-1,92 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,35-2,43 (m, 4H), 2,75-2,82 (m, 2H), 2,88-3,13 (m, 6H), 5,67 (m, 1H), 5,76 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 5,82-5,92 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J = 8,0 Hz).

Compuesto li-104

10

[Fórmula 266]

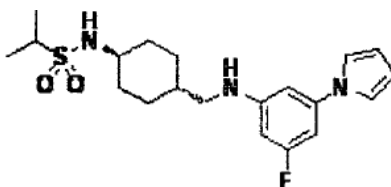


- 15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,92-1,02 (m, 2H), 1,19-1,32 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,39 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,38-2,42 (m, 4H), 2,77-2,83 (m, 5H), 2,98-3,09 (m, 5H), 5,67 (m, 1H), 5,76 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 5,88 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

Compuesto li-105

20

[Fórmula 267]

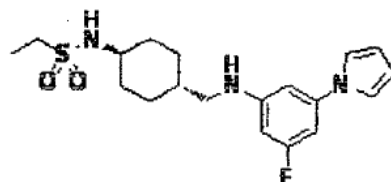


- 25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,95-1,09 (m, 2H), 1,18-1,31 (m, 2H), 1,22 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 1,44 (m, 1H), 1,78-1,93 (m, 4H), 2,87-2,92 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 6,22 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,52 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,26 (s, 2H).

Compuesto li-106

30

[Fórmula 268]



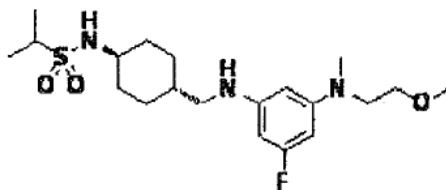
- 35 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97-1,08 (m, 2H), 1,17-1,29 (m, 5H), 1,40-1,68 (m, 3H), 1,80-1,92 (m, 2H), 2,90 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,94-3,06 (m, 3H), 6,12-6,22 (m, 4H), 6,50-6,54 (m, 2H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,26-7,27 (m, 2H).

Compuesto li-107

40



[Fórmula 269]

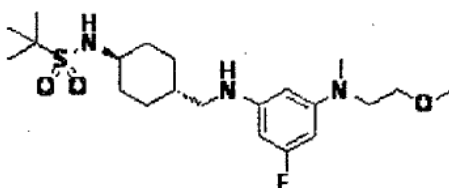


5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,91-1,03 (m, 2H), 1,16-1,29 (m, 2H), 1,21 (d, 6H,  $J = 6,4$  Hz), 1,40 (m, 1H), 1,74-1,92 (m, 4H), 2,75-2,81 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,35-3,47 (m, 4H), 5,59-5,67 (m, 4H), 6,91 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz).

Compuesto li-108

10

[Fórmula 270]

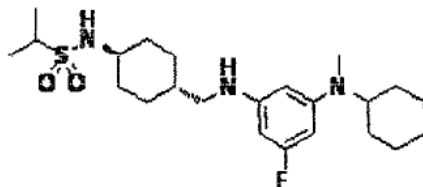


15 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,03 (m, 2H), 1,18-1,32 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,40 (m, 1H), 1,75-1,94 (m, 4H), 2,75-2,81 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,34-3,47 (m, 4H), 5,58-5,70 (m, 4H), 6,72 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz).

Compuesto li-109

20

[Fórmula 271]

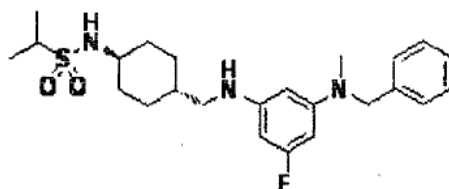


25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,51 (m, 10H), 1,21 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz), 1,56-1,67 (m, 3H), 1,71-1,93 (m, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,78 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 2,93-3,17 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 5,56-5,77 (m, 4H), 6,94 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz).

Compuesto li-110

30

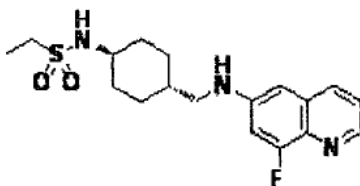
[Fórmula 272]



35 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,83-1,01 (m, 2H), 1,00-1,40 (m, 3H), 1,21 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz), 1,68-1,91 (m, 4H), 2,73 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 2,90-3,15 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 5,60-5,72 (m, 4H), 6,94 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,15-7,35 (m, 5H).

Compuesto li-111

[Fórmula 273]

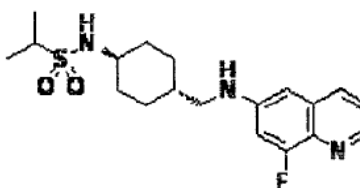


- 5 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,97-1,14 (m, 2H), 1,14-1,33 (m, 5H), 1,45-1,61 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 4H), 2,90-3,10 (m, 5H), 6,34 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H, J = 8,2, 4,1 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,48 (dd, 1H, J = 4,1, 1,4 Hz).

Compuesto li-112

10

[Fórmula 274]

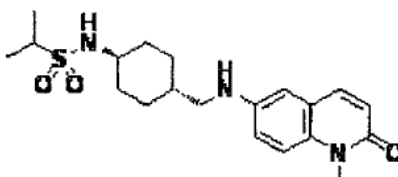


- 15 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,97-1,13 (m, 2H), 1,17-1,34 (m, 8H), 1,45-1,59 (m, 1H), 1,81-1,99 (m, 4H), 2,94 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,99-3,21 (m, 2H), 6,33 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 13,5, 2,2 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,2, 4,1 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,48 (dd, 1H, J = 4,1, 1,4 Hz).

Compuesto li-113

20

[Fórmula 275]

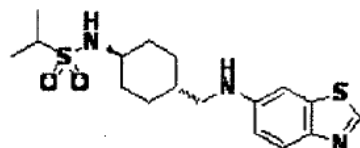


- 25 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,93-1,13 (m, 2H), 1,15-1,34 (m, 8H), 1,39-1,57 (m, 1H), 1,79-1,95 (m, 4H), 2,87 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,94-3,16 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 5,66 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,91-7,02 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 9,3 Hz).

Compuesto li-114

30

[Fórmula 276]

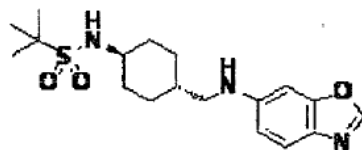


- 35 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,93-1,10 (m, 2H), 1,14-1,33 (m, 8H), 1,41-1,56 (m, 1H), 1,79-1,94 (m, 4H), 2,89 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,95-3,16 (m, 2H), 6,00 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 6,84 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,86 (s, 1H).

Compuesto li-115

40

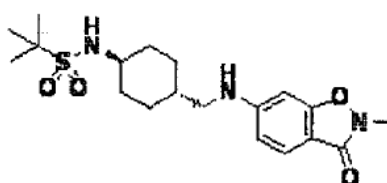
[Fórmula 277]



5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,94-1,06 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,84 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,91 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,85-2,90 (m, 2H), 2,97-3,06 (m, 1H), 5,93-5,99 (m, 1H), 6,63-6,79 (m, 3H), 7,40 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,32 (s, 1H).

10 Compuesto li-116

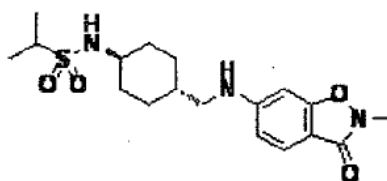
[Fórmula 278]



15 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,95-1,07 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 1,39-1,47 (m, 1H), 1,80 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,91 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,87-2,93 (m, 2H), 2,98-3,06 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 6,55 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,80 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

20 Compuesto li-117

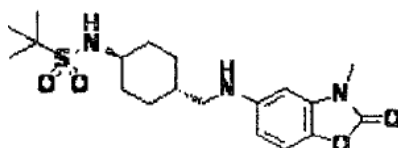
[Fórmula 279]



25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,94-1,08 (m, 4H), 1,20 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,39-1,51 (m, 1H), 1,80 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,88 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,87-2,94 (m, 2H), 2,97-3,07 (m, 1H), 3,08-3,14 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 6,55 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,82 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

30 Compuesto li-118

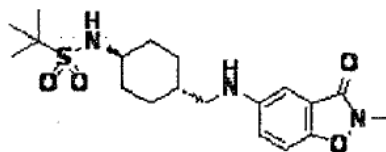
[Fórmula 280]



35 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,06 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 1,38-1,50 (m, 1H), 1,83 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,90 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,80-2,86 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 5,58-5,65 (m, 1H), 6,27 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,38 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

40 Compuesto li-119

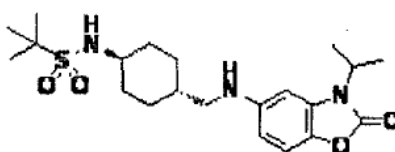
[Fórmula 281]



- 5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,94-1,06 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,84 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,90 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,81-2,89 (m, 2H), 2,96-3,07 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 5,79-5,84 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

10 Compuesto li-120

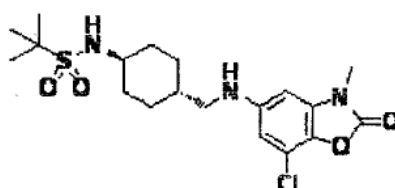
[Fórmula 282]



- 15 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,93-1,10 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 1,37-1,40 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,83 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,91 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,79-2,96 (m, 2H), 2,97-3,07 (m, 1H), 4,33-4,46 (m, 1H), 5,50-5,59 (m, 1H), 6,25 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,57 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

20 Compuesto li-121

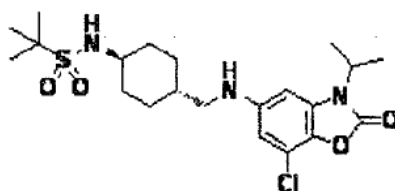
[Fórmula 283]



- 25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,06 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 1,36-1,49 (m, 1H), 1,82 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,90 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,80-2,87 (m, 2H), 2,95-3,97 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 5,85-5,92 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

30 Compuesto li-122

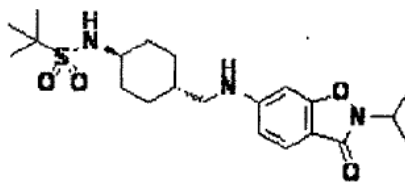
[Fórmula 284]



- 35 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,08 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 1,38-1,41 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,82 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 1,90 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 2,83-2,88 (m, 2H), 2,98-3,06 (m, 1H), 4,33-4,47 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,32 (s, 1H).

40 Compuesto li-123

[Fórmula 285]

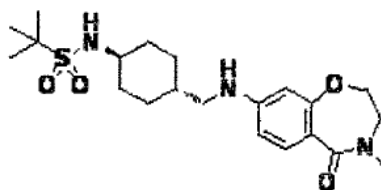


- 5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,93-1,06 (m, 4H), 1,22 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,81 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,90 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,87-2,93 (m, 2H), 2,96-3,07 (m, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,54 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,86 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

Compuesto li-124

10

[Fórmula 286]

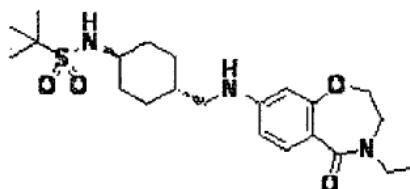


- 15 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,05 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 1,36-1,51 (m, 1H), 1,79 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,90 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,80-2,86 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,02-3,05 (m, 1H), 3,49 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 4,26 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 6,02 (s, 1H), 6,20 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 6,31 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

Compuesto li-125

20

[Fórmula 287]

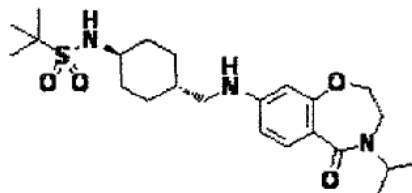


- 25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,02 (m, 4H), 1,08 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,25 (s, 9H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,79 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 1,90 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,80-2,86 (m, 2H), 2,96-3,05 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 4H), 4,20-4,26 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,31 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

Compuesto li-126

30

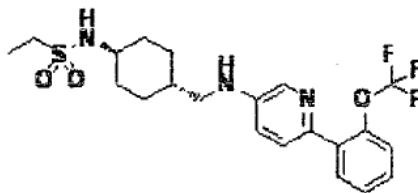
[Fórmula 288]



- 35 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,02 (m, 4H), 1,09 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,43-1,55 (m, 1H), 1,80 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,91 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,84 (m, 2H), 2,97-3,08 (m, 1H), 3,37 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 4,71-4,80 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,19 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

40 Compuesto li-127

[Fórmula 289]

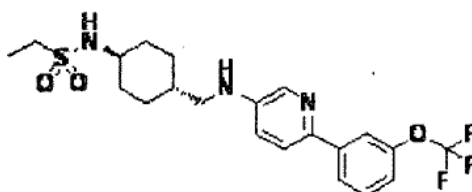


5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,94-1,12 (m, 2H), 1,14-1,39 (m, 5H), 1,34-1,56 (m, 1H), 1,70-1,97 (m, 4H), 2,87-3,10 (m, 5H), 6,17 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 6,94-7,06 (m, 2H), 7,35-7,47 (m, 4H), 7,75-7,80 (m, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,0 Hz).

Compuesto li-128

10

[Fórmula 290]

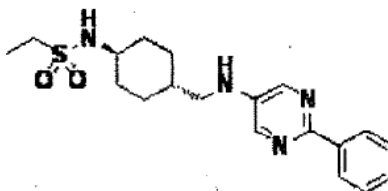


15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96-1,12 (m, 2H), 1,14-1,31 (m, 5H), 1,31-1,55 (m, 1H), 1,70-1,96 (m, 4H), 2,89-3,09 (m, 5H), 6,24 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 6,94-7,05 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,52 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,88-7,97 (m, 2H), 8,07 (d, 1H, J = 2,5 Hz).

Compuesto li-129

20

[Fórmula 291]

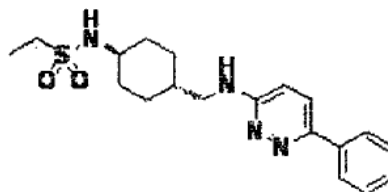


25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98-1,12 (m, 2H), 1,18-1,30 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,48 (m, 1H), 1,79-1,95 (m, 4H), 2,92-3,09 (m, 3H), 2,97 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 6,27 (m, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 8,18-8,25 (m, 2H), 8,23 (s, 2H).

Compuesto li-130

30

[Fórmula 292]

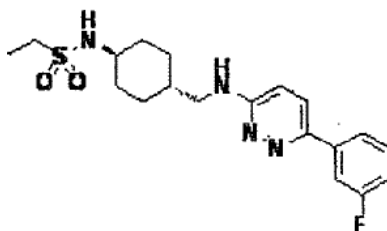


35 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96-1,12 (m, 2H), 1,15-1,30 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,45-1,64 (m, 1H), 1,78-1,96 (m, 4H), 2,97 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,95-3,15 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,96 (d, 2H, J = 9,0 Hz).

Compuesto li-131

40

[Fórmula 293]

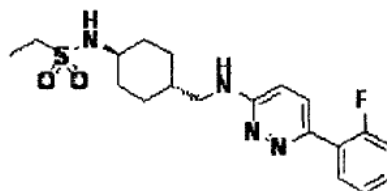


- 5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96-1,12 (m, 2H), 1,15-1,30 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,48-1,62 (m, 1H), 1,78-1,96 (m, 4H), 2,98 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,94-3,10 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,10 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 7,22 (td, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz), 7,47-7,56 (m, 1H), 7,77-7,88 (m, 3H).

Compuesto li-132

10

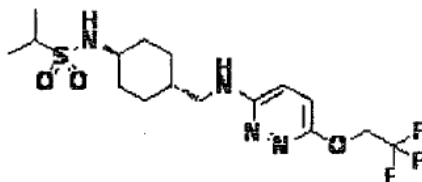
[Fórmula 294]



- 15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96-1,13 (m, 2H), 1,15-1,32 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,48-1,65 (m, 1H), 1,78-1,96 (m, 4H), 2,98 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,94-3,12 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 1H), 7,57 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz), 7,86 (td, 1H, J = 7,5, 3,0 Hz).

20 Compuesto li-133

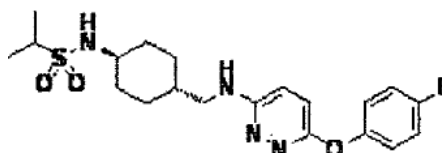
[Fórmula 295]



- 25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,92-1,08 (m, 2H), 1,15-1,30 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,42-1,58 (m, 1H), 1,72-1,94 (m, 4H), 2,95-3,20 (m, 4H), 4,89-4,98 (m, 2H), 6,65 (brs, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,91-6,98 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 9,0 Hz).

30 Compuesto li-134

[Fórmula 296]

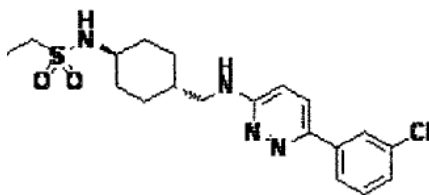


- 35 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,90-1,08 (m, 2H), 1,15-1,30 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,42-1,58 (m, 1H), 1,72-1,94 (m, 4H), 2,92-3,20 (m, 4H), 6,74 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,94 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,97 (s, 1H), 7,08-7,24 (m, 5H).

Compuesto li-135

40

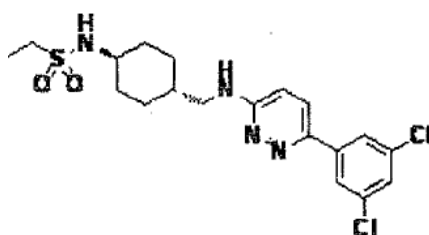
[Fórmula 297]



- 5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,95-1,10(m, 2H), 1,12-1,30 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,48-1,60 (m, 1H), 1,76-1,94 (m, 4H), 2,92-3,10 (m, 1H), 2,97 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,18-3,30 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,02 (brs, 1H), 7,11 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 7,42-7,56 (m, 2H), 7,85 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,03 (s, 1H).

10 Compuesto li-136

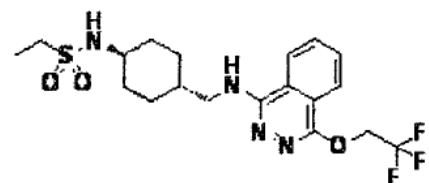
[Fórmula 298]



- 15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98-1,12 (m, 2H), 1,13-1,30 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,48-1,62 (m, 1H), 1,78-1,96 (m, 4H), 2,92-3,12(m, 1H), 2,97 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,22-3,32 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,02 (s, 2H).

20 Compuesto li-137

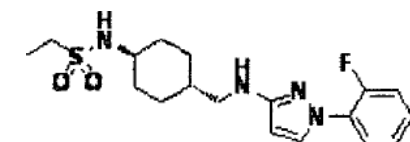
[Fórmula 299]



- 25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,95-1,12 (m, 2H), 1,13-1,30 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,65-1,95 (m, 5H), 2,93-3,12 (m, 1H), 2,97 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,25-3,40 (m, 2H), 5,07-5,16 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,92-8,03 (m, 3H), 8,33 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

30 Compuesto li-138

[Fórmula 300]

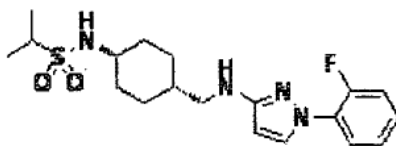


- 35 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,91-1,26 (m, 4H), 1,19 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,36-1,43 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 4H), 2,90-3,07 (m, 3H), 2,96 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 5,69 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 5,8 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,16-7,39 (m, 3H), 7,73-7,79 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H).

40 Compuesto li-139



[Fórmula 301]

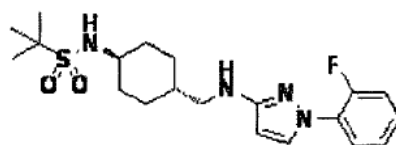


- 5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,06 (m, 4H), 1,20 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,40-1,52 (m, 1H), 1,81 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,88 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,90-2,98 (m, 2H), 2,99-3,13 (m, 2H), 5,68 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 5,81 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,16-7,40 (m, 3H), 7,76 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,87 (s, 1H).

Compuesto li-140

10

[Fórmula 302]

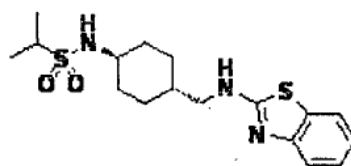


- 15 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,06 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 1,40-1,49 (m, 1H), 1,82 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,91 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,01-3,06 (m, 1H), 5,67 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 5,81 (s, 1H), 6,74 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,14-7,40 (m, 3H), 7,76 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,87 (s, 1H).

Compuesto li-141

20

[Fórmula 303]

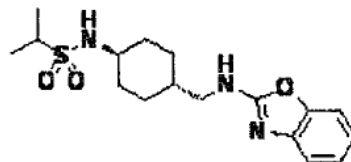


- 25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,97-1,06 (m, 2H), 1,18-1,27 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,45-1,59 (m, 1H), 1,76-1,81 (m, 2H), 1,87-1,91 (m, 2H), 2,97-3,09 (m, 1H), 3,10-3,13 (m, 1H), 3,17-3,22 (m, 2H), 6,94-7,02 (m, 2H), 6,98 (td, 1H, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 7,8, 0,6 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 7,8, 0,6 Hz), 8,00-8,05 (m, 1H).

Compuesto li-142

30

[Fórmula 304]

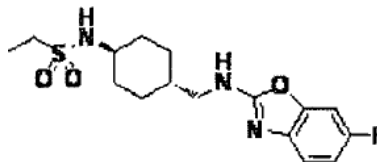


- 35 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,04 (m, 2H), 1,18-1,28 (m, 2H), 1,20 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,43-1,59 (m, 1H), 1,74-1,79 (m, 2H), 1,85-1,90 (m, 2H), 2,92-3,07 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 3H), 6,92-6,99 (m, 2H), 7,10 (td, 1H, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 7,8, 0,6 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 7,8, 0,6 Hz), 7,89-7,97 (m, 1H).

Compuesto li-143

40

[Fórmula 305]

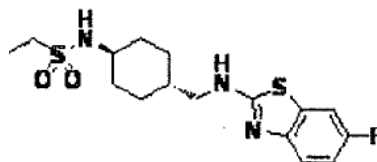


RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,97-1,07 (m, 2H), 1,17-1,23 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,42-1,57 (m, 1H), 1,73-1,78 (m, 2H), 1,86-1,90 (m, 2H), 2,93-3,02 (m, 1H), 2,97 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,11 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 6,91-7,02 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H, J = 8,4, 4,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 9,3, 2,4 Hz), 8,00 (t, 1H, J = 6,0 Hz).

5

Compuesto li-144

[Fórmula 306]



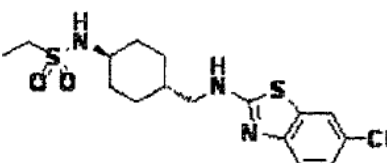
10

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,97-1,08 (m, 2H), 1,16-1,24 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,42-1,59 (m, 1H), 1,74-1,80 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 2,92-3,03 (m, 1H), 2,97 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,18 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H, J = 9,0, 4,8 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 8,7, 2,7 Hz), 8,00 (t, 1H, J = 5,4 Hz).

15

Compuesto li-145

[Fórmula 307]



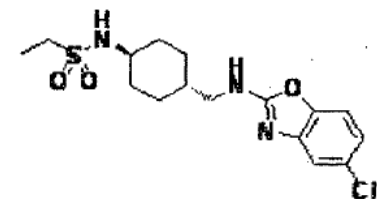
20

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,97-1,09 (m, 2H), 1,17-1,23 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,43-1,59 (m, 1H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 2,95-3,06 (m, 1H), 2,97 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,19 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H, J = 8,7, 0,6 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 2,1, 0,9 Hz), 8,11-8,18 (m, 1H).

25

Compuesto li-146

[Fórmula 308]



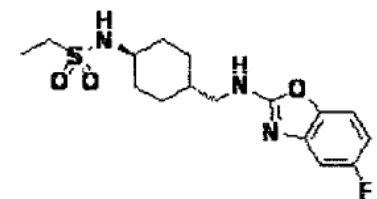
30

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98-1,06 (m, 2H), 1,15-1,21 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,42-1,58 (m, 1H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,82-1,96 (m, 2H), 2,93-3,00 (m, 3H), 3,13-3,19 (m, 2H), 6,98-7,02 (m, 2H), 7,26-7,27 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 8,18-8,21 (m, 1H).

35

Compuesto li-147

[Fórmula 309]



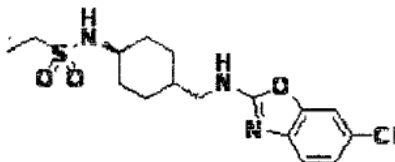
40

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98-1,04 (m, 2H), 1,16-1,23 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,43-1,59 (m, 1H), 1,73-1,78 (m, 2H), 1,86-1,89 (m, 2H), 2,93-3,00 (m, 3H), 3,11-3,15 (m, 2H), 6,72-6,79 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H).

## Compuesto li-148

5

[Fórmula 310]

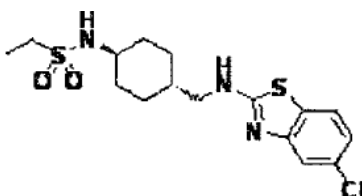


10 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,94-1,06 (m, 2H), 1,15-1,26 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,45-1,58 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 2,96 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,96-3,05 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,13 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,1 (t, 1H, J = 6,0 Hz).

## Compuesto li-149

15

[Fórmula 311]

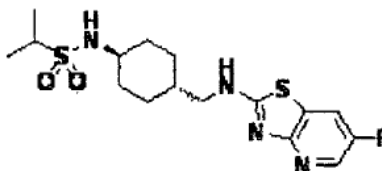


20 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,08 (m, 2H), 1,12-1,24 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,43-1,59 (m, 1H), 1,74-1,80 (m, 2H), 1,86-1,91 (m, 2H), 2,93-3,01 (m, 3H), 3,17-3,22 (m, 2H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H), 8,22-8,26 (m, 1H).

## Compuesto li-150

25

[Fórmula 312]

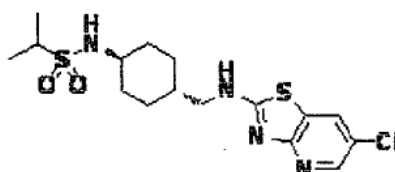


30 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98-1,08 (m, 2H), 1,15-1,29 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,44-1,60 (m, 1H), 1,74-1,80 (m, 2H), 1,86-1,91 (m, 2H), 2,95-3,17 (m, 2H), 3,21-3,27 (m, 2H), 6,95-6,98 (m, 1H), 8,10 (dd, 1H, J = 8,4, 2,7 Hz), 8,19 (dd, 1H, J = 3,0, 1,5 Hz), 8,44-8,47 (m, 1H).

## Compuesto li-151

35

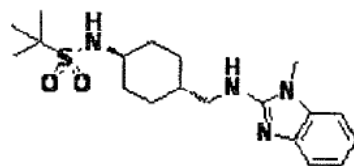
[Fórmula 313]



40 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,99-1,04 (m, 2H), 1,15-1,23 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,3 Hz), 1,43-1,59 (m, 1H), 1,73-1,81 (m, 2H), 1,85-1,91 (m, 2H), 2,97-3,18 (m, 2H), 3,21-3,29 (m, 2H), 6,95-6,98 (m, 1H), 8,20-8,23 (m, 2H), 8,58-8,61 (m, 1H).

## Compuesto li-152

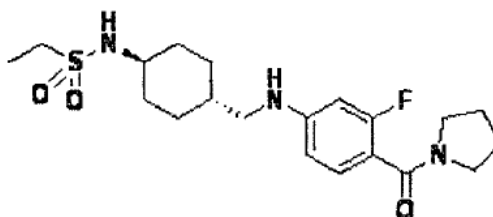
[Fórmula 314]



- 5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,04 (m, 2H), 1,15-1,26 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,56-1,62 (m, 1H), 1,78-1,83 (m, 2H), 1,87-1,93 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,17 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,48 (s, 3H), 6,47 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,89-6,96 (m, 2H), 7,11-7,19 (m, 2H).

10 Compuesto li-153

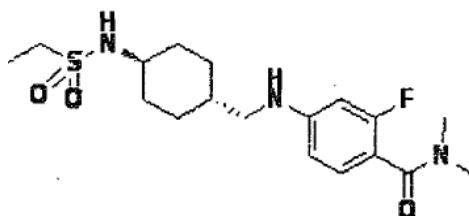
[Fórmula 315]



- 15 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,9-5-1,04 (m, 2H), 1,13-1,30 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,41 (m, 1H), 1,71-1,94 (m, 4H), 2,80-2,89 (m, 2H), 2,92-3,10 (m, 2H), 2,97 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,21-3,30 (m, 2H), 6,25-6,35 (m, 2H), 6,39 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 8,4, 8,4 Hz).

20 Compuesto li-154

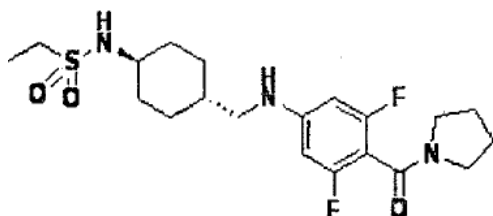
[Fórmula 316]



- 25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,91-1,09 (m, 2H), 1,16-1,28 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,42 (m, 1H), 1,74-1,95 (m, 4H), 2,80-3,16 (m, 9H), 2,97 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 6,24-6,36 (m, 2H), 6,30 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

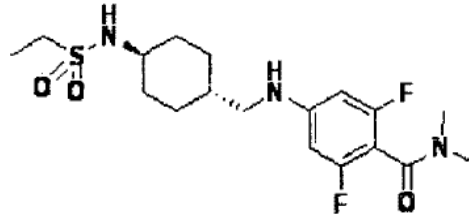
30 Compuesto li-155

[Fórmula 317]



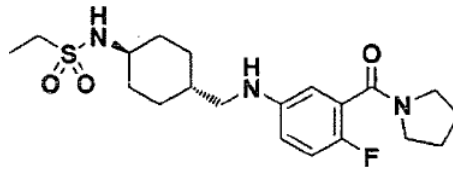
35 Compuesto li-156

[Fórmula 318]



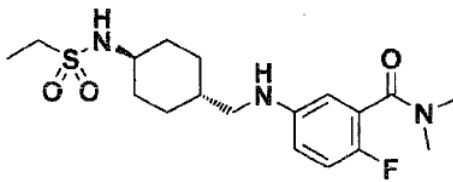
5 Compuesto li-157

[Fórmula 319]



10 Compuesto li-158

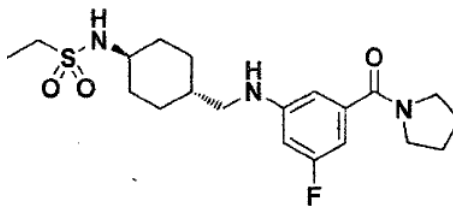
[Fórmula 320]



15  
 20 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,91-1,07 (m, 2H), 1,10-1,30 (m, 5H), 1,41 (m, 1H), 1,76-1,94 (m, 4H), 2,74-2,83 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,90-3,08 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 5,68 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H, J = 8,4, 8,4 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

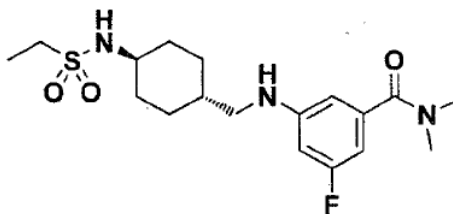
25 Compuesto li-159

[Fórmula 321]



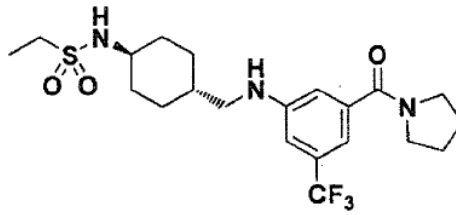
30 Compuesto li-160

[Fórmula 322]



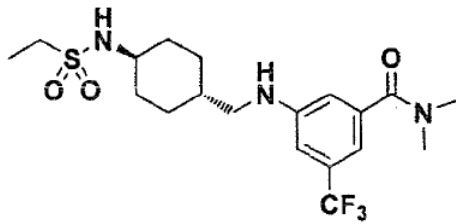
35 Compuesto li-161

[Fórmula 323]



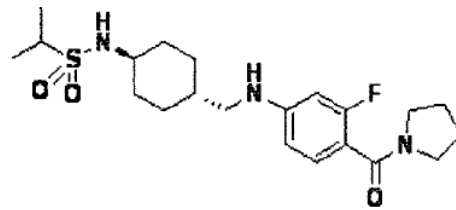
5 Compuesto li-162

[Fórmula 324]



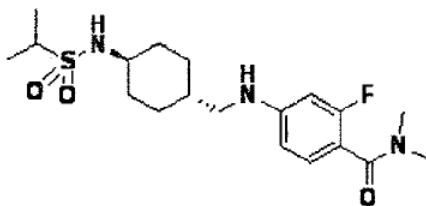
10 Compuesto li-163

[Fórmula 325]



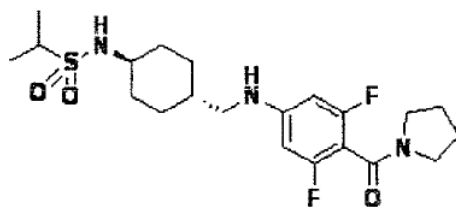
15 Compuesto li-164

[Fórmula 326]



20 Compuesto li-165

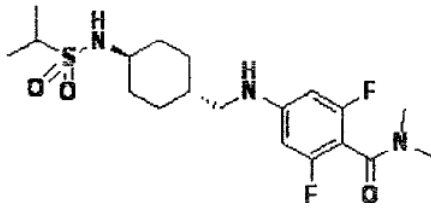
[Fórmula 327]



25 Compuesto li-166

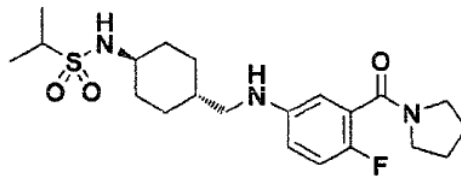
30

[Fórmula 328]



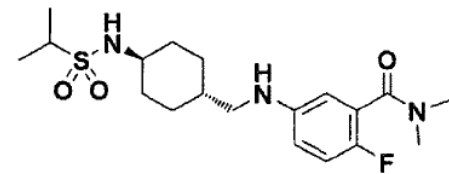
5 Compuesto li-167

[Fórmula 329]



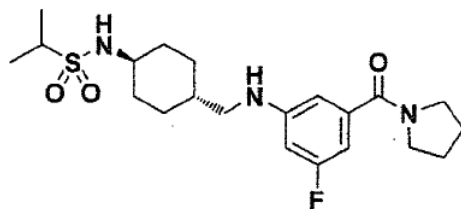
10 Compuesto li-168

[Fórmula 330]



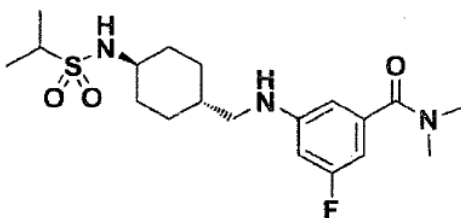
15 Compuesto li-169

[Fórmula 331]



20 Compuesto li-170

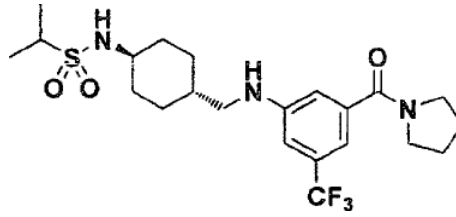
[Fórmula 332]



25 Compuesto li-171

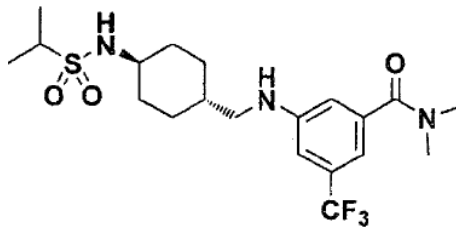
30

[Fórmula 333]



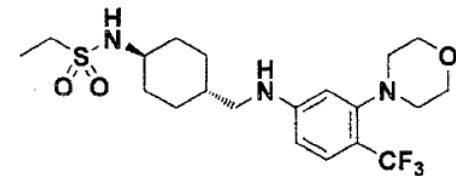
5 Compuesto li-172

[Fórmula 334]



10 Compuesto li-173

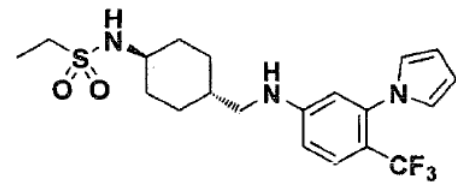
[Fórmula 335]



15  
 20 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,95-1,08 (m, 2H), 1,15-1,28 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,43 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 2,88 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,97 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,00 (m, 1H), 3,64-3,70 (m, 4H), 6,33 (m, 1H), 6,37 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,56 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

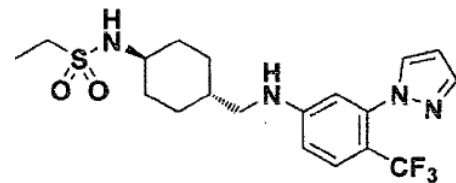
25 Compuesto li-174

[Fórmula 336]



30 Compuesto li-175

[Fórmula 337]

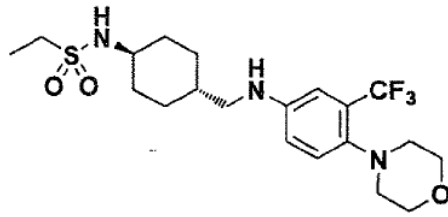


35 Compuesto li-176

35

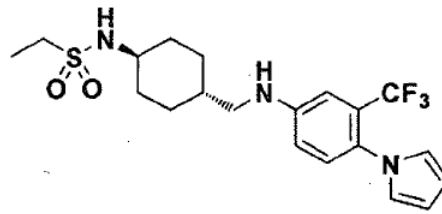


[Fórmula 338]



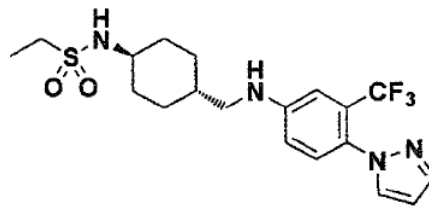
5 Compuesto li-177

[Fórmula 339]



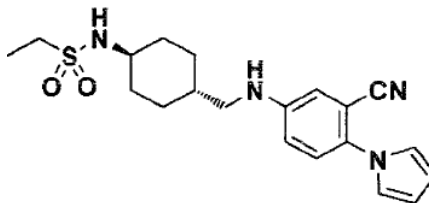
10 Compuesto li-178

[Fórmula 340]



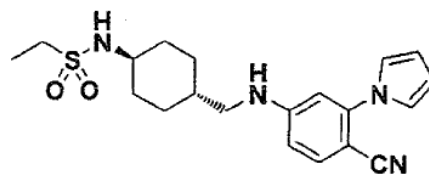
15 Compuesto li-179

[Fórmula 341]



20 Compuesto li-180

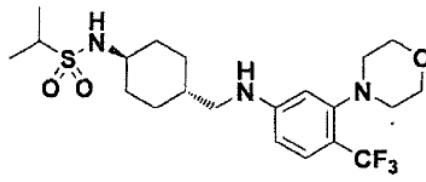
[Fórmula 342]



25 Compuesto li-181

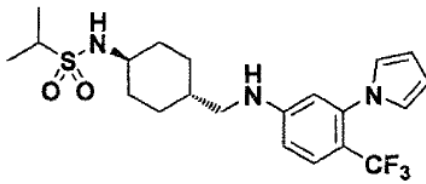
30

[Fórmula 343]



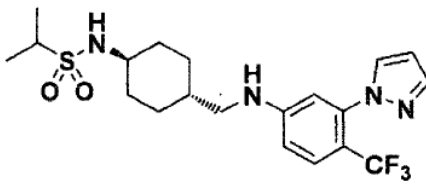
5 Compuesto li-182

[Fórmula 344]



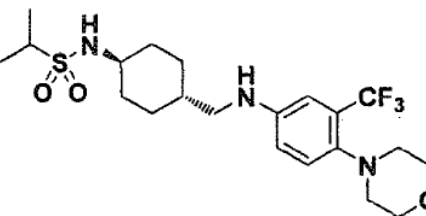
10 Compuesto li-183

[Fórmula 345]



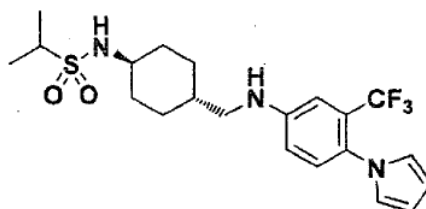
15 Compuesto li-184

[Fórmula 346]



20 Compuesto li-185

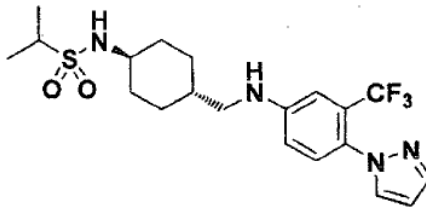
[Fórmula 347]



25 Compuesto li-186

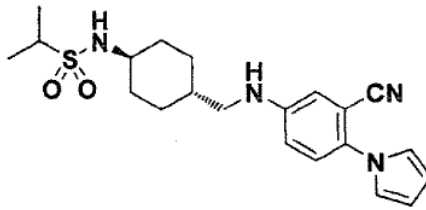
30

Fórmula 348]



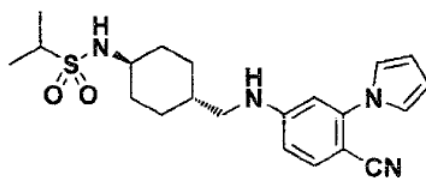
5 Compuesto li-187

[Fórmula 349]



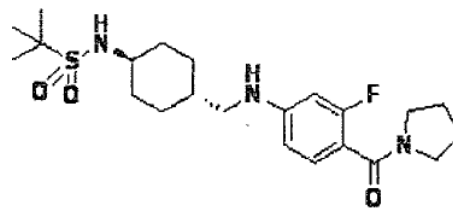
10 Compuesto li-188

[Fórmula 350]



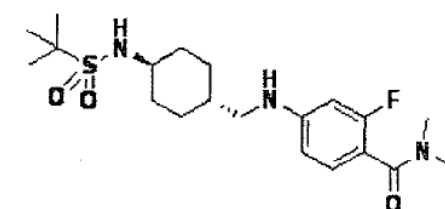
15 Compuesto li-189

[Fórmula 351]



20 Compuesto li-190

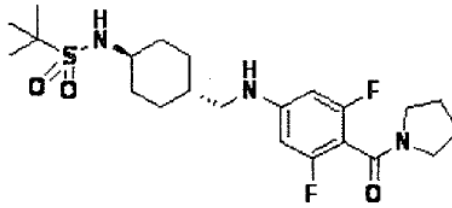
[Fórmula 352]



25 Compuesto li-191

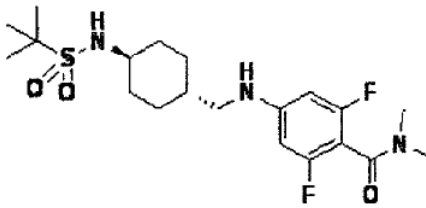
30

[Fórmula 353]



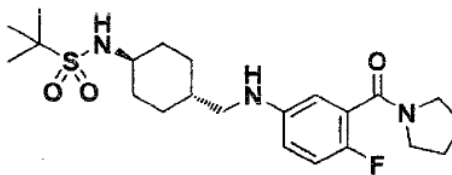
5 Compuesto li-192

[Fórmula 354]



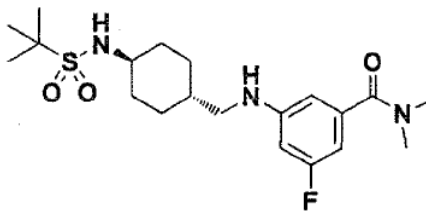
10 Compuesto li-193

[Fórmula 355]



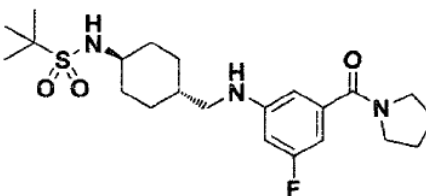
15 Compuesto li-194

[Fórmula 356]



20 Compuesto li-195

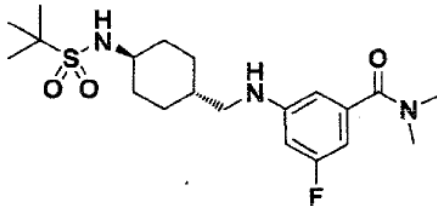
[Fórmula 357]



25 Compuesto li-196

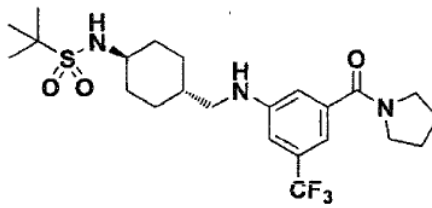
30

[Fórmula 358]



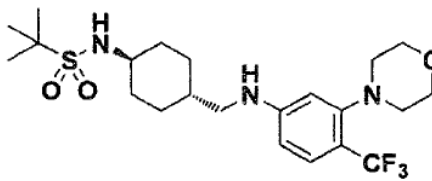
5 Compuesto li-197

[Fórmula 359]



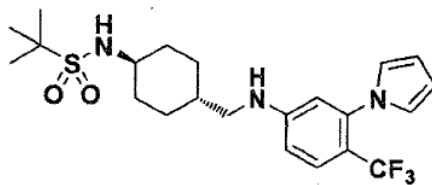
10 Compuesto li-198

[Fórmula 360]



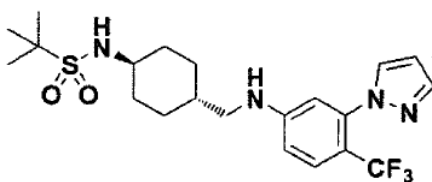
15 Compuesto li-199

[Fórmula 361]



20 Compuesto li-200

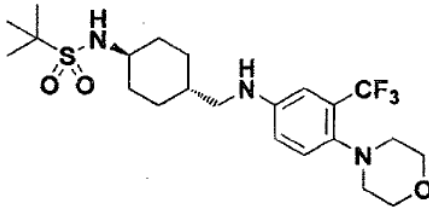
[Fórmula 362]



25 Compuesto li-201

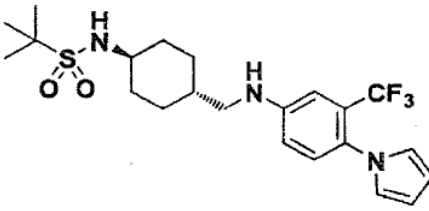
30

[Fórmula 363]



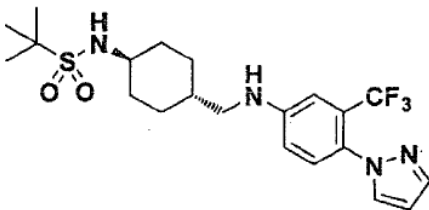
5 Compuesto li-202

[Fórmula 364]



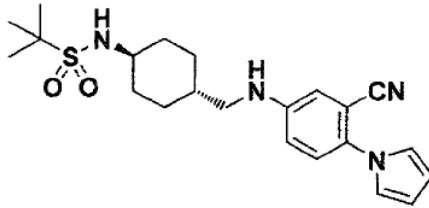
10 Compuesto li-203

[Fórmula 365]



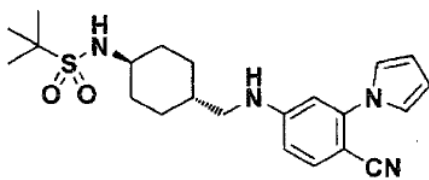
15 Compuesto li-204

[Fórmula 366]



20 Compuesto li-205

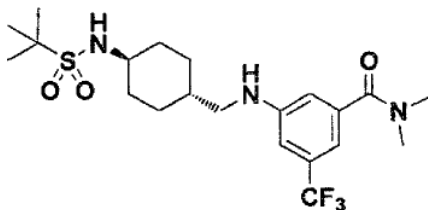
[Fórmula 367]



25 Compuesto li-206

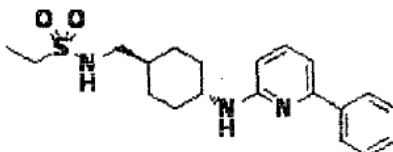
30

[Fórmula 368]



5 Compuesto Ij-2

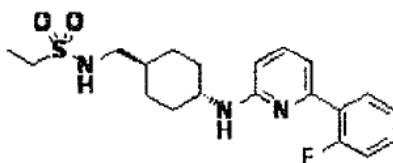
[Fórmula 369]



10 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.98-1.24 (m, 4H), 1.19 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz), 1.40 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 2.80 (t, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 2.86 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 3.64-3.82 (m, 1H), 6.40 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.01 (d, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 7.32-7.50 (m, 4H), 7.99 (d, 2H,  $J = 6.9$  Hz).

15 Compuesto Ij-3

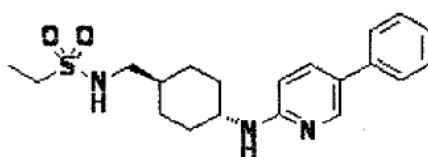
[Fórmula 370]



20 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.96-1.26 (m, 4H), 1.18 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz), 1.40 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 2.78 (t, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 2.98 (q, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 3.60-3.78 (m, 1H), 6.40-6.50 (m, 2H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 7.22-7.35 (m, 2H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.88-7.96 (m, 1H).

25 Compuesto Ij-4

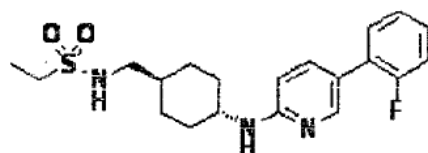
[Fórmula 371]



30 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.92-1.24 (m, 4H), 1.19 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.38 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.78 (t, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 2.98 (q, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 3.60-3.78 (m, 1H), 6.50 (t, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 6.53 (s, 1H), 7.00 (t, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 7.25 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 7.34-7.45 (m, 2H), 7.55 (d, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 7.67 (dd 1H,  $J = 8.7, 2.7$  Hz), 8.29 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz).

35 Compuesto Ij-5

[Fórmula 372]



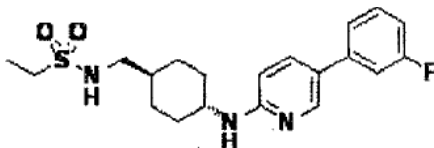
40

## ES 2 445 445 T3

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,24 (m, 4H), 1,19 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,38 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 2H), 2,78 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 2,98 (q, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 3,60-3,78 (m, 1H), 6,52 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 6,60 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,01 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz), 7,20-7,36 (m, 3H), 7,46 (t, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 7,55 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 8,15 (s, 1H).

5 Compuesto lj-6

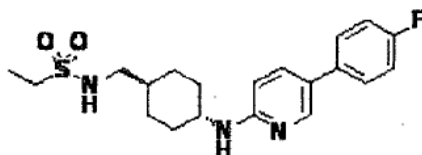
[Fórmula 373]



10 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,24 (m, 4H), 1,19 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,40 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 2H), 2,78 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 2,98 (q, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 3,60-3,78 (m, 1H), 6,51 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 6,60 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 7,01 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz), 7,02-7,12 (m, 1H), 7,36-7,48 (m, 3H), 7,71 (dd, 1H,  $J = 8,7, 2,1$  Hz), 8,33 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz).

15 Compuesto lj-7

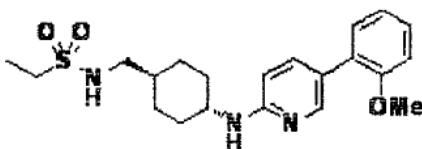
[Fórmula 374]



20 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,24 (m, 4H), 1,19 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,40 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 2H), 2,78 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 2,98 (q, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 3,60-3,78 (m, 1H), 6,50 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 6,99 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,16-7,26 (m, 2H), 7,52-7,68 (m, 3H), 8,25 (s, 1H).

25 Compuesto lj-8

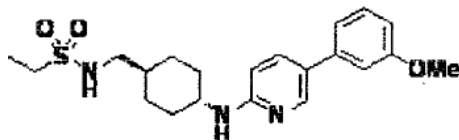
[Fórmula 375]



30 RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,15-1,26 (m, 4H), 1,40 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz), 1,55-1,58 (m, 1H), 1,93 (d, 2H,  $J = 9,7$  Hz), 2,23 (d, 2H,  $J = 9,7$  Hz), 3,01-3,11 (m, 4H), 3,56-3,61 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,34 (t, 1H,  $J = 6,1$  Hz), 4,83-4,86 (m, 1H), 6,46 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz), 6,99 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 7,05 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 7,29 (s, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H,  $J = 8,7, 2,4$  Hz), 8,25 (s, 1H).

35 Compuesto lj-9

[Fórmula 376]

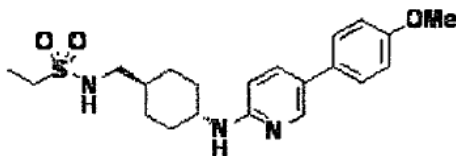


40 RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,16-1,24 (m, 4H), 1,40 (t, 3H,  $J = 6,2$  Hz), 1,55-1,59 (m, 1H), 1,94 (d, 2H,  $J = 11,8$  Hz), 2,23 (d, 2H,  $J = 11,8$  Hz), 3,03-3,09 (m, 4H), 3,58-3,62 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,29 (t, 1H,  $J = 6,4$  Hz), 4,85-4,89 (m, 1H), 6,49 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 6,88 (dd, 1H,  $J = 8,7, 2,2$  Hz), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,10 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 7,36 (t, 1H,  $J = 7,9$  Hz), 7,70 (dd, 1H,  $J = 8,7, 2,2$  Hz), 8,32 (s, 1H).

45 Compuesto lj-10



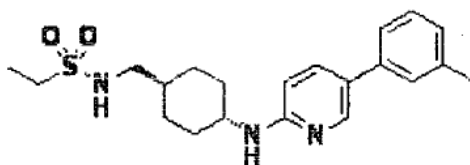
[Fórmula 377]



- 5 RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,19-1,30 (m, 4H), 1,41 (t, 3H,  $J = 6,3$  Hz), 1,56-1,59 (m, 1H), 1,94 (d, 2H,  $J = 11,1$  Hz), 2,23 (d, 2H,  $J = 11,1$  Hz), 3,01-3,11 (m, 4H), 3,57-3,61 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,27 (t, 1H,  $J = 6,4$  Hz), 4,98 (s, 1H), 6,50 (dd, 1H,  $J = 8,7, 2,2$  Hz), 6,99 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz), 7,43 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 7,68 (dd, 1H,  $J = 8,7, 2,2$  Hz), 8,25 (s, 1H).

10 Compuesto Ij-11

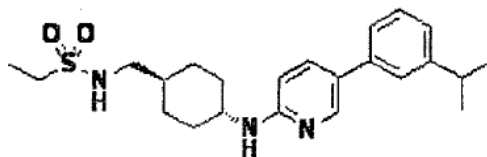
[Fórmula 378]



- 15 RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,93-1,08 (m, 2H), 1,09-1,25 (m, 5H), 1,39 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 2H), 1,95-2,07 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,78 (t, 2H,  $J = 6,2$  Hz), 2,98 (q, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 3,65 (m, 1H), 6,45-6,53 (m, 2H), 7,01 (t, 1H,  $J = 5,6$  Hz), 7,07 (d, 1H,  $J = 7,1$  Hz), 7,23-7,38 (m, 3H), 7,64 (dd, 1H,  $J_1 = 8,8$  Hz,  $J_2 = 2,5$  Hz), 8,26 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz).

20 Compuesto Ij-12

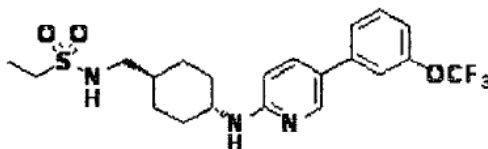
[Fórmula 379]



- 25 RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,93-1,08 (m, 2H), 1,09-1,27 (m, 11H), 1,39 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 2H), 2,78 (t, 2H,  $J = 6,2$  Hz), 2,84-3,03 (m, 3H), 3,66 (m, 1H), 6,45-6,54 (m, 2H), 7,01 (t, 1H,  $J = 5,8$  Hz), 7,13 (d, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 7,27-7,41 (m, 3H), 7,66 (dd, 1H,  $J_1 = 8,8$  Hz,  $J_2 = 2,5$  Hz), 8,27 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz).

30 Compuesto Ij-13

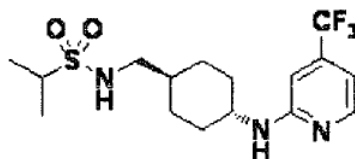
[Fórmula 380]



- 35 RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,09 (m, 2H), 1,09-1,25 (m, 5H), 1,39 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 2H), 1,95-2,06 (m, 2H), 2,78 (t, 2H,  $J = 6,2$  Hz), 2,98 (q, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 3,68 (m, 1H), 6,52 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 6,66 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,02 (t, 1H,  $J = 5,5$  Hz), 7,23 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,62 (d, 1H,  $J_1 = 8,5$  Hz), 7,72 (dd, 1H,  $J_1 = 8,8$  Hz,  $J_2 = 2,5$  Hz), 8,35 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz).

40 Compuesto Ij-14

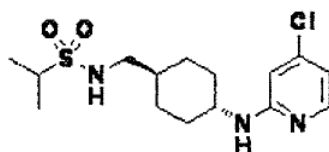
[Fórmula 381]



- 5 RMN- $^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,22 (m, 4H), 1,22 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 1,39 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,95-2,03 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,60-3,75 (m, 1H), 6,65 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 6,70 (s, 1H), 6,88-6,98 (m, 2H), 8,16 (d, 1H, J = 5,2 Hz).

10 Compuesto lj-15

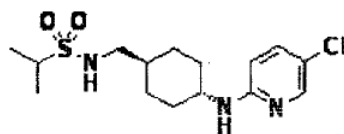
[Fórmula 382]



- 15 RMN- $^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,02-1,28 (m, 4H), 1,38 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,52 (m, 1H), 1,85-1,94 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 2H), 3,01 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,38-3,54 (m, 1H), 4,22 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 4,58 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,34 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,53 (dd, 1H, J = 5,4, 1,8 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 5,4 Hz).

20 Compuesto lj-16

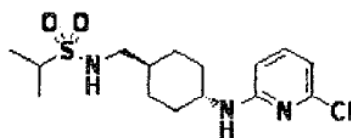
[Fórmula 383]



- 25 RMN- $^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,03-1,28 (m, 4H), 1,37 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,52 (m, 1H), 1,84-1,93 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 2H), 3,01 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,09-3,24 (m, 1H), 3,40-3,54 (m, 1H), 4,26 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 4,44 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,29 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 2,7 Hz).

30 Compuesto lj-17

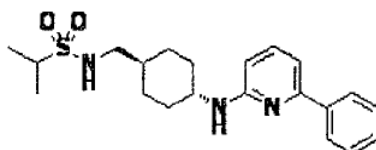
[Fórmula 384]



- 35 RMN- $^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,22 (m, 4H), 1,21 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 1,36 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 2H), 2,80 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,45-3,56 (m, 1H), 6,36 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,43 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,94 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,6 Hz).

40 Compuesto lj-18

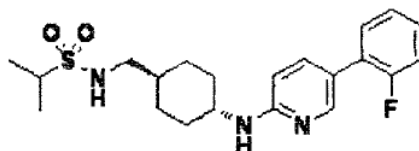
[Fórmula 385]



RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98-1,24 (m, 4H), 1,22 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,40 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,14 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,64-3,82 (m, 1H), 6,40 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 4H), 7,99 (d, 2H, J = 7,2 Hz).

## 5 Compuesto lj-19

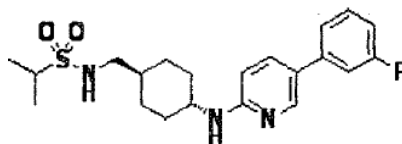
[Fórmula 386]



10 RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22-1,38 (m, 4H), 1,38 (d, 6H, J = 8,0 Hz), 1,54 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,18-2,26 (m, 2H), 3,03 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,52-3,64 (m, 1H), 4,16 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 4,82-4,92 (m, 1H), 6,46 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,23-7,33 (m, 1H), 7,37 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,24 (s, 1H).

## 15 Compuesto lj-20

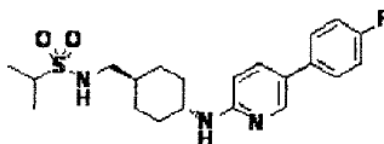
[Fórmula 387]



20 RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22-1,38 (m, 4H), 1,39 (d, 6H, J = 8,0 Hz), 1,54 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,18-2,26 (m, 2H), 3,03 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,52-3,64 (m, 1H), 4,16 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 4,78-4,88 (m, 1H), 6,46 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,29 (s, 1H).

## 25 Compuesto lj-21

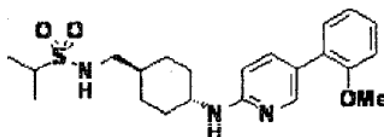
[Fórmula 388]



30 RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,10-1,30 (m, 4H), 1,38 (d, 6H, J = 8,0 Hz), 1,54 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,18-2,26 (m, 2H), 3,03 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,13-3,22 (m, 1H), 3,52-3,64 (m, 1H), 4,15 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 4,78-4,88 (m, 1H), 6,46 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,07-7,14 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,23 (s, 1H).

## 35 Compuesto lj-22

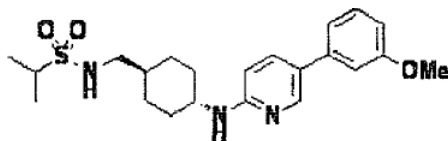
[Fórmula 389]



40 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,95-1,25 (m, 4H), 1,22 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,25-1,50 (br, 1H), 1,81 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,00 (d, 2H, J = 10,5 Hz), 2,81 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,05-3,22 (m, 1H), 3,58-3,80 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 6,49 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,50-6,70 (br, 1H), 6,95-7,10 (m, 3H), 7,20-7,32 (m, 2H), 7,51 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,05 (br, 1H). ESI (positivo) 418,3 [M+H] $^+$ .

## 45 Compuesto lj-23

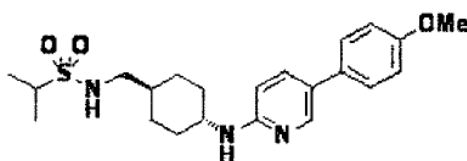
[Fórmula 390]



5 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,95-1,32 (m, 4H), 1,22 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,25-1,55 (br, 1H), 1,82 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,01 (d, 2H, J = 10,2 Hz), 2,81 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,05-3,22 (m, 1H), 3,58-3,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,59 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 6,85 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 6,99 (t, 3H, J = 5,7Hz), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,32 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,4Hz), 8,27 (d, 1H, J = 2,1 Hz). ESI (positivo) 418,3 [M+H] $^+$ .

10 Compuesto Ij-24

[Fórmula 391]

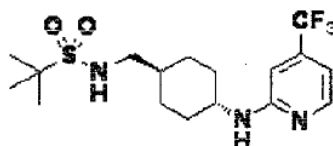


15 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,25 (m, 4H), 1,22 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,28-1,48 (m, 1H), 1,81 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 2,00 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 2,81 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,08-3,22 (m, 1H), 3,58-3,74 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 6,51 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,97 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,98 (brs, 1H), 7,48 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 11,4Hz, 2,4Hz), 8,21 (d, 1H, J = 2,4 Hz). ESI (positivo) 418,3 [M+H] $^+$ .

20

Compuesto Ij-25

[Fórmula 392]

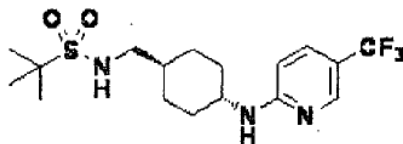


25 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,22 (m, 4H), 1,27 (s, 9H), 1,38 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,88 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,60-3,80 (m, 1H), 6,65 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 6,70 (s, 1H), 6,87 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 5,4 Hz).

30

Compuesto Ij-26

[Fórmula 393]

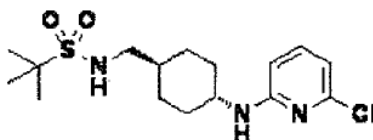


35 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,22 (m, 4H), 1,27 (s, 9H), 1,38 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 2H), 2,88 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,60-3,80 (m, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,87 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 9,0, 2,4 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

40

Compuesto Ij-27

[Fórmula 394]



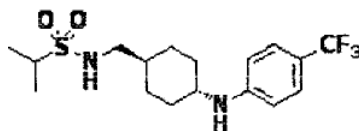
45

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,22 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 1,38 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 2H), 2,88 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 3,40-3,60 (m, 1H), 6,36 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 6,43 (d, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 6,80 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 6,86 (t, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 7,34 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz).

5

Compuesto Ij-28

[Fórmula 395]



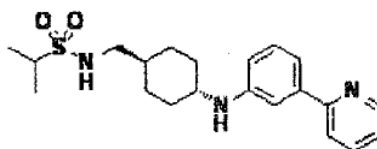
10

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,93-1,18 (m, 4H), 1,21 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz), 1,39 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 2H), 1,94-2,05 (m, 2H), 2,80 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 3,09-3,27 (m, 2H), 6,19 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 6,64 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 6,98 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,33 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz). Masa: 379 [M+] $^+$ .

15

Compuesto Ij-29

[Fórmula 396]



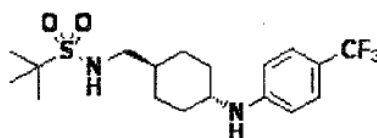
20

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,93-1,18 (m, 4H), 1,22 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,32-1,49 (m, 2H), 1,82 (d, 2H,  $J = 11,2$  Hz), 2,04 (d, 2H,  $J = 11,2$  Hz), 2,75-2,87 (m, 2H), 3,07-3,28 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 7,25-7,39 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H), 8,63 (s, 1H). Punto de fusión: 161-162°C.

25

Compuesto Ij-30

[Fórmula 397]



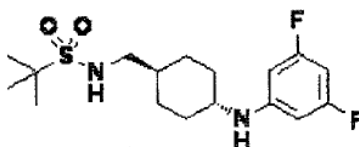
30

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,22 (m, 4H), 1,27 (s, 9H), 1,37 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,94-2,05 (m, 2H), 2,88 (t, 2H,  $J = 6,3$  Hz), 3,19 (m, 1H), 6,19 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 6,64 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 6,88 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,33 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz). Masa: 392 M $^+$ .

35

Compuesto Ij-31

[Fórmula 398]



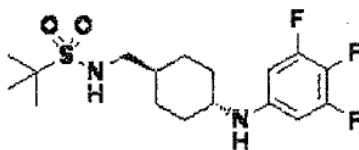
40

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,16 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 1,36 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 2H), 2,87 (t, 2H,  $J = 6,3$  Hz), 3,12 (m, 1H), 6,09-6,23 (m, 4H), 6,87 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz). Masa: 361 [M+] $^+$ .

45

Compuesto Ij-32

[Fórmula 399]

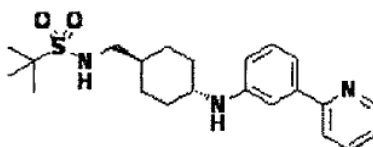


5 RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,00-1,20 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,42-1,64 (m, 2H), 1,84-1,95 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 3,07 (t, 2H,  $J = 6,3$  Hz), 3,90 (m, 1H), 6,10 (dd, 2H,  $J = 9,6, 5,4$  Hz).

Compuesto lj-33

10

[Fórmula 400]

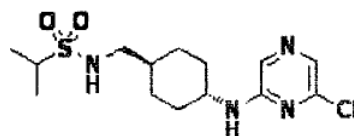


15 RMN- $H^1$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 0,93-1,21 (m, 5H), 1,28 (s, 9H), 1,33-1,46 (m, 1H), 1,82 (d, 2H,  $J = 11,6$  Hz), 2,04 (d, 2H,  $J = 11,6$  Hz), 2,86-2,95 (m, 2H), 3,03-3,29 (m, 1H), 6,59-6,71 (m, 1H), 6,80-6,92 (m, 1H), 7,09-7,21 (m, 2H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,77-7,88 (m, 2H), 8,58-8,67 (s, 1H). Punto de fusión: 172-173°C.

Compuesto lj-34

20

[Fórmula 401]

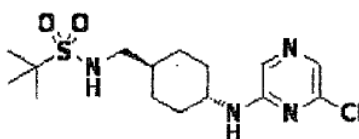


25 RMN- $H^1$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,08 (m, 2H), 1,12-1,24 (m, 2H), 1,21 (d, 6H,  $J = 6,4$  Hz), 1,38 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 2H), 2,80 (t, 2H,  $J = 6,4$  Hz), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,48-3,60 (m, 1H), 6,95 (t, 1H,  $J = 5,6$  Hz), 7,41 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,63 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).

Compuesto lj-35

30

[Fórmula 402]

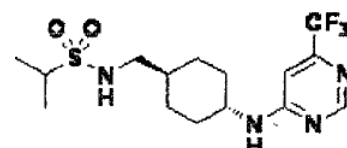


35 RMN- $H^1$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,26 (m, 4H), 1,27 (s, 9H), 1,38 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,92-2,02 (m, 2H), 2,88 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 3,48-3,62 (m, 1H), 6,87 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,45 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 7,63 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).

Compuesto lj-36

40

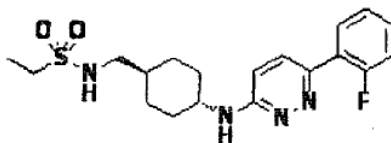
[Fórmula 403]



45 RMN- $H^1$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,06 (m, 2H), 1,12-1,20 (m, 2H), 1,21 (d, 6H,  $J = 6,6$  Hz), 1,39 (m, 1H), 1,78-1,84 (m, 2H), 1,95-1,99 (m, 2H), 2,81 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,74-3,88 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,98 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,93 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 8,53 (s, 1H).

Compuesto Ij-37

[Fórmula 404]



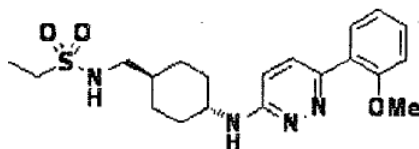
5

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,30 (m, 4H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,42 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 2,80 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,99 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,72-3,90 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,26-7,38 (m, 2H), 7,40-7,52 (m, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,85 (t, 1H, J = 7,8 Hz).

10

Compuesto Ij-38

[Fórmula 405]



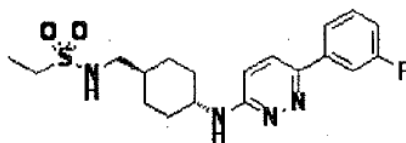
15

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,30 (m, 4H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,42 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 2,80 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,99 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,72-3,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,72 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,98-7,10 (m, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

20

Compuesto Ij-39

[Fórmula 406]



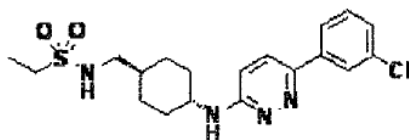
25

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,30 (m, 4H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,42 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 2,80 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,99 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,72-3,90 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 7,46-7,56 (m, 1H), 7,75-7,88 (m, 3H).

30

Compuesto Ij-40

[Fórmula 407]



35

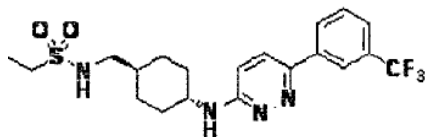
RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,10 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,15-1,26 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,14 (m, 2H), 2,80 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,99 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,76-3,87 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,01 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,83 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,02 (s, 1H).

40

Compuesto Ij-41

45

[Fórmula 408]

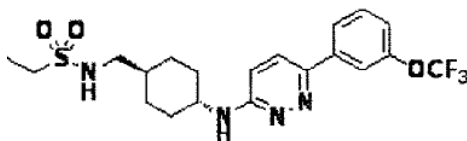


- 5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96-1,30 (m, 4H), 1,20 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,42 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 2,80 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,99 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,76-3,90 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,67-7,77 (m, 2H), 7,92 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,33(s, 1H).

Compuesto Ij-42

10

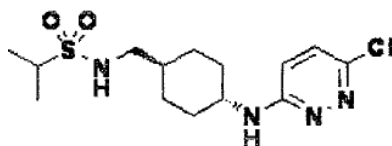
[Fórmula 409]



- 15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,93-1,10 (m, 2H), 1,20 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,22-1,28 (m, 1H), 1,35-1,50 (m, 2H), 1,84 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,08 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,63-2,76 (m, 2H), 2,91-3,03 (m, 2H), 3,75-3,90 (m, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,98-7,07 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,91-8,02 (m, 2H). Punto de fusión: 144-145°C.

20 Compuesto Ij-43

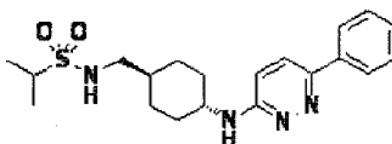
[Fórmula 410]



- 25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,94-1,06 (m, 2H), 1,10-1,24 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 1,39 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,62-3,74 (m, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,88-6,98 (m, 2H), 7,31 (d, 1H, J = 9,6 Hz).

30 Compuesto Ij-44

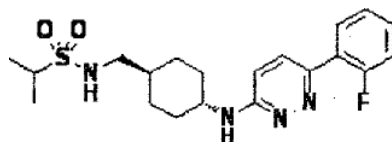
[Fórmula 411]



- 35 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,94-1,26 (m, 4H), 1,20 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,40 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,06-3,20 (m, 1H), 3,72-3,90 (m, 1H), 6,75-6,88 (m, 2H), 6,97 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,30-7,48 (m, 3H), 7,76 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,94 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

40 Compuesto Ij-45

[Fórmula 412]



45

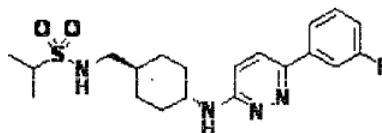


ES 2 445 445 T3

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,28 (m, 4H), 1,22 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,42 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,74-3,92 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,25-7,36 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,85 (t, 1H, J = 8,1 Hz).

5 Compuesto lj-46

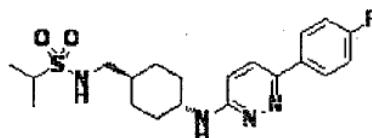
[Fórmula 413]



10 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,28 (m, 4H), 1,22 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,42 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,74-3,92 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,46-7,56 (m, 1H), 7,75-7,86 (m, 3H).

15 Compuesto lj-47

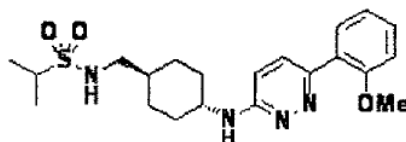
[Fórmula 414]



20 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,28 (m, 4H), 1,22 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,42 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,74-3,92 (m, 1H), 6,81 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,77 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,96-8,06 (m, 2H).

25 Compuesto lj-48

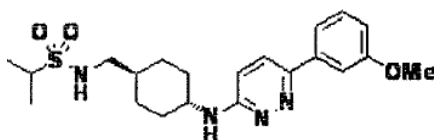
[Fórmula 415]



30 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,28 (m, 4H), 1,22 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,42 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,74-3,92 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,71 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 6,9 Hz).

35 Compuesto lj-49

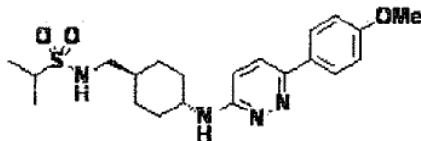
[Fórmula 416]



40 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,28 (m, 4H), 1,22 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,42 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,74-3,92 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 6,78-6,88 (m, 2H), 6,92-7,04 (m, 2H), 7,37 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,46-7,58 (m, 2H), 7,79 (d, 1H, J = 9,3 Hz).

45 Compuesto lj-50

[Fórmula 417]

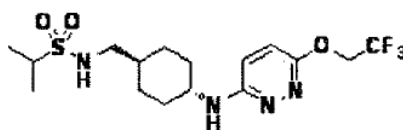


- 5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,28 (m, 4H), 1,22 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,42 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,74-3,92 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,70 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,95-7,05 (m, 3H), 7,72 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,90 (d, 2H, J = 9,0 Hz).

Compuesto lj-51

10

[Fórmula 418]

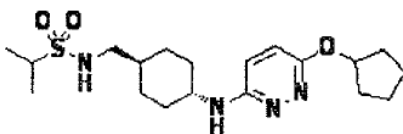


- 15 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,05 (m, 2H), 1,07-1,20 (m, 2H), 1,22 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,39 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,09-3,20 (m, 1H), 3,57-3,68 (m, 1H), 4,89-4,98 (m, 2H), 6,47 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,96 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 7,5 Hz).

Compuesto lj-52

20

[Fórmula 419]

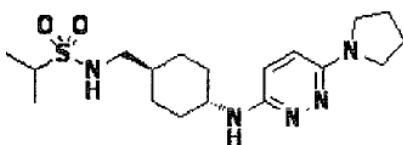


- 25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,05 (m, 2H), 1,07-1,20 (m, 2H), 1,22 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,39 (m, 1H), 1,52-1,74 (m, 6H), 1,77-1,85 (m, 2H), 1,87-1,97 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,09-3,20 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 5,25-5,32 (m, 1H), 6,19 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,77 (s, 2H), 6,95 (t, 1H, J = 6,0 Hz).

Compuesto lj-53

30

[Fórmula 420]

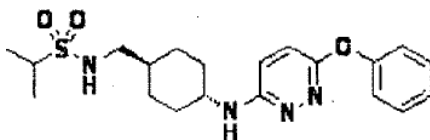


- 35 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,15 (m, 4H), 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,38 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 4H), 2,02-2,09 (m, 2H), 2,80 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,09-3,20 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 4H), 3,55-3,65 (m, 1H), 5,80-5,85 (m, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,96 (t, 1H, J = 6,0 Hz).

Compuesto lj-54

40

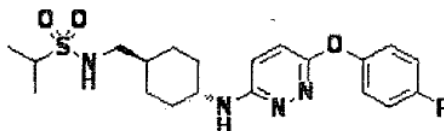
[Fórmula 421]



RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,92-1,20 (m, 4H), 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,38 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H), 2,80 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,09-3,20 (m, 1H), 3,58-3,65 (m, 1H), 6,56 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,90-6,98 (m, 2H), 7,03-7,10 (m, 3H), 7,15 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,38 (t, 2H, J = 8,0 Hz).

5 Compuesto lj-55

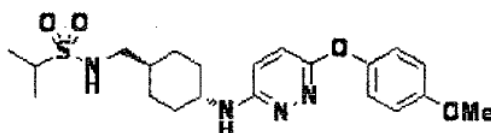
[Fórmula 422]



10 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,92-1,20 (m, 4H), 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,38 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H), 2,80 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,09-3,20 (m, 1H), 3,58-3,65 (m, 1H), 6,55 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,90-6,98 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,21 (t, 2H, J = 8,0 Hz).

15 Compuesto lj-56

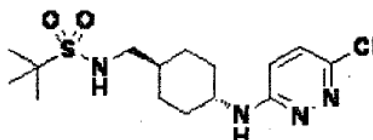
[Fórmula 423]



20 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,92-1,20 (m, 4H), 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,38 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H), 2,80 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,09-3,20 (m, 1H), 3,58-3,65 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 6,49 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,87-6,98 (m, 4H), 7,00-7,07 (m, 3H).

25 Compuesto lj-57

[Fórmula 424]

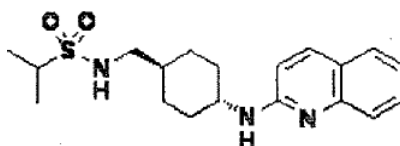


30 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96-1,28 (m, 4H), 1,27 (s, 9H), 1,40 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,88 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,60-3,76 (m, 1H), 6,82-6,92 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 9,6 Hz).

Compuesto lj-58

35

[Fórmula 425]

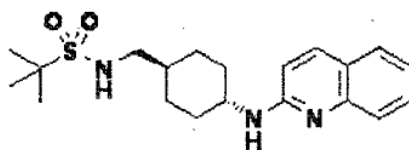


40 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99-1,28 (m, 4H), 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,39 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 2,82 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,06-3,20 (m, 1H), 3,80-3,96 (m, 1H), 6,71 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,76-6,86 (m, 1H), 6,90-6,98 (m, 1H), 7,10 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,39-7,50 (m, 2H), 7,56 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 7,5 Hz).

Compuesto lj-59

45

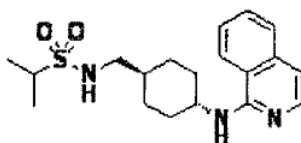
[Fórmula 426]



5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99-1,28 (m, 4H), 1,27 (s, 9H), 1,40 (m, 1H), 1,80-1,85 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,80-3,96 (m, 1H), 6,70 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,81-6,87 (m, 2H), 7,10 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,56 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,5 Hz).

Compuesto Ij-60

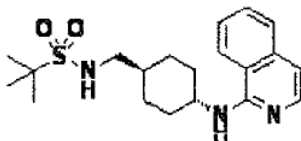
[Fórmula 427]



10  
15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97-1,09 (m, 2H), 1,23 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,31-1,50 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,11-3,20 (m, 1H), 4,00-4,18 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,90-7,06 (m, 2H), 7,45 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 7,5 Hz).

Compuesto Ij-61

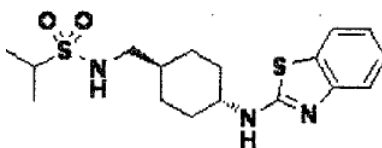
[Fórmula 428]



20  
25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96-1,09 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,29-1,50 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,00-4,18 (m, 1H), 6,82-6,89 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

Compuesto Ij-62

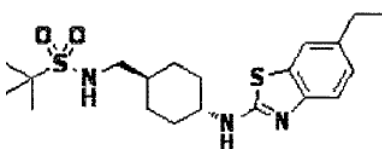
[Fórmula 429]



30  
35 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96-1,14 (m, 2H), 1,18-1,30 (m, 2H), 1,22 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,40 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,14 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,58-3,70 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,20 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

Compuesto Ij-63

[Fórmula 430]



40  
45 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (dd, 2H, J = 24,8, 10,6 Hz), 1,15-1,22 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,27 (s, 9H), 1,34-1,40 (m, 1H), 1,81 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,07 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,60 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 2,89 (t, 2H, J = 6,3

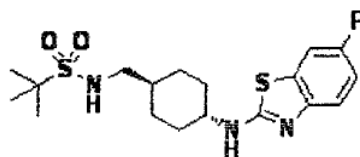
ES 2 445 445 T3

Hz), 3,52-3,63 (m, 1H), 6,87 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 7,6 Hz).

Compuesto lj-64

5

[Fórmula 431]

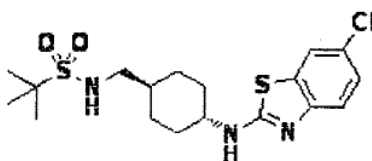


10 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,92-1,10 (m, 2H), 1,12-1,25 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,37 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,89 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,50-3,66 (m, 1H), 6,87 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,03 (dd, 1H, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 7,2 Hz).

Compuesto lj-65

15

[Fórmula 432]

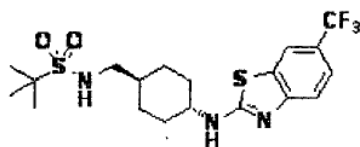


20 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (dd, 2H, J = 24,6, 10,2 Hz), 1,21 (dd, 2H, J = 24,6, 10,2 Hz), 1,27 (s, 9H), 1,34-1,40 (m, 1H), 1,82 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,08 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,89 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,59-3,65 (m, 1H), 6,87 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 7,6 Hz).

Compuesto lj-66

25

[Fórmula 433]

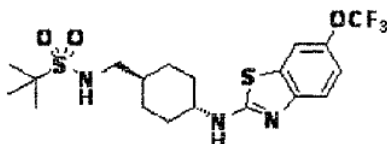


30 RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,09-1,46 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,54 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,24-2,34 (m, 2H), 3,09 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,46-3,60 (m, 1H), 3,99 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 6,58 (brs, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,85 (s, 1H).

Compuesto lj-67

35

[Fórmula 434]

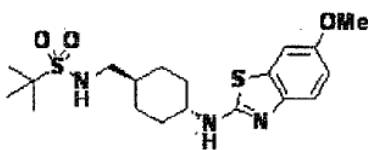


40 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,90-1,30 (m, 4H), 1,27 (s, 9H), 1,30-1,48 (m, 1H), 1,82 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 2,08 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 2,89 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,55-3,70 (m, 1H), 6,87 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,17 (m, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 7,5 Hz). ESI (positivo) m/z 466,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Compuesto lj-68

45

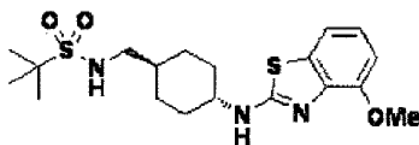
[Fórmula 435]



5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,90-1,28 (m, 4H), 1,25 (s, 9H), 1,32 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,87 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 6,77 (dd, 1H, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,84 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, J=7,2Hz).

Compuesto lj-69

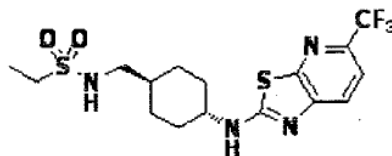
[Fórmula 436]



10 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,94-1,10 (m, 2H), 1,12-1,25 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,37 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,90 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,52-3,68 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,82 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,88 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

Compuesto lj-70

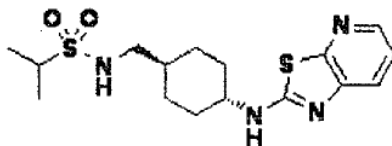
[Fórmula 437]



20 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98-1,10 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,17-1,32 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 2H), 2,04-2,14 (m, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,98 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,60-3,78 (m, 1H), 7,03 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 7,45-7,54 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 7,2 Hz).

Compuesto lj-71

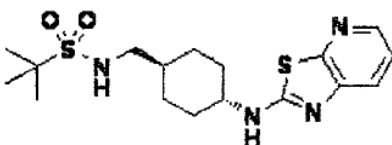
[Fórmula 438]



30 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,01 (dd, 2H, J = 26,1, 12,3 Hz), 1,16-1,22 (m, 2H), 1,22 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,35-1,41 (m, 1H), 1,70-1,77 (m, 1H), 1,82 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,08 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 2,81 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,66-3,72 (m, 1H), 6,99 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 8,1, 4,7 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 6,3 Hz).

Compuesto lj-72

[Fórmula 439]



40

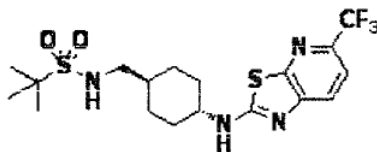
## ES 2 445 445 T3

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,01 (dd, 2H, J = 24,8, 11,3 Hz), 1,18-1,23 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,36-1,39 (m, 1H), 1,82 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,08 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,89 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,65-3,73 (m, 1H), 6,87 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 8,1, 4,8 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 7,6 Hz).

5 Compuesto lj-73

ES 2 445 445 T3

[Fórmula 440]

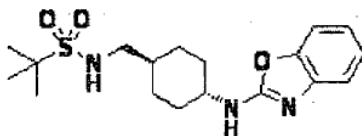


5 RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,09-1,46 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,55 (m, 1H), 1,92-2,02 (m, 2H), 2,24-2,34 (m, 2H), 3,09 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,58-3,72 (m, 1H), 3,98 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,30 (brs, 1H), 7,62(d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

Compuesto lj-74

10

[Fórmula 441]

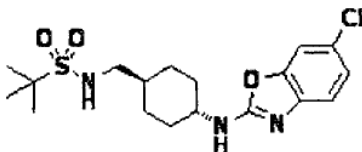


15 RMN- $H^1$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,08 (m, 2H), 1,12-1,40 (m, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,87 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,40-3,56 (m, 1H), 6,85 (brs, 1H), 6,93 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,79 (brs, 1H).

Compuesto lj-75

20

[Fórmula 442]

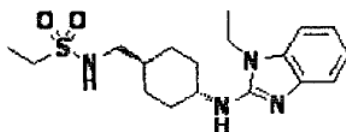


25 RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,08-1,26 (m, 2H), 1,36-1,60 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,92-2,02 (m, 2H), 2,22-2,32 (m, 2H), 3,08 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,68-3,80 (m, 1H), 4,03 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,06 (brs, 1H), 7,20-7,36(m, 3H).

Compuesto lj-76

30

[Fórmula 443]

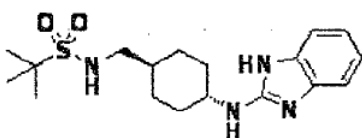


35 RMN- $H^1$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1,02 (dd, 2H, J = 25,2, 12,4 Hz), 1,17 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,20 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,26-1,35 (m, 2H), 1,37-1,42 (m, 1H), 1,83 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,05 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,80 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,99 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 3,65-3,72 (m, 1H), 4,01 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,86-6,94 (m, 2H), 7,01 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 6,8 Hz).

Compuesto lj-77

40

[Fórmula 444]

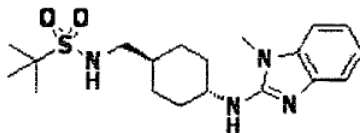




RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,02 (dd, 2H, J = 24,8, 10,8 Hz), 1,19-1,21 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,37-1,41 (m, 1H), 1,84 (d, 2H, J = 10,6 Hz), 2,06 (d, 2H, J = 10,6 Hz), 2,92 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,50-3,52 (m, 1H), 6,42 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,88-6,92 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 2H), 10,58 (s, 1H).

5 Compuesto lj-78

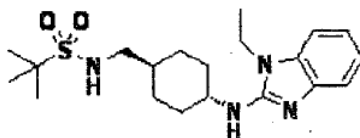
[Fórmula 445]



10 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97-1,05 (m, 2H), 1,20-1,26 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,34-1,38 (m, 1H), 1,84 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,07 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,90 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,47 (s, 3H), 3,63-3,69 (m, 1H), 6,34 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,87-6,93 (m, 3H), 7,11 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

15 Compuesto lj-79

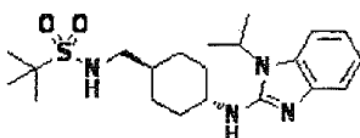
[Fórmula 446]



20 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,03 (dd, 2H, J = 23,6, 10,8 Hz), 1,18 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,25-1,34 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,37-1,40 (m, 1H), 1,86 (d, 2H, J = 11,7 Hz), 2,07 (d, 2H, J = 11,7 Hz), 2,92 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,67-3,73 (m, 1H), 4,03 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,34 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,87-6,96 (m, 3H), 7,14 (dd, 1H, J = 8,1, 1,2 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 8,1, 1,2 Hz).

25 Compuesto lj-80

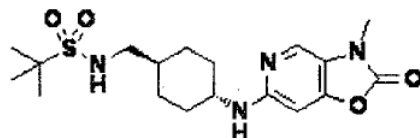
[Fórmula 447]



30 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,00 (dd, 2H, J = 23,2, 11,9 Hz), 1,19-1,25 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,33-1,38 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,83 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 2,07 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 2,90 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,62-3,70 (m, 1H), 4,57-4,66 (m, 1H), 6,21 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,82-6,94 (m, 3H), 7,18 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,6 Hz).

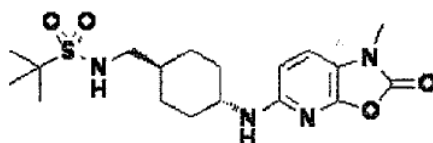
35 Compuesto lj-81

[Fórmula 448]



40 Compuesto lj-82

[Fórmula 449]



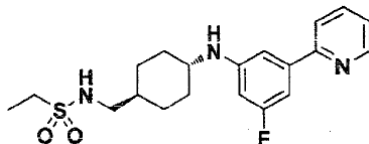
45

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,19 (m, 4H), 1,28 (s, 9H), 1,32-1,45 (m, 1H), 1,80 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 1,98 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,84-2,93 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,40-3,53 (m, 1H), 6,29 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,86 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

5

Compuesto lj-83

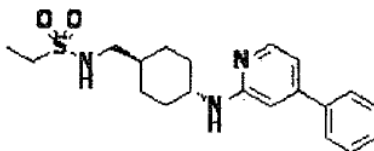
[Fórmula 450]



10

Compuesto lj-84

[Fórmula 451]



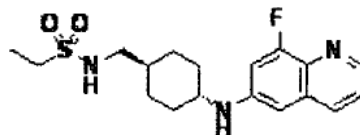
15

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,20 (m, 4H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,40 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 2H), 2,78 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,98 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,60-3,78 (m, 1H), 6,38 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,67 (s, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,36-7,54 (m, 3H), 7,62 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 5,4 Hz).

20

Compuesto lj-85

[Fórmula 452]



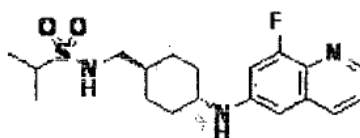
25

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,00-1,20 (m, 4H), 1,20 (t, 3H, J=7,2 Hz), 1,43 (m,1H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,03-2,13 (m, 2H), 2,81 (t, 3H, J = 6,0 Hz), 3,00 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,26 (m, 1H), 6,17 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,57 (s, 1H), 6,96-7,07 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H, J = 8,4, 4,0 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 4,0 Hz).

30

Compuesto lj-86

[Fórmula 453]



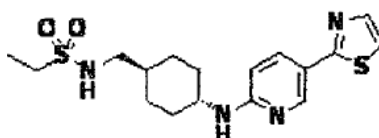
35

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,00-1,24 (m, 4H), 1,23 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 1,42 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,79-2,87 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 6,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,57 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,01 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 8,0, 4,0 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 2,8 Hz).

40

Compuesto lj-87

[Fórmula 454]

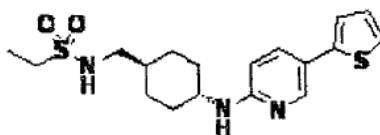


45

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,95-1,08 (m, 2H), 1,11-1,25 (m, 2H), 1,20 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,40 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 2H), 2,73-2,82 (m, 2H), 2,99 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 3,70 (m, 1H), 6,53 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 6,53 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 7,01 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,58 (d, 1H,  $J = 3,2$  Hz), 7,79 (d, 1H,  $J = 3,2$  Hz), 7,86 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 8,55 (s, 1H).

Compuesto lj-88

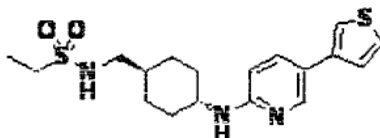
[Fórmula 455]



RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,07 (m, 2H), 1,09-1,20 (m, 2H), 1,19 (t, 6H,  $J = 7,2$  Hz), 1,39 (m, 1H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,95-2,03 (m, 2H), 2,74-2,81 (m, 2H), 2,98 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 3,66 (m, 1H), 6,48 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 6,60 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,00 (t, 1H,  $J = 5,6$  Hz), 7,06 (dd, 1H,  $J = 4,8, 2,4$  Hz), 7,25 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 7,37 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 7,60 (dd, 1H,  $J = 8,4, 2,0$  Hz), 8,26 (s, 1H).

Compuesto lj-89

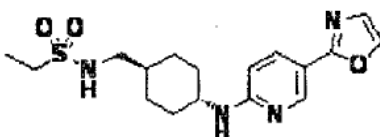
[Fórmula 456]



RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,93-1,07 (m, 2H), 1,10-1,20 (m, 2H), 1,19 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,39 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 2H), 2,98 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 3,65 (m, 1H), 6,41-6,50 (m, 2H), 7,01 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,44 (d, 1H,  $J = 4,0$  Hz), 7,58 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 8,34 (s, 1H).

Compuesto lj-90

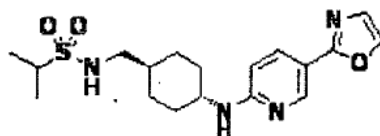
[Fórmula 457]



RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,95-1,08 (m, 2H), 1,12-1,25 (m, 2H), 1,19 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,39 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 2,75-2,82 (m, 2H), 2,98 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 3,71 (m, 1H), 6,54 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 6,98-7,07 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H,  $J = 8,8, 2,0$  Hz), 8,07 (s, 1H), 8,56 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz).

Compuesto lj-91

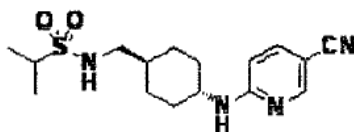
[Fórmula 458]



RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,93-1,07 (m, 2H), 1,11-1,22 (m, 2H), 1,21 (d, 6H,  $J = 6,8$  Hz), 1,38 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 2H), 1,95-2,03 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 6,53 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 6,97 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,02 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,25 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H,  $J = 8,8, 2,0$  Hz), 8,06 (s, 1H), 8,56 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz).

Compuesto lj-92

[Fórmula 459]

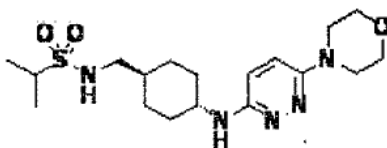


- 5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,03 (m, 2H), 1,11-1,23 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 1,37 (m, 1H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 2H), 2,36-2,42 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 6,49 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,97 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,36 (s, 1H).

Compuesto Ij-93

10

[Fórmula 460]

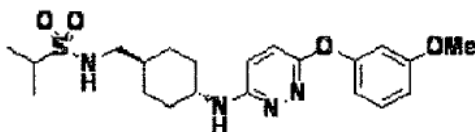


- 15 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,95-1,13 (m, 4H), 1,23 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,31-1,44 (m, 1H), 1,78-1,82 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 3,10-3,19 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 4H), 3,58-3,65 (m, 1H), 3,69-3,74 (m, 4H), 6,04 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 9,6 Hz).

Compuesto Ij-94

20

[Fórmula 461]

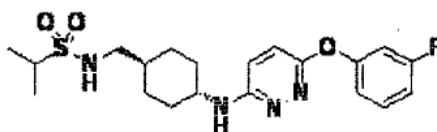


- 25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,42 (m, 5H), 1,22 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,79-1,83 (m, 2H), 2,03-2,07 (m, 2H), 2,80 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,10-3,19 (m, 1H), 3,54-3,70 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 6,57-6,64 (m, 3H), 6,72-6,75 (m, 1H), 6,90-7,09 (m, 3H), 7,24-7,30 (m, 1H).

Compuesto Ij-95

30

[Fórmula 462]

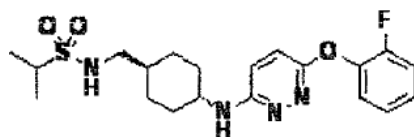


- 35 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,93-1,04 (m, 2H), 1,10-1,18 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,34-1,44 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,77-2,84 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,52-3,70 (m, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,88-7,06 (m, 5H), 7,12 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,37-7,46 (m, 1H).

Compuesto Ij-96

40

[Fórmula 463]

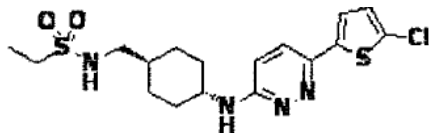


- 45 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90-1,04 (m, 2H), 1,05-1,18 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,33-1,43 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,76-2,84 (m, 2H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,52-3,64 (m, 1H), 6,55 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,91-7,00 (m, 2H), 7,15-7,38 (m, 5H).

Compuesto lj-97

5

[Fórmula 464]

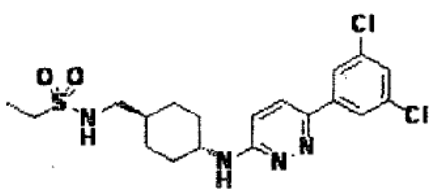


10 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96-1,08 (m, 2H), 1,12-1,25 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,35-1,47 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 2H), 2,78-2,83 (m, 2H), 2,98 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,70-3,82 (m, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,01 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,76 (d, 1H, J=8,0Hz).

Compuesto lj-98

15

[Fórmula 465]

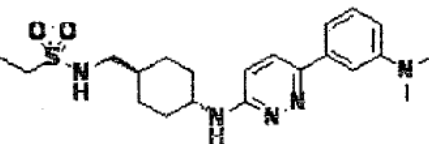


20 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97-1,10 (m, 2H), 1,17-1,28 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,37-1,49 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 2H), 2,99 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,76-3,88 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,02 (s, 2H).

Compuesto lj-99

25

[Fórmula 466]

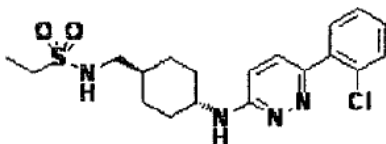


30 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98-1,10 (m, 2H), 1,14-1,26 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,37-1,48 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,04-2,13 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,99 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,76-3,86 (m, 1H), 6,72-6,78 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,26 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8,0 Hz).

Compuesto lj-100

35

[Fórmula 467]

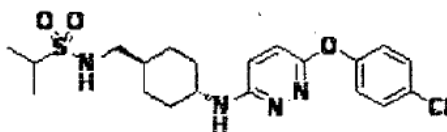


40 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98-1,10 (m, 2H), 1,16-1,27 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,37-1,48 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,04-2,13 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 2H), 2,99 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,76-3,86 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,53-7,59 (m, 2H).

Compuesto lj-101

45

[Fórmula 468]

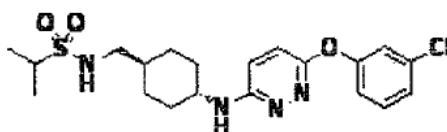


- 5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,92-1,05 (m, 2H), 1,08-1,20 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,36-1,43 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,56-3,68 (m, 1H), 6,62 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 7,10-7,15 (m, 3H), 7,43 (d, 2H, J = 8,0 Hz).

Compuesto lj-102

10

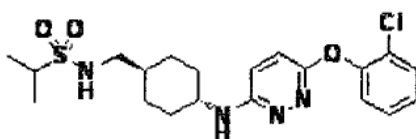
[Fórmula 469]



- 15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,92-1,05 (m, 2H), 1,08-1,20 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,36-1,43 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,57-3,68 (m, 1H), 6,65 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,97 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,41 (t, 1H, J = 8,0 Hz).

20 Compuesto lj-103

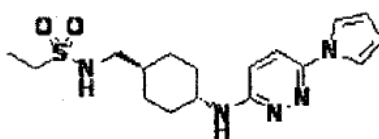
[Fórmula 470]



- 25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,88-1,04 (m, 2H), 1,05-1,20 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,33-1,43 (m, 1H), 1,77-1,82 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 3,08-3,20 (m, 1H), 3,52-3,64 (m, 1H), 6,57 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,0 Hz).

30 Compuesto lj-104

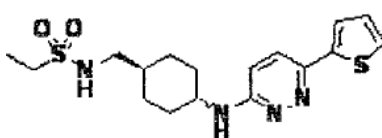
[Fórmula 471]



- 35 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96-1,08 (m, 2H), 1,12-1,24 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,35-1,46 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 2,98 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 3,67-3,78 (m, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,71 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,02 (brs, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,67 (d, 1H, J = 8,0 Hz).

40 Compuesto lj-105

[Fórmula 472]



- 45 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96-1,08 (m, 2H), 1,13-1,25 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,35-1,46 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 2H), 2,76-2,83 (m, 2H), 2,99 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 3,72-3,82 (m, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 8,0 Hz),

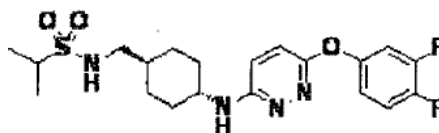
## ES 2 445 445 T3

6,85 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 7,12 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,0 Hz).

Compuesto Ij-106

5

[Fórmula 473]

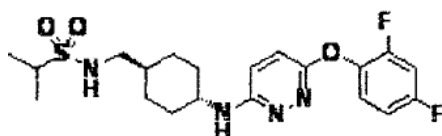


10 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,88-1,02 (m, 2H), 1,07-1,20 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,33-1,45 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 2H), 2,76-2,83 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,57-3,67 (m, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,92-7,00 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,42-7,50 (m, 1H).

Compuesto Ij-107

15

[Fórmula 474]

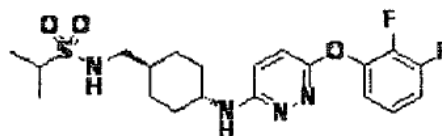


20 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,88-1,02 (m, 2H), 1,07-1,20 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,33-1,43 (m, 1H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,76-2,83 (m, 2H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,52-3,63 (m, 1H), 6,57 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,97 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 7,12 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,33-7,47 (m, 2H).

Compuesto Ij-108

25

[Fórmula 475]

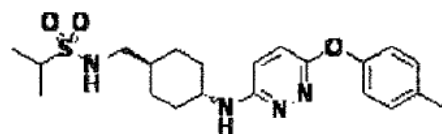


30 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,88-1,02 (m, 2H), 1,07-1,20 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,33-1,43 (m, 1H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 2,76-2,83 (m, 2H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,54-3,63 (m, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,93-7,00 (m, 2H), 7,14 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,20-7,37 (m, 3H).

Compuesto Ij-109

35

[Fórmula 476]

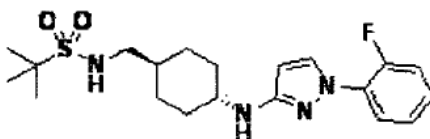


40 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,82-1,05 (m, 2H), 1,05-1,20 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,32-1,43 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 2H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,76-2,83 (m, 2H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,56-3,66 (m, 1H), 6,55 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,93-7,00 (m, 3H), 7,05 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,0 Hz).

Compuesto Ij-110

45

[Fórmula 477]

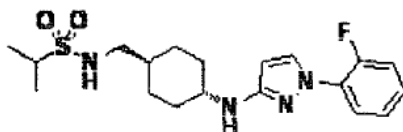


- 5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,91-1,19 (m, 4H), 1,28 (s, 9H), 1,32-1,43 (m, 1H), 1,80 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,07 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,16-3,27 (m, 1H), 5,47 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,80 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,15-7,40 (m, 3H), 7,75 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,86 (s, 1H).

Compuesto Ij-111

10

[Fórmula 478]

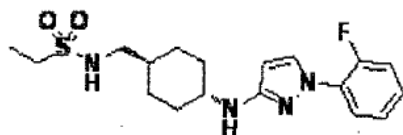


- 15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,91-1,19 (m, 4H), 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,32-1,43 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 2H), 3,08-3,27 (m, 2H), 5,48 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,80 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,15-7,39 (m, 3H), 7,75 (td, 1H, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,86 (t, 1H, J = 2,7 Hz).

Compuesto Ij-112

20

[Fórmula 479]

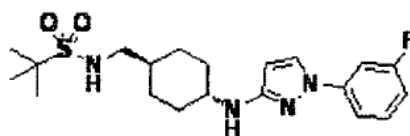


- 25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,91-1,19 (m, 4H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,30-1,45 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 2H), 2,98 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,10-3,30 (m, 1H), 5,48 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 5,80 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,99 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,15-7,40 (m, 3H), 7,75 (td, 1H, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,86 (t, 1H, J = 2,7 Hz).

Compuesto Ij-113

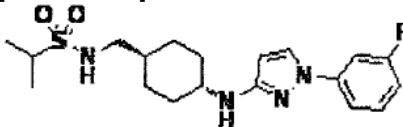
30

[Fórmula 480]



35 Compuesto Ij-114

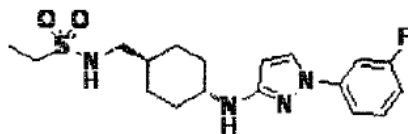
[Fórmula 481]



40 Compuesto Ij-115



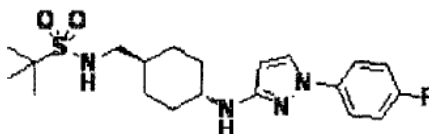
[Fórmula 482]



5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,19 (m, 4H), 1,19 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,30-1,45 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,74-2,82 (m, 2H), 2,98 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz) 3,15-3,30 (m, 1H), 5,53 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 5,80 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 6,92 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,01 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,37-7,43 (m, 3H), 8,21 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz).

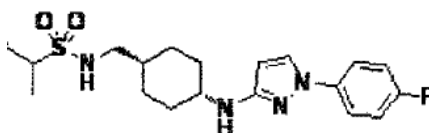
10 Compuesto lj-116

[Fórmula 483]



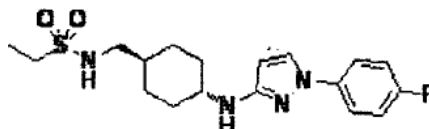
15 Compuesto lj-117

[Fórmula 484]



20 Compuesto lj-118

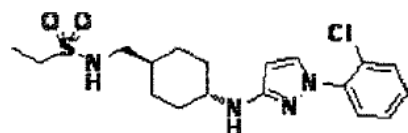
[Fórmula 485]



25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,19 (m, 4H), 1,19 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz), 1,30-1,45 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,73-2,83 (m, 2H), 2,97 (q, 2H,  $J = 7,5$  Hz) 3,13-3,30 (m, 1H), 5,38 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 5,75 (d, 1H,  $J = 2,7$  Hz), 6,99 (t, 1H,  $J = 6,3$  Hz), 7,18-7,28 (m, 2H), 7,63-7,70 (m, 2H), 8,11 (d, 1H,  $J = 2,7$  Hz).

30 Compuesto lj-119

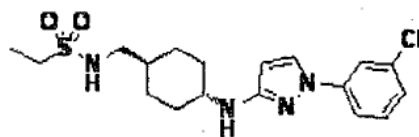
[Fórmula 486]



35 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,88-1,19 (m, 4H), 1,18 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz), 1,28-1,45 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 2H), 2,02-2,13 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 2H), 2,95 (q, 2H,  $J = 7,5$  Hz) 3,12-3,30 (m, 1H), 5,36 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 5,76 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 6,98 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,30 (td, 1H,  $J = 7,5, 1,8$  Hz), 7,42 (td, 1H,  $J = 7,8, 1,5$  Hz), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,84 (d, 1H,  $J = 2,7$  Hz).

40 Compuesto lj-120

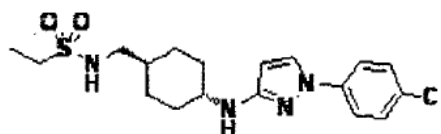
[Fórmula 487]



5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,19 (m, 4H), 1,19 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,30-1,45 (m, 1H), 1,74-1,84 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 2H), 2,75-2,82 (m, 2H), 2,97 (q, 2H, J = 7,5 Hz) 3,20-3,30 (m, 1H), 5,52 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 5,80 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,99 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,40 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,72 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

10 Compuesto lj-121

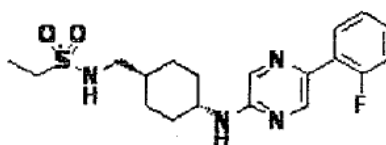
[Fórmula 488]



15 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,19 (m, 4H), 1,19 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,30-1,45 (m, 1H), 1,74-1,84 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,75-2,82 (m, 2H), 2,98 (q, 2H, J = 7,5 Hz) 3,15-3,30 (m, 1H), 5,47 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,78 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

20 Compuesto lj-122

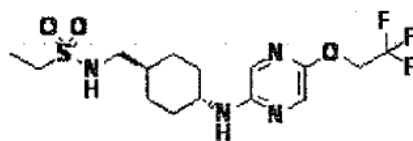
[Fórmula 489]



25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,94-1,07 (m, 4H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,32-1,50 (m, 1H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,99-2,07 (m, 2H), 2,77-2,81 (m, 2H), 2,98 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,60-3,77 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,22-7,40 (m, 4H), 7,81-7,87 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

30 Compuesto lj-123

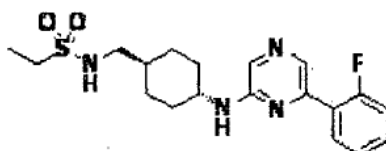
[Fórmula 490]



35 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,95-1,12 (m, 4H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,32-1,50 (m, 1H), 1,77-1,81 (m, 2H), 1,96-1,99 (m, 2H), 2,74-2,78 (m, 2H), 2,97 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,54-3,70 (m, 1H), 4,81 (q, 2H, J = 9,0 Hz), 6,50-6,53 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 0,9 Hz) 7,83 (d, 1H, J = 0,9 Hz).

40 Compuesto lj-124

[Fórmula 491]



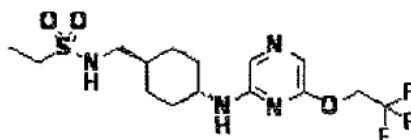
45

ES 2 445 445 T3

RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,95-1,23 (m, 4H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,32-1,50 (m, 1H), 1,77-1,81 (m, 2H), 2,03-2,07 (m, 2H), 2,74-2,80 (m, 2H), 2,97 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,61-3,73 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,88-7,94 (m, 2H), 8,04-8,05 (m, 1H).

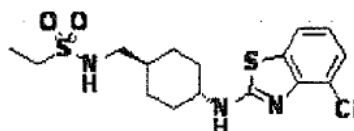
5 Compuesto Ij-125

[Fórmula 492]



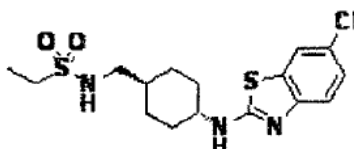
15 Compuesto Ij-126

[Fórmula 493]



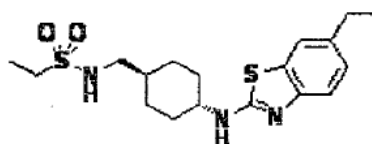
25 Compuesto Ij-127

[Fórmula 494]



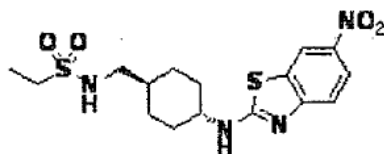
35 Compuesto Ij-128

[Fórmula 495]



45 Compuesto Ij-129

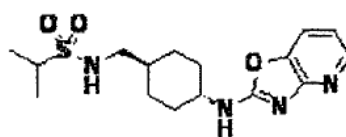
[Fórmula 496]



- 5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,92-1,15 (m, 2H), 1,15-1,35 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,33-1,48 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 2,78-2,84 (m, 2H), 2,97 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,62-3,80 (m, 1H), 7,02 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,09 (dd, 1H, J = 9,0, 2,4 Hz), 8,68 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,70 (brs, 1H).

10 Compuesto lj-130

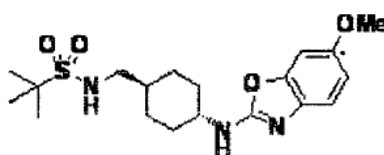
[Fórmula 497]



- 15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,88-1,10 (m, 2H), 1,15-1,46 (m, 3H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,76-2,86 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,46-3,62 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 7,01 (brs, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

20 Compuesto lj-131

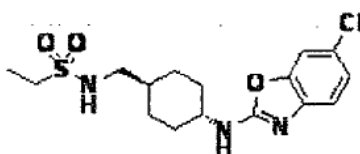
[Fórmula 498]



- 25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,92-1,05 (m, 2H), 1,15-1,30 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,30-1,43 (m, 1H), 1,77-1,86 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,86-2,92 (m, 2H), 3,35-3,50 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 6,69 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 6,86 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 7,6 Hz).

30 Compuesto lj-132

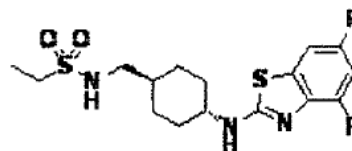
[Fórmula 499]



- 35 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,92-1,08 (m, 2H), 1,15-1,33 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,33-1,42 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 2,97 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,40-3,58 (m, 1H), 7,01 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,49 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 7,6 Hz).

40 Compuesto lj-133

[Fórmula 500]

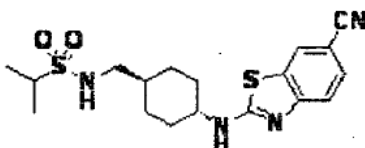


ES 2 445 445 T3

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,10 (m, 2H), 1,16-1,28 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,33-1,46 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 2,98 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,55-3,70 (m, 1H), 7,01 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,12 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 7,6 Hz).

5 Compuesto Ij-134

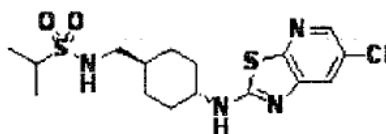
[Fórmula 501]



10 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98-1,08 (m, 2H), 1,15-1,26 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,33-1,42 (m, 1H), 1,39-1,84 (m, 2H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,61-3,75 (m, 1H), 6,98 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 7,5, 0,6 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 8,4, 1,5 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 7,5 Hz).

15 Compuesto Ij-135

[Fórmula 502]

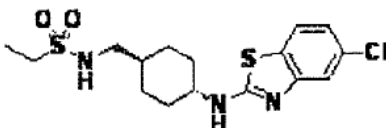


20 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,98-1,08 (m, 2H), 1,15-1,25 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,35-1,44 (m, 1H), 1,80-1,84 (m, 2H), 2,05-2,08 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,10-3,19 (m, 1H), 3,62-3,78 (m, 1H), 6,98 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 2,1, 1,5 Hz), 8,52 (d, 1H, J = 6,9 Hz).

Compuesto Ij-136

25

[Fórmula 503]

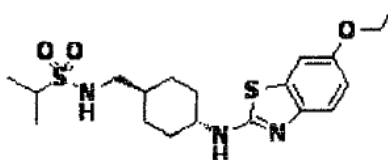


30 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,97-1,08 (m, 2H), 1,17-1,24 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,33-1,41 (m, 1H), 1,78-1,83 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 2H), 2,78 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,98 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,56-3,67 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 8,4, 1,8 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 7,5 Hz).

Compuesto Ij-137

35

[Fórmula 504]

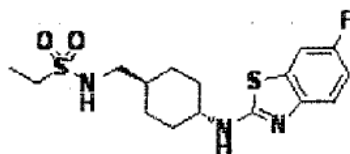


40 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,96-1,10 (m, 2H), 1,12-1,28 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,31 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,33-1,46 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 2H), 2,02-2,16 (m, 2H), 2,78-2,84 (m, 2H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,50-3,64 (m, 1H), 3,98 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 6,78 (dd, 1H, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,68 (d, 1H, J = 7,2 Hz).

Compuesto Ij-138

45

[Fórmula 505]

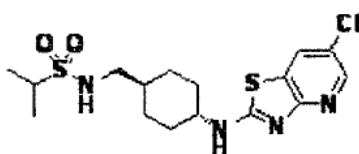


5 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,94-1,08 (m, 2H), 1,14-1,26 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,33-1,45 (m, 1H), 1,77-1,86 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 2,98 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,52-3,68 (m, 1H), 6,97-7,06 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H, J = 8,4, 4,8 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 7,6 Hz).

Compuesto Ij-139

10

[Fórmula 506]

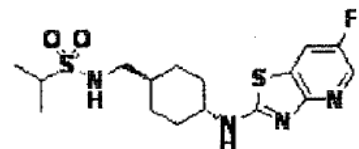


15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96-1,12 (m, 2H), 1,16-1,32 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,32-1,46 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,02-2,16 (m, 2H), 2,78-2,84 (m, 2H), 3,10-3,21 (m, 1H), 3,58-3,76 (m, 1H), 7,00 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,19-8,23 (m, 2H), 8,52 (d, 1H, J = 6,9 Hz).

Compuesto Ij-140

20

[Fórmula 507]

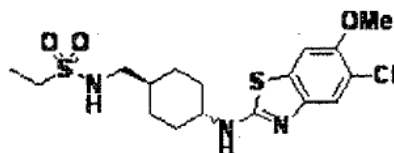


25 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96-1,12 (m, 2H), 1,12-1,30 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,32-1,46 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,02-2,16 (m, 2H), 2,78-2,84 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,58-3,78 (m, 1H), 7,01 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,08 (dd, 1H, J = 8,4, 2,7 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,38 (d, 1H, J = 7,2 Hz).

Compuesto Ij-141

30

[Fórmula 508]

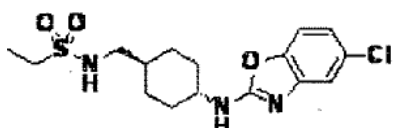


35 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97-1,08 (m, 2H), 1,15-1,22 (m, 5H), 1,34-1,42 (m, 1H), 1,78-1,83 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 2H), 2,78 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,98 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 7,02 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 7,5 Hz).

Compuesto Ij-142

40

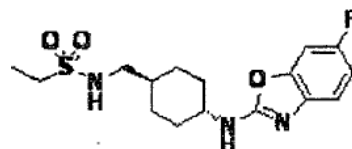
[Fórmula 509]



RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,94-1,06 (m, 2H), 1,17-1,30 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,32-1,41 (m, 1H), 1,79-1,84 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,77 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,98 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,41-3,58 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 8,4, 0,3 Hz), 8,07-8,14 (m, 1H).

5 Compuesto lj-143

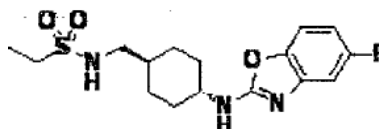
[Fórmula 510]



10 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,94-1,08 (m, 2H), 1,16-1,33 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,33-1,45 (m, 1H), 1,77-1,86 (m, 2H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,74-2,82 (m, 2H), 2,98 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,38-3,54 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 1H), 7,02 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 8,4, 5,1 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 8,4, 2,7 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

15 Compuesto lj-144

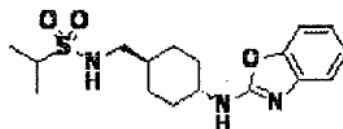
[Fórmula 511]



20 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,94-1,06 (m, 2H), 1,19-1,29 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,31-1,41 (m, 1H), 1,79-1,84 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,77 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,98 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 3,41-3,57 (m, 1H), 6,71-6,79 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H, J = 8,7, 4,8 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

25 Compuesto lj-145

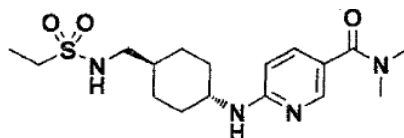
[Fórmula 512]



30 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,95-1,16 (m, 2H), 1,18-1,44 (m, 3H), 1,21 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,78-2,84 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,40-3,58 (m, 1H), 6,95 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,01 (brs, 1H), 7,09 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

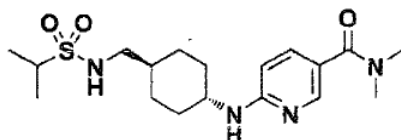
35 Compuesto lj-146

[Fórmula 513]



40 Compuesto lj-147

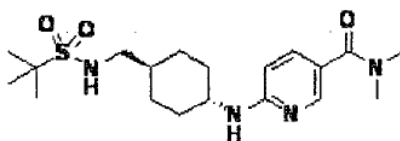
[Fórmula 514]



45

## Compuesto Ij-148

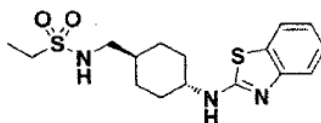
[Fórmula 515]



5

## Compuesto Ij-149

[Fórmula 516]



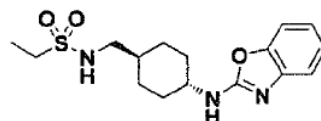
10

RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,93-1,10 (m, 2H), 1,13-1,30 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,39 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,98 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,56-3,70 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,20 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 7,5 Hz). Punto de fusión: 168-169°C. Anál. Calculado para  $C_{16}H_{23}N_3O_2S_2$ : C, 54,36; H, 6,56; N, 11,89; S, 18,14. Encontrado: C, 54,33; H, 6,55; N, 11,89; S, 18,05.

15

## Compuesto Ij-150

[Fórmula 517]



20

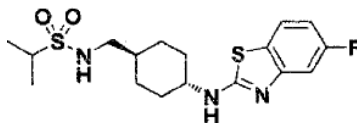
RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,93-1,10 (m, 2H), 1,12-1,30 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,39 (m, 1H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,99-2,12 (m, 2H), 2,78 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,98 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,40-3,58 (m, 1H), 6,95 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 7,8 Hz). Punto de fusión: 170-171°C. Anál. Calculado para  $C_{16}H_{23}N_3O_3S$ : C, 56,95; H, 6,87; N, 12,45; S, 9,50. Encontrado: C, 56,91; H, 6,91; N, 12,43; S, 9,51.

25

30

## Compuesto Ij-151

[Fórmula 518]



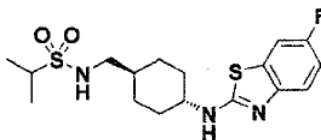
35

RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,10 (m, 2H), 1,12-1,30 (m, 2H), 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,38 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,08-3,22 (m, 1H), 3,54-3,70 (m, 1H), 6,83 (t, 1H, J = 10,5 Hz), 6,99 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 10,5, 2,1 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 8,4, 5,7 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 7,5 Hz). Punto de fusión: 165-166°C. Anál. Calculado para  $C_{17}H_{24}FN_3O_2S_2$ : C, 52,96; H, 6,27; F, 4,93; N, 10,90; S, 16,63. Encontrado: C, 52,99; H, 6,31; F, 5,00; N, 10,91; S, 16,84.

40

## Compuesto Ij-152

[Fórmula 519]



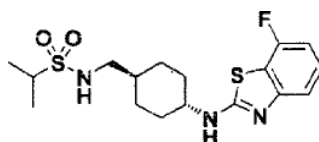
45



RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,09 (m, 2H), 1,11-1,28 (m, 2H), 1,22 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,38 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,52-3,67 (m, 1H), 6,98 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,03 (td, 1H, J = 9,6, 2,7 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 9,0, 5,1 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 7,2 Hz). Punto de fusión: 151-152°C. Anál. Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 52,96; H, 6,27; F, 4,93; N, 10,90; S, 16,63. Encontrado: C, 52,97; H, 6,28; F, 4,90; N, 10,87; S, 16,71.

Compuesto lj-153

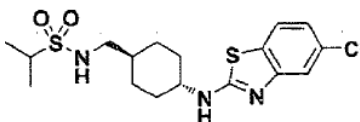
[Fórmula 520]



RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,94-1,12 (m, 2H), 1,14-1,31 (m, 2H), 1,22 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,39 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,55-3,70 (m, 1H), 6,84-6,94 (m, 1H), 6,99 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,18-7,28 (m, 2H), 8,21 (d, 1H, J = 7,2 Hz).

Compuesto lj-154

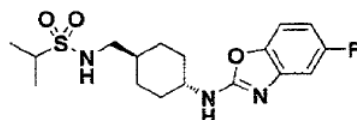
[Fórmula 521]



RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,93-1,10 (m, 2H), 1,13-1,30 (m, 2H), 1,22 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,38 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,08-3,22 (m, 1H), 3,54-3,70 (m, 1H), 6,98 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 7,5 Hz). Punto de fusión: 166-167°C. Anál. Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 50,79; H, 6,02; Cl, 8,82; N, 10,45; S, 15,95. Encontrado: C, 50,84; H, 6,04; Cl, 8,80; N, 10,44; S, 16,00.

Compuesto lj-155

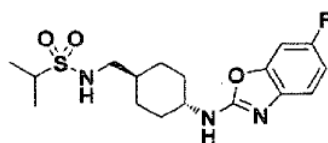
[Fórmula 522]



RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,08 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 2H), 1,22 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 1,38 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,99-2,14 (m, 2H), 2,80 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,42-3,54 (m, 1H), 6,74 (td, 1H, J = 8,8, 2,8 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,06 (dd, 1H, J = 9,6, 2,8 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 8,0, 4,4 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,0 Hz). Anál. Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ : C, 55,27; H, 6,55; F, 5,14; N, 11,37; S, 8,68. Encontrado: C, 55,16; H, 6,50; F, 5,16; N, 11,30; S, 8,42.

Compuesto lj-156

[Fórmula 523]

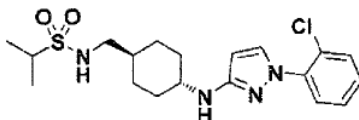


RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,08 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 2H), 1,22 (d, 6H, J = 6-9 Hz), 1,38 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,00-2,14 (m, 2H), 2,81 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,10-3,21 (m, 1H), 3,38-3,54 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H, J = 8,4, 4,8 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 7,8 Hz). Punto de fusión: 170-171°C. Anál. Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ : C, 55,27; H, 6,55; F, 5,14; N, 11,37; S, 8,68. Encontrado: C, 55,31; H, 6,59; F, 5,13; N, 11,46; S, 8,59.

## Compuesto lj-157

5

[Fórmula 524]

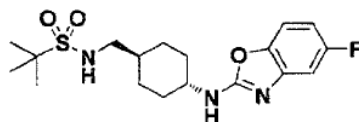


10 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,88-1,20 (m, 4H), 1,20 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,36 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 2H), 2,02-2,13 (m, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,05-3,25 (m, 2H), 5,36 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 5,76 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 7,30 (td, 1H, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,42 (td, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,84 (d, 1H, J = 2,7 Hz). Punto de fusión: 142-143°C.

## Compuesto lj-158

15

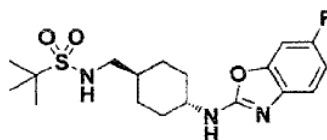
[Fórmula 525]



20 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92-1,08 (m, 2H), 1,19-1,34 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,38 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,99-2,14 (m, 2H), 2,88 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,40-3,56 (m, 1H), 6,75 (td, 1H, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,87 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,06 (dd, 1H, J = 9,3, 2,7 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 8,7, 4,5 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 7,8 Hz). Punto de fusión: 220-221°C. Calculado para  $C_{18}H_{26}FN_3O_3S$ : C, 56,38; H, 6,83; F, 4,95; N, 10,96; S, 8,36. Encontrado: C, 56,41; H, 6,90; F, 4,96; N, 11,07; S, 8,36.

## 25 Compuesto lj-159

[Fórmula 526]

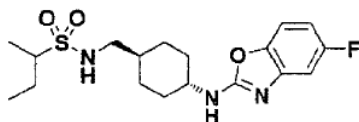


30 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,91-1,08 (m, 2H), 1,16-1,46 (m, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,89 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,38-3,54 (m, 1H), 6,88 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 6,90-7,00 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H, J = 8,7, 5,1 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 7,5 Hz). Anál. Calculado para  $C_{18}H_{26}FN_3O_3S$ : C, 56,38; H, 6,83; F, 4,95; N, 10,96; S, 8,36. Encontrado: C, 56,39; H, 6,93; F, 4,98; N, 11,09; S, 8,29.

35

## Compuesto lj-160

[Fórmula 527]



40

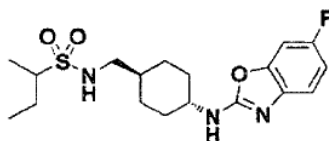
45 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,95 (t, 3H, J = 7,8 Hz), 0,92-1,07 (m, 2H), 1,21 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20-1,47 (m, 4H), 1,77-1,96 (m, 3H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,85-2,98 (m, 1H), 3,42-3,57 (m, 1H), 6,71-6,80 (m, 1H), 7,00 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,06 (dd, 1H, J = 9,3, 2,7 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 8,7, 4,5 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 7,8 Hz). Punto de fusión: 172-173°C. Anál. Calculado para  $C_{18}H_{26}FN_3O_3S$ : C, 56,38; H, 6,83; F, 4,95; N, 10,96; S, 8,36. Encontrado: C, 56,37; H, 6,84; F, 5,04; N, 11,12; S, 8,14.

45

## Compuesto lj-161

50

[Fórmula 528]



5 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,92-1,08 (m, 2H), 1,21 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20-1,47 (m, 4H), 1,77-1,96 (m, 3H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,85-2,98 (m, 1H), 3,38-3,56 (m, 1H), 6,90-6,98 (m, 1H), 7,00 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 8,7, 5,1 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 7,8 Hz). Punto de fusión: 173-174°C. Anál. Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ : C, 56,38; H, 6,83; F, 4,95; N, 10,96; S, 8,36. Encontrado: C, 56,45; H, 6,80; F, 4,93; N, 11,02; S, 8,54.

10 Ensayo 1: transportabilidad a través de la barrera hematoencefálica y potencial de interacciones fármaco-fármaco por P-gp

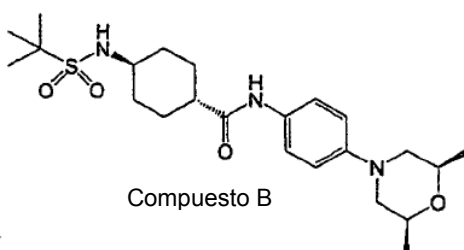
15 La transportabilidad de los compuestos de la presente invención a través de la barrera hematoencefálica (coeficiente de partición sangre-cerebro,  $K_p$ ) en ratones (ratones Jcl; C57BL/6J, ♂, 7 semanas) se definió como la diferencia de concentración de los compuestos en el plasma y en el cerebro después de haberlos inyectado por vía intravenosa (0,5 mg/2 ml/kg). El valor  $K_p$  del cerebro para el compuesto (I-72) (ejemplo de referencia) ( $K_p$  cont.) fue de 1,29, lo cual representa una elevada transportabilidad a través de la barrera hematoencefálica.

20 Para examinar el potencial de interacciones fármaco-fármaco por P-gp in vivo se calcularon los valores  $K_p$  de los compuestos de la presente invención con ( $K_p$  CSA) o sin ( $K_p$  Cont.) ciclosporina A (20 mg/kg), un inhibidor de P-gp. El valor  $K_p$  CSA del compuesto (I-72) fue de 1,14 y la relación calculada  $K_p$  CSA /  $K_p$  Cont. fue de 0,9. El resultado indica que el compuesto (I-72) no tiene ningún potencial importante de interacciones fármaco-fármaco por P-gp en ratones.

25 Por otro lado también se examinó en ratones el potencial de interacciones fármaco-fármaco por P-gp del compuesto amídico B, cuya estructura es similar a la del compuesto (I-72). El  $K_p$  Cont. y el  $K_p$  CSA fueron de 0,04 y 0,84 respectivamente. La relación  $K_p$  CSA /  $K_p$  Cont fue superior a 1,0 (es decir 20,5), lo cual indica que el compuesto es excretado eficazmente por la P-gp desde el cerebro a los vasos y que podían inducirse importantes interacciones fármaco-fármaco en los ratones.

30

[Fórmula 529]



35 Ensayo 2: afinidad por el receptor NPY-Y5

40 Se clonó en un vector (pME18S, Takebe et al. Mol. Cell. Biol. 8, 466.472) la secuencia de ADNc codificadora de un receptor NPY-Y5. El vector de expresión obtenido se transfectó en células huésped CHO, empleando el reactivo Lipofect AMINE (marca comercial de Gico BRL Co., Ltd.) según el manual de instrucciones. Se obtuvieron células que expresan el receptor NPY-Y5 de forma estable.

45 Las membranas preparadas a partir de las células CHO que expresan el receptor NPY-Y5, el compuesto de la presente invención y 30.000 cpm [ $^{125}\text{I}$ ] de péptido YY (concentración final 60 pM, de Amersham) se incubaron en tampón de ensayo (tampón HEPES-Hanks 20mM con albúmina de suero bovino 0,1%, a pH 7,4) a 20°C durante 2 horas y luego la membrana se separó de la mezcla mediante un filtro de vidrio (GF/C) previamente empapado con polietilimina al 1%. Después de lavar con tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) la radiactividad retenida en los filtros se cuantificó mediante un contador gamma. La fijación no específica se definió como la cantidad de radiactividad unida a las membranas tras la incubación en presencia de 200 nM de péptido YY. Se calculó la concentración inhibitoria del 50% del compuesto ensayado contra la fijación específica de péptido YY (valor  $\text{IC}_{50}$ ) (Inui, A. et al. Endocrinology 131, 2090 - 2096 (1992)). Los resultados se muestran en la tabla 1 (ejemplos de referencia: compuestos n° li-1, li-34, li-44, lj-1, lj-59, lj-66, lj-150 y lj-156).

50

Los compuestos de la presente invención inhibieron la fijación de péptido YY (homólogo de NPY) al receptor NPY-Y5, lo cual indica que tienen afinidad por el receptor NPY-Y5.

[Tabla 1]

5

Compuesto n°	IC <sub>50</sub> de fijación (nM)	Compuesto n°	IC <sub>50</sub> de fijación (nM)
li-1	0,10	lj-152	0,35
		lj-153	0,12
li-34	11	lj-154	0,17
li-44	3,4	lj-155	0,88
lj-1	0,70	lj-156	0,68
		lj-157	0,16
lj-59	2,5		
lj-66	0,39	lj-159	0,60
lj-149	0,92	lj-160	0,55
lj-150	4,66	lj-161	0,69
lj-151	0,12		

#### Ensayo 3: efecto inhibitor de la producción de cAMP en células CHO

10 Se incubaron células CHO que expresan receptor NPY-Y5 humano, en presencia de isobutilmetilxantina 0,1 mM (SIGMA) y RO-201724 0,2 mM (Calbiochem) a 37°C durante 20 min. Tras la incubación se añadió el compuesto de la presente invención y luego se incubó la mezcla durante 10 min. Después se agregó NPY 50 nM y forskolin 10 mM (SIGMA) y la mezcla se incubó durante 30 min. Después de terminar la reacción añadiendo HCl 1N se determinó la cantidad de cAMP en el sobrenadante mediante un kit EIA (Amersham LIFE SCIENCE). La actividad inhibitoria de NPY contra la producción de cAMP estimulada por forskolin se expresó como el 100% y se calculó la concentración inhibitoria del 50% (valor IC<sub>50</sub>) del compuesto de la presente invención contra la actividad de NPY.

#### Ensayo 4

20 Empleando las membranas preparadas a partir de células de expresión de Y1 (neuroblastoma humano, SK-N-MC) y las membranas preparadas a partir de células de expresión de Y2 (neuroblastoma humano, SMS-KAN), se realizó este ensayo de manera similar al ensayo 2, con el fin de determinar la afinidad de los compuestos por el receptor NPY-Y1 y NPY-Y2. Los resultados mostraron que los compuestos de la presente invención no tenían una afinidad significativa por sus receptores, lo cual indica una gran selectividad para el receptor NPY-Y5.

#### Ensayo 5

30 Bajo anestesia con dietiléter, en el cráneo de ratones macho C57BL/6J (de 12-14 semanas de edad, 25-30 g) se practicó una incisión de aproximadamente 1 cm de longitud desde la cresta occipital externa hacia el dorso nasal y luego se perforó por el lado izquierdo a 1 mm de la bregma. Una vez recuperados de la anestesia, se dosificó a los ratones solución de hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% (vehículo, de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd) o los compuestos de la presente invención suspendidos en la solución de hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5%. Una hora después del tratamiento cada animal recibió suero fisiológico o un agonista específico del receptor NPY-Y5 [cPP<sup>1-7</sup>, NPY<sup>19-23</sup>, Ala<sup>31</sup>, Aib<sup>32</sup>, Gln<sup>34</sup>]-polipéptido pancreático h (0,1 nmol/1,5 µml de suero fisiológico/ratón) a través de la abertura craneal, usando una cánula. Se midió el alimento residual a las 2 y 4 horas posteriores al tratamiento. La tasa de inhibición de la ingesta de alimento inducida por el agonista Y5 debida a los compuestos se calculó de la manera siguiente: tasa de inhibición (%) = [1 - (ingesta de alimento (g) por los ratones tratados con el compuesto, que recibieron agonista Y5 - ingesta de alimento (g) por los ratones tratados con vehículo, que recibieron suero fisiológico) / (ingesta de alimento (g) por los ratones tratados con vehículo, que recibieron suero fisiológico)] x 100. Como muestra la tabla 2, los compuestos a 1,5 mg/kg o 6 mg/kg moderaron significativamente la ingesta de alimento inducida por el agonista Y5, en comparación con la solución de hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5%. En la tabla 2 figuran las tasas de inhibición a las 4 horas posteriores a la dosificación (ejemplos de referencia: compuestos n° li-45, li-55, lj-4, lj-110 y lj-150).

[Tabla 2]

Compuesto nº	Tasa de inhibición	Compuesto nº	Tasa de inhibición
li-45	76,2%	lj-153	73,0%
li-55	64,3%	lj-154	81,3%
lj-4	88,2%	lj-155	56,1% *
lj-110	90,3%		
lj-149	62,6%	lj-158	70,5%
lj-150	25,3%	lj-159	83,2%
lj-151	78,4% *	lj-160	36,6% *
lj-152	62,6% *	lj-161	15,8% *
* Dosis 1,5 mg/kg			

## Ensayo 6

5 Antes de administrarles los compuestos de la presente invención se alimentaron ratones C57BL/6J macho con una dieta rica en grasa, para inducir obesidad. A los ratones obesos por la dieta rica en grasa (13-14 semanas de edad, peso corporal 28-33 g) se les dosificó dos veces al día (b.i.d.) durante 3 semanas solución de hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% (vehículo, de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd) o los compuestos de la presente invención suspendidos en la solución de hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5%, con la misma dieta. Se controlaron diariamente los cambios de peso corporal. Como muestran las figuras 1 y 2 (ejemplos de referencia), los compuestos a 6 mg/kg b.i.d. moderaron significativamente la ganancia de peso corporal en comparación con la solución de hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% (vehículo).

## 15 Ejemplos de formulación

Los siguientes ejemplos de formulación no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

## 20 Ejemplo de formulación 1 (ejemplo de referencia). Tabletas

20	Compuesto (I-1)	15 mg
	Almidón	15 mg
	Lactosa	15 mg
25	Celulosa cristalina	19 mg
	Poli(alcohol vinílico)	3 mg
	Agua destilada	30 ml
	Estearato cálcico	3 mg

30 Se mezclan uniformemente todos los ingredientes anteriores menos el estearato cálcico. Luego la mezcla se trituro, se granuló y se secó para lograr un tamaño de grano idóneo. Después se agregó el estearato cálcico al granulado. Por último se elaboraron las tabletas por compresión.

## Ejemplo de formulación 2 (ejemplo de referencia). Cápsulas

35	Compuesto (I-2)	10 mg
	Estearato magnésico	10 mg
	Lactosa	80 mg

40 Se mezclaron uniformemente los ingredientes anteriores para obtener polvo o granulado fino y luego la mezcla resultante se llenó en cápsulas.

## Ejemplo de formulación 3 (ejemplo de referencia). Granulados

45	Compuesto (I-3)	30 g
	Lactosa	265 g
	Estearato magnésico	5 g

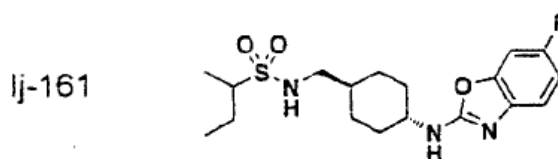
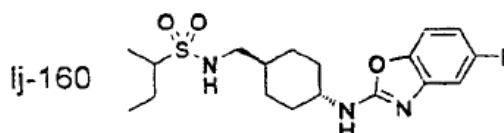
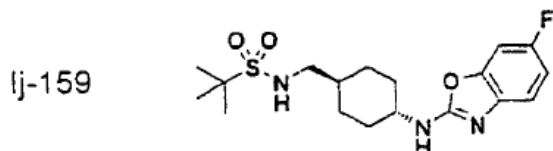
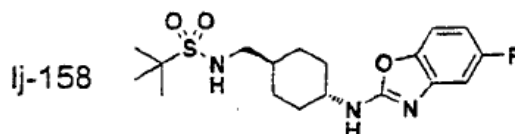
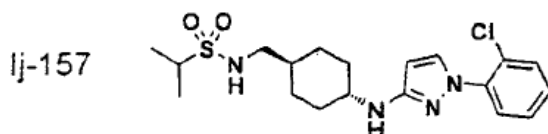
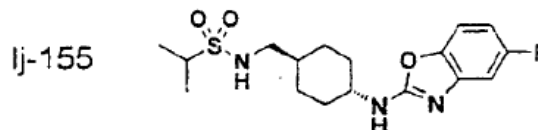
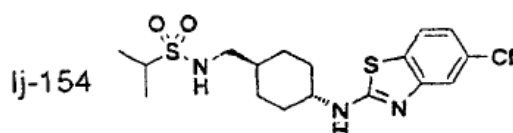
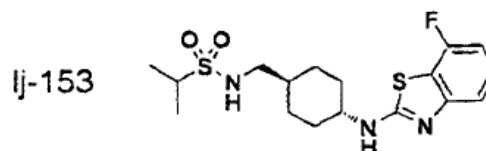
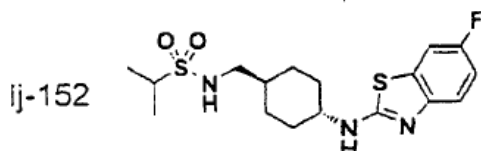
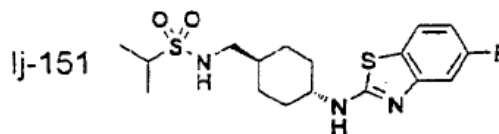
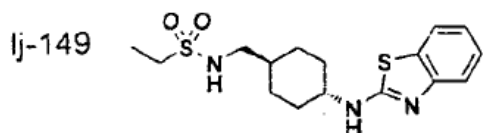
50 Después de mezclar uniformemente los ingredientes anteriores se comprimió la mezcla. Los productos comprimidos se trituraron, se granularon y se tamizaron para lograr un tamaño de grano adecuado.

## Aplicación industrial

55 Tal como demuestran los ensayos anteriores, los compuestos de la presente invención tienen actividad antagonista del receptor NPY-Y5. Por consiguiente la presente invención es útil como composición anoréctica o antiobesidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, la sal o el solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, la sal o el solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, para usar en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad relacionada con el receptor NPY-Y5.

4. Una composición anoréctica o antiobesidad que lleva el compuesto, la sal o el solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1.

5. El compuesto, la sal o el solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, o la composición según una de las reivindicaciones 2 a 4, para usar en el tratamiento y/o prevención de trastornos de alimentación, obesidad o hiperorexia.

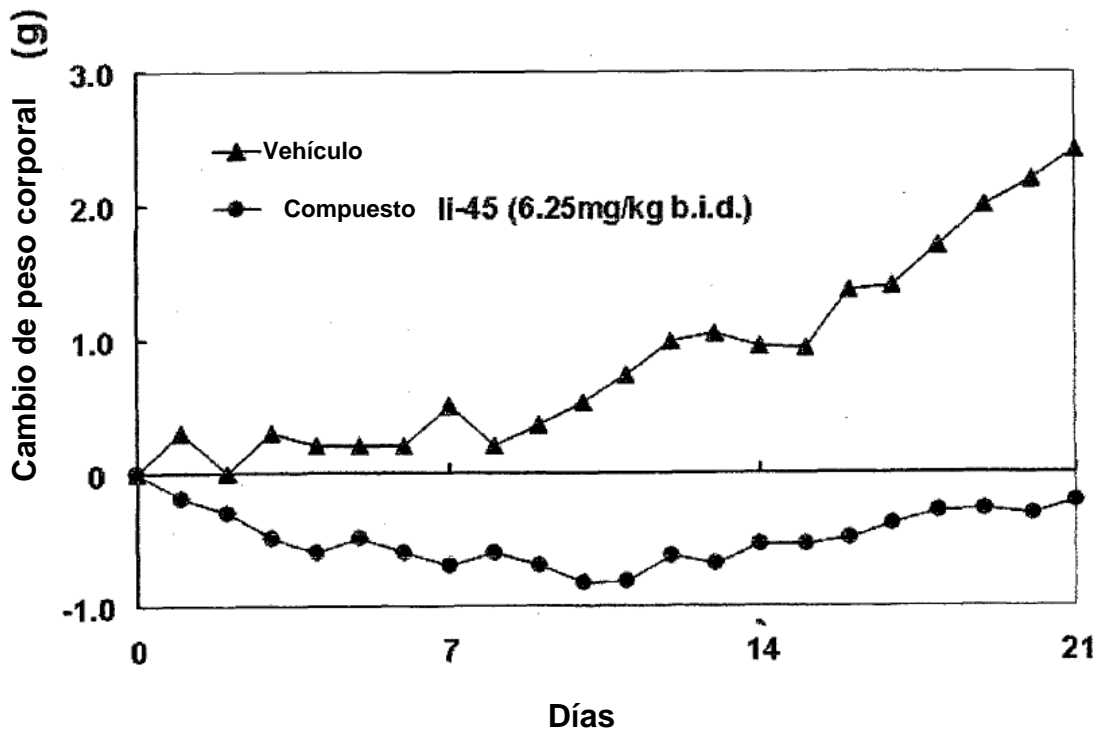
6. El compuesto, la sal o el solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, o la composición según una de las reivindicaciones 2 a 4, para usar en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad en que la obesidad actúa como factor de riesgo.

5

7. El compuesto, la sal o el solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 6 o la composición para uso según la reivindicación 6, en que la enfermedad es diabetes, hipertensión, hiperlipemia, aterosclerosis o síndrome coronario agudo.

10

[ Figura 1 ]



[ Figura 2 ]

