

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 375**

51 Int. Cl.:

C07D 207/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2006 E 11185205 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2407451**

54 Título: **Compuestos de 3-aminopirrolidina N,N-sustituídos útiles como inhibidores de la recaptación de monoaminas**

30 Prioridad:

13.05.2005 JP 2005141230

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2014

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kandatsukasa-cho 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**KURIMURA, MUNEAKI;
TAIRA, SHINICHI;
TOMOYASU, TAKAHIRO;
ITO, NOBUAKI;
TAI, KUNINORI;
TAKEMURA, NORIAKI;
MATSUZAKI, TAKAYUKI;
MENJO, YASUHIRO;
MIYAMURA, SHIN;
SAKURAI, YOHJI;
WATANABE, AKIHITO;
SAKATA, YASUYO;
MASUMOTO, TAKUMI;
AKAZAWA, KOHEI;
SUGINO, HARUHIKO;
AMADA, NAOKI;
OHASHI, SATOSHI;
SHINOHARA, TOMOICHI;
SASAKI, HIROFUMI;
MORITA, CHISAKO;
YAMASHITA, JUNKO y
NAKAJIMA, SATOKO**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 446 375 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos 3-aminopirrolidina N,N-sustituidos útiles como inhibidores de la recaptación de monoaminas.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de pirrolidina

10 **Antecedentes de la invención**

En los organismos tres tipos de monoamina, conocidas como serotonina, norepinefrina y dopamina actúan como neurotransmisores. Por lo tanto, los productos farmacéuticos que presentan un efecto inhibitor de la recaptación de monoaminas se utilizan ampliamente como productos farmacéuticos terapéuticos para enfermedades de los sistemas nerviosos central y periférico.

15 Muchos de los productos farmacéuticos utilizados hasta hoy para el tratamiento de la depresión inhiben selectivamente la recaptación de la norepinefrina o de la serotonina. Entre los ejemplos de estos productos farmacéuticos se incluyen la imipramina (un antidepresivo de primera generación), la maprotilina (un antidepresivo de segunda generación), inhibidores selectivos de la captación de la serotonina tales como la fluoxetina (ISRS, antidepresivos de tercera generación), inhibidores de la recaptación de la serotonina y/o de la norepinefrina tales como la venlafaxina (IRSN, antidepresivos de cuarta generación) y similares (ver Sadanori Miura, Rinhoseishinyakuri (Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology 3:311-318, 2000).

25 Sin embargo, se requieren por lo menos tres semanas para que estos productos farmacéuticos muestren sus efectos terapéuticos y, además, estos productos farmacéuticos no consiguen efectos suficientes en aproximadamente el 30% de los pacientes que sufren depresión (ver Phil Skolnick, European Journal of Pharmacology 375:31-40, 2001).

30 La patente US nº 6.153.626 se refiere a compuestos heterocíclicos nitrogenados de 5 a 7 elementos que presentan un grupo amino con dos residuos aromáticos. Los compuestos son ligandos de receptores de opioides y pueden utilizarse terapéuticamente, en particular en el control del dolor.

35 Codd E. *et al.*, American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics 274(3):1263-1270, 1995, examina el efecto de determinados opioides sobre la recaptación de las monoaminas serotonina (5-HT) y la norepinefrina (NE). Se ha encontrado que algunos opioides presentan una acción inhibitor de la recaptación de monoaminas, mientras que otros no presentan este efecto.

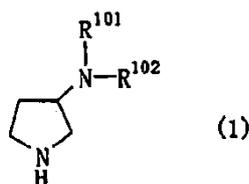
Exposición de la invención

40 Un objetivo de la invención es proporcionar una preparación farmacéutica que presenta un espectro terapéutico más amplio que los antidepresivos conocidos y que sea capaz de mostrar efectos terapéuticos suficientes tras la administración a corto plazo.

45 Los presentes inventores han llevado a cabo amplias investigaciones para conseguir el objetivo anteriormente indicado y han encontrado que puede utilizarse un compuesto de pirrolidina representado por la fórmula (1) para producir dicha preparación farmacéutica deseada. La presente invención se ha llevado a cabo basándose en este resultado.

50 La presente invención proporciona un compuesto de pirrolidina, una composición que comprende dicho compuesto, un agente que comprende dicho compuesto, un uso de dicho compuesto, un método para el tratamiento de un trastorno y un procedimiento para producir dicho compuesto, tal como se indica en los ítems 1 a 10, a continuación:

ítem 1: compuesto de pirrolidina de fórmula general (1):



55 o una sal del mismo,

60 en el que R¹⁰² es (1) un grupo fenilo,

y el grupo (1) puede presentar uno o más sustituyentes seleccionados de entre (1-1) y (1-33) y (1-35), a continuación, en el anillo fenilo:

- 5 (1-1) átomos de halógeno,
(1-2) grupos alquiltio C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno,
(1-3) grupos alquilo C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno,
10 (1-4) grupos alcoxi C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno,
(1-5) grupo nitro,
15 (1-6) grupos alcoxycarbonilo C₁₋₆,
(1-7) grupos amino sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆,
(1-8) grupos alquilsulfonilo C₁₋₆,
20 (1-9) grupo ciano,
(1-10) grupo carboxi,
(1-11) grupo hidroxí,
25 (1-12) grupos tienilo,
(1-13) grupos oxazolilo,
30 (1-14) grupos naftilo,
(1-15) grupo benzoilo,
35 (1-16) grupos fenoxi sustituidos opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno en el anillo fenilo,
(1-17) grupos fenil-alcoxi C₁₋₆,
(1-18) grupos alcanoililo C₁₋₆,
40 (1-19) grupos fenilo sustituidos opcionalmente en el anillo fenilo con uno a cinco sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alcoxi C₁₋₆, grupo ciano, grupos alcanoililo C₁₋₆ y grupos alquilo C₁₋₆,
45 (1-20) grupos fenilalquilo C₁₋₆,
(1-21) grupos cianoalquilo C₁₋₆,
(1-22) grupos sulfonilo sustituidos con grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 elementos, conteniendo el grupo heterocíclico en el anillo heterocíclico uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,
50 (1-23) grupos tiazolilo sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ en el anillo tiazol,
(1-24) grupos imidazolilo,
55 (1-25) grupos aminoalquilo C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ en el grupo amino,
(1-26) grupos pirrolidinil-alcoxi C₁₋₆,
60 (1-27) grupos isoxazolilo,
(1-28) grupos cicloalquilcarbonilo,
(1-29) grupos naftiloxi,
65 (1-30) grupos piridilo,

(1-31) grupos furilo,

(1-32) grupo feniltio,

5 (1-35) grupos heterocíclicos saturados de 5 a 7 elementos que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando sustituido opcionalmente el grupo heterocíclico con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en grupo oxo, grupos alquilo C₁₋₆, grupos alcanoilo C₁₋₆, grupos fenilalquilo C₁₋₆, grupos fenilo sustituidos opcionalmente en el anillo fenilo con uno a tres
10 elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alcoxi C₁₋₆, y grupos piridilo, y

R¹⁰¹ es

15 (1) un grupo fenilo,

y el grupo (1) puede presentar en el anillo fenilo uno a tres sustituyentes seleccionados de entre los grupos (1-1) a (1-32) y (1-35),

20 con la condición de que R¹⁰¹ y R¹⁰² no sea simultáneamente fenilo no sustituido.

Ítem 2: un compuesto de pirrolidina de fórmula general (1) o una sal del mismo según el Ítem 1, en el que:

R¹⁰¹ es:

25 (1) un grupo fenilo,

y el grupo (1) puede presentar en el anillo fenilo uno a tres sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en (1-1) átomos de halógeno y (1-3) grupos alquilo C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con uno a tres átomos de
30 halógeno.

Ítem 3: un compuesto de pirrolidina de fórmula general (1) o una sal del mismo según el Ítem 2, en el que:

R¹⁰² es:

35 (1) un grupo fenilo,

y el grupo (1) puede presentar en el anillo fenilo uno a tres sustituyentes seleccionados de entre los grupos (1-1) a (1-33) y (1-35) según se define en la reivindicación 1.

40 Ítem 4: un compuesto de pirrolidina de fórmula general (1) o una sal del mismo según el Ítem 3, en el que:

R¹⁰¹ es:

45 un grupo monohalofenilo, un grupo dihalofenilo o un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₆,

R¹⁰² es:

50 (1) un grupo fenilo,

y el grupo (1) puede presentar en el anillo fenilo uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en (1-1) átomos de halógeno, (1-3) grupos alquilo C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de
55 halógeno, y (1-9) grupo ciano.

Ítem 5: un compuesto de pirrolidina de fórmula general (1) o una sal del mismo según el Ítem 4 seleccionado de entre el grupo que consiste en:

(4-clorofenil)fenil-(S)-pirrolidín-3-ilamina,

60 (4-fluorofenil)fenil-(S)-pirrolidín-3-ilamina,

(3,4-difluorofenil)fenil-(S)-pirrolidín-3-ilamina,

65 bis-(4-fluorofenil)-(S)-pirrolidín-3-ilamina,

(3,4-difluorofenil)-(4-fluorofenil)-(S)-pirrolidín-3-ilamina,

(3-cloro-4-fluorofenil)-(S)-pirrolidín-3-il-p-tolilamina,

5 4-[(S)-(4-fluoro-3-metilfenil)pirrolidín-3-ilamino]-benzonitrilo, y

bis-(3-fluorofenil)-(S)-pirrolidín-3-ilamina.

10 Ítem 6: composición farmacéutica que comprende un compuesto de pirrolidina de fórmula general (1) o una sal del mismo según el Ítem 1 a modo de principio activo y un portador farmacéuticamente aceptable.

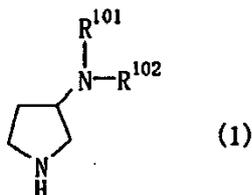
15 Ítem 7: un agente profiláctico y/o terapéutico para trastornos causados por una neurotransmisión reducida de la serotonina, la norepinefrina o la dopamina, que comprende a modo de principio activo un compuesto de pirrolidina de fórmula general (1) o una sal del mismo según el Ítem 1.

20 Ítem 8: un agente profiláctico y/o terapéutico según el Ítem 7, en el que el trastorno se selecciona de entre el grupo que consiste en hipertensión, depresión, trastornos de ansiedad, miedo, síndrome de estrés postraumático, síndrome de estrés agudo, trastorno de personalidad por evitación, trastorno dismórfico corporal, eyaculación precoz, trastornos de la alimentación, obesidad, dependencias químicas del alcohol, cocaína, heroína, fenobarbital, nicotina y benzodiacepinas, cefalea en racimo, migraña, trastorno de dolor, enfermedad de Alzheimer, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de pánico, trastornos de la memoria, enfermedad de Parkinson, trastornos endocrinos, espasmo vascular, ataxia cerebelar, trastornos del tracto gastrointestinal, síndrome negativo de la esquizofrenia, síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia por estrés, síndrome de Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), hemicránea paroxística crónica, fatiga crónica, cataplexia, síndrome de la apnea del sueño y cefalea.

25 Ítem 9: un agente profiláctico y/o terapéutico según el Ítem 7, en el que el trastorno se selecciona de entre el grupo que consiste en:

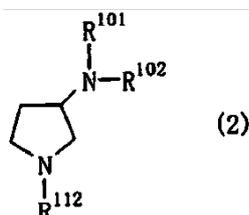
30 depresiones seleccionadas de entre el grupo que consiste en depresión mayor, trastorno bipolar 1, trastorno bipolar 2, episodio mixto, trastornos distímicos, ciclador rápido, depresión atípica, trastornos afectivos estacionales, depresión postparto, depresión menor, trastorno depresión breve recurrente, depresión intratable/depresión crónica, depresión doble, trastornos del humor inducidos por el alcohol, trastorno mixto ansioso-depresivo, depresiones inducidas por diversos trastornos físicos seleccionados de entre el grupo que consiste en enfermedad de Cushing, hipotiroidismo, síndrome de hiperparatiroidismo, enfermedad de Addison, síndrome de amenorrea durante la lactancia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, sangrado intracerebral, diabetes, síndrome de fatiga crónica y cánceres, depresión en la adultez intermedia, depresión senil, depresión de niños y adolescentes, depresión inducida por interferones, depresión inducida por trastorno de la adaptación y ansiedad inducida por neuropatía seleccionada de entre el grupo que consiste en traumatismo cefálico, infección cerebral y lesión del oído interno.

40 Ítem 10: un procedimiento para producir un compuesto de pirrolidina de fórmula general (1):



45 o una sal del mismo, en el que R¹⁰¹ y R¹⁰² se han definido anteriormente, en el Ítem 1, comprendiendo el procedimiento:

50 (1) someter un compuesto de fórmula general (2):



en la que R¹⁰¹ y R¹⁰² han sido definidos anteriormente, en el Ítem 1, y R¹¹² es un grupo protector de amino, a una reacción de eliminación para eliminar el grupo protector de amino.

A continuación se proporcionan ejemplos específicos de grupos de fórmula general (1).

Entre los ejemplos de átomos de halógeno se incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Entre los ejemplos de grupos alquiltio C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno se incluyen grupos alquiltio C₁₋₆ lineales o ramificados sustituidos opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno, tales como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, *terc*-butiltio, *sec*-butiltio, n-pentiltio, isobutiltio, *terc*-butiltio, *sec*-butiltio, n-pentiltio, isopentiltio, neopentiltio, n-hexiltio, isohexiltio, 3-metilpentiltio, trifluorometiltio, triclorometiltio, clorometiltio, bromometiltio, fluorometiltio, yodometiltio, difluorometiltio, dibromometiltio, 2-cloroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 2,2,2-tricloroetiltio, 3-cloropropiltio, 2,3-dicloropropiltio, 4,4,4-triclorobutiltio, 4-fluorobutiltio, 5-cloropentiltio, 3-cloro-2-metilpropiltio, 5-bromohexiltio, 5,6-dibromohexiltio, etc.

Entre los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno se incluyen grupos alquilo C₁₋₆ lineales o ramificados sustituidos opcionalmente con uno a cuatro átomos de halógeno, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, 3-metilpentilo, trifluorometilo, triclorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, yodometilo, difluorometilo, dibromometilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 4,4,4-triclorobutilo, 4-fluorobutilo, 5-cloropentilo, 3-cloro-2-metilpropilo, 5-bromohexilo, 5,6-dibromohexilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno se incluyen grupos alcoxi C₁₋₆ lineales o ramificados sustituidos opcionalmente con uno a cuatro átomos de halógeno, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, 3-metilpentiloxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, clorometoxi, bromometoxi, fluorometoxi, yodometoxi, difluorometoxi, dibromometoxi, 2-cloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxi, 4-fluorobutoxi, 5-cloropentiloxi, 3-cloro-2-metilpropoxi, 5-bromohexiloxi, 5,6-dibromohexiloxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, etc.

Entre los ejemplos de grupos alcoxicarbonilo C₁₋₆ se incluyen grupos alcoxicarbonilo en los que la fracción alcoxi es un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, *sec*-butoxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo, neopentiloxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, isohexiloxicarbonilo, 3-metilpentiloxicarbonilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ se incluyen grupos alquilo C₁₋₆ lineales o ramificados, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, 3-metilpentilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos de alcanoilo inferior se incluyen un grupo alcanoilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, *terc*-butilcarbonilo, hexanoilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos alquilsulfonilo C₁₋₆ se incluyen grupos alquilsulfonilo C₁₋₆ lineales o ramificados, tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, neopentilsulfonilo, n-hexilsulfonilo, isohexilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos fenoxi sustituidos opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno en el anillo fenilo se incluyen fenoxi, 2-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 2-clorofenoxi, 3-clorofenoxi, 4-clorofenoxi, 2-bromofenoxi, 3-bromofenoxi, 4-bromofenoxi, 2-yodofenoxi, 3-yodofenoxi, 4-yodofenoxi, 2,3-difluorofenoxi, 3,4-difluorofenoxi, 3,5-difluorofenoxi, 2,4-difluorofenoxi, 2,6-difluorofenoxi, 2,3-diclorofenoxi, 3,4-diclorofenoxi, 3,5-diclorofenoxi, 2,4-diclorofenoxi, 2,6-diclorofenoxi, 3,4,5-trifluorofenoxi, 3,4,5-triclorofenoxi, 2,4,6-trifluorofenoxi, 2,4,6-triclorofenoxi, 2-fluoro-4-bromofenoxi, 4-cloro-3-fluorofenoxi, 2,3,4-triclorofenoxi, etc.

Entre los ejemplos de grupos fenilalcoxi C₁₋₆ se incluyen grupos fenilalcoxi en los que la fracción alcoxi es un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como benciloxi, 2-feniletixi, 1-feniletixi, 3-fenilpropoxi, 4-fenilbutoxi, 5-fenilpentiloxi, 6-fenilhexiloxi, 1,1-dimetil-2-feniletixi, 2-metil-3-fenilpropoxi, etc.

Entre los ejemplos de grupos fenilalquilo C₁₋₆ se incluyen grupos fenilalquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 4-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 2-metil-3-fenilpropilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos cianoalquilo C₁₋₆ se incluyen grupos cianoalquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo, 3-cianopropilo, 4-cianobutilo, 1,1-dimetil-2-cianoetilo, 5-cianopentilo, 6-cianohexilo, 1-cianoisopropilo, 2-metil-3-cianopropilo, etc.

5 Entre los ejemplos de grupos tiazolilo sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-6} en el anillo tiazol se incluyen grupos tiazolilo sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-6} lineales o ramificados en el anillo tiazol, tales como (2-, 4-, o 5-)tiazolilo, 2-metil-(4- o 5-)tiazolilo, 4-metil-(2- o 5-)tiazolilo, 2-metil-(4- o 5-)tiazolilo, 4-n-propilo-(2- o 5-)tiazolilo, 5-n-butil-(2- o 4-)tiazolilo, 2-n-pentil-(4- o 5-)tiazolilo, 4-n-hexilo-(2- o 5-)tiazolilo, 2,4-dimetil-5-tiazolilo, etc.

10 Entre los ejemplos de grupos aminoalquilo C_{1-6} sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-6} en un grupo amino se incluyen grupos aminoalquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado y que se encuentran sustituidos opcionalmente en un grupo amino con uno o dos grupos alquilo C_{1-6} lineales o ramificados, tales como aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 6-aminohexilo, 1,1-dimetil-2-aminoetilo, 2-metil-3-aminopropilo, metilaminometilo, 2-etilaminoetilo, 3-propilaminopropilo, 3-isopropilaminopropilo, 4-butilaminobutilo, 5-pentilaminopentilo, 6-hexilaminohexilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-diisopropilaminopropilo, 3-dimetilaminopropilo, diisopropilaminometilo, 3-diisopropilaminopropilo, 15 (N-etil-N-propilamino)metilo, 2-(N-metil-N-hexilamino)metilo, etc.

20 Entre los ejemplos de grupos de pirrolidinil-alcoxi C_{1-6} se incluyen grupos de pirrolidinil-alcoxi en los que la fracción alcoxi es un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, tal como (1-, 2- o 3-)pirrolidinil-metoxi, 2-[(1-, 2- o 3-)pirrolidinil]etoxi, 1-[(1-, 2- o 3-)pirrolidinil]etoxi, 3-[(1-, 2- o 3-)pirrolidinil]propoxi, 4-[(1-, 2- o 3-)pirrolidinil]butoxi, 5-[(1-, 2- o 3-)pirrolidinil]pentiloxi, 6-[(1-, 2- o 3-)pirrolidinil]hexiloxi, 1,1-dimetil-2-[(1-, 2- o 3-)pirrolidinil]etoxi, 2-metil-3-[(1-, 2- o 3-)pirrolidinil]propoxi, etc.

25 Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo se incluyen grupos cicloalquilo C_{3-8} , tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.

Entre los grupos cicloalquilcarbonilo se incluyen grupos cicloalquilcarbonilo, en los que la fracción cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C_{3-8} , tal como ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo, ciclooctilcarbonilo, etc.

30 Entre los grupos alcoxi C_{1-6} se incluyen grupo alcoxi C_{1-6} lineales o ramificados, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, 3-metilpentiloxi, etc.

35 Entre los ejemplos de grupos alquiltio C_{1-6} se incluyen grupos alquiltio C_{1-6} lineales o ramificados, tales como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, *terc*-butiltio, *sec*-butiltio, n-pentiltio, isopentiltio, neopentiltio, n-hexiltio, isohexiltio, 3-metilpentiltio, etc.

40 Entre los ejemplos de grupos fenilo sustituidos opcionalmente en el anillo fenilo con uno a tres elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alcoxi C_{1-6} se incluyen grupos fenilo sustituidos opcionalmente en el anillo fenilo con uno a tres elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alcoxi C_{1-6} lineales o ramificados, tales como fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 3-butoxifenilo, 4-pentiloxifenilo, 4-hexiloxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-metoxi-4-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-bromofenilo, 4-yodofenilo, 2-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-yodofenilo, 3-yodofenilo, 2,3-dibromofenilo, 2,4-diyodofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, etc.

50 Entre los ejemplos de grupos heterocíclicos saturados de 5 a 7 elementos que contienen en el anillo heterocíclico uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre se incluyen pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, tiomorfolino, homopiperazinilo, homopiperidinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo y pirazolidinilo.

55 Entre los ejemplos de los grupos heterocíclicos anteriormente indicados sustituidos con uno a tres elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en grupo oxo, grupos alquilo C_{1-6} , grupos alcanilo C_{1-6} , grupos alquilo C_{1-6} , grupos fenilo sustituidos opcionalmente en el anillo fenilo con uno a tres elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alcoxi C_{1-6} , y grupos piridilo,

60 se incluyen los grupos heterocíclicos anteriormente indicados sustituidos con uno a tres elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en grupos oxo, grupos alquilo C_{1-6} lineales o ramificados, grupos alcanilo C_{1-6} lineales o ramificados, grupos fenilalquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, grupos fenilo sustituidos opcionalmente en el anillo fenilo con uno a tres elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alcoxi C_{1-6} lineales o ramificados, y grupos piridilo,

65

tales como 2-oxo-(1-, 3-, 4- o 5-)pirrolidinilo, 2-oxo-(1-, 3-, 4-, 5- o 6-)piperazinilo, 4-metil-(1-, 2- o 3-)piperazinilo, 4-acetil(1-, 2- o 3-)piperazinilo, 4-etil-(1-, 2- o 3-)piperazinilo, 2-metil-(1-, 2-, 3-, 4- o 5-)pirrolidinilo, 2-metil-(1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-)piperidinilo, 2,4-dimetil-(1-, 2-, 3-, 5- o 6-)piperidinilo, 3-metil-(1-, 2-, 3-, 4- o 5-)pirrolidinilo, 2,3,4-trimetil-(1-, 2-, 3-, 5- o 6-)piperazinilo, 4-acetil-3-metil-(1-, 2-, 3-, 5- o 6-)piperazinilo, 3-metil-(2-, 3-, 4-, 5- o 6-)morfolino, 2-acetil-(2-, 3-, 4-, 5- o 6-)morfolino, 4-(2-feniletíl)-(1-, 2- o 3-)piperazinilo, 4-(3,4-diclorofenil)-(1-, 2-, 3- o 4-)piperazinilo, 4-(4-metoxifenil)-(1-, 2- o 3-)piperazinilo, 4-(2-clorofenil)-(1-, 2- o 3-)piperazinilo, 4-[(2-, 3- o 4-)piridil]-(1-, 2- o 3-)piperazinilo, 4-bencil-(1-, 2- o 3-)piperidinilo, 4-(3,4-diclorofenil)-(1-, 2- o 3-)morfolino, 2-(4-metoxifenil)-(1-, 2-, 3-, 4- o 5-)pirrolidinilo, 4-(2-clorofenil)-(1-, 2- o 3-)piperidinilo, 4-[(2-, 3- o 4-)piridil]-(1-, 2- o 3-)piperidinilo, 4-fenil-(1-, 2- o 3-)piperidinilo, 4-fenil-3-metil-(1-, 2-, 3-, 5- o 6-)piperazinilo, 4-[(2-, 3- o 4-)piridil]-2-acetil-(1-, 2-, 3-, 5- o 6-)piperazinilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos cicloalquil-alquilo C_{1-6} se incluyen grupos cicloalquil-alquilo en los que la fracción cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C_{3-8} y la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, tales como ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, 3-ciclopentilpropilo, 4-ciclohexilbutilo, 5-cicloheptilpentilo, 6-ciclooctilhexilo, 1,1-dimetil-2-ciclohexiletilo, 2-metil-3-ciclopropilpropilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos alquiltio C_{1-6} -alquilo C_{1-6} se incluyen grupos alquiltioalquilo en los que la fracción alquiltio es un grupo alquiltio C_{1-6} lineal o ramificado y la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, tales como metiltioetilo, 2-metiltioetilo, 1-etiltioetilo, 2-etiltioetilo, 3-n-butiltiopropilo, 4-n-propiltiobutilo, 1,1-dimetil-2-n-pentiltioetilo, 5-n-hexiltiopentilo, 6-metiltiohexilo, 1-etiltioisopropilo, 2-metil-3-metiltiopropilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos fenoxi-alquilo C_{1-6} se incluyen grupos fenoxialquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, tales como fenoximetilo, 1-fenoxietilo, 2-fenoxietilo, 3-fenoxipropilo, 2-fenoxipropilo, 4-fenoxibutilo, 5-fenoxipentilo, 4-fenoxipentilo, 6-fenoxihexilo, 2-metil-3-fenoxipropilo, 1,1-dimetil-2-fenoxietilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos piridiloxi-alquilo C_{1-6} se incluyen grupos piridiloxialquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, tal como [2-, 3- o 4-]piridiloxi-metilo, 1-[2-, 3- o 4-]piridiloxi-etilo, 2-(2-, 3- o 4-)piridiloxi-etilo, 4-(2-, 3- o 4-)piridiloxi-butilo, 5-(2-, 3- o 4-)piridiloxi-pentilo, 4-(2-, 3- o 4-)piridiloxi-pentilo, 6-(2-, 3- o 4-)piridiloxi-hexilo, 2-metil-3-(2-, 3- o 4-)piridiloxi-propilo, 1,1-dimetil-2-(2-, 3- o 4-)piridiloxi-etilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos alquinilo C_{2-6} se incluyen grupos alquinilo C_{2-6} lineales o ramificados, tales como etinilo, (1- o 2-)propinilo, 1-metil-(1- o 2-)propinilo, 1-etil-(1- o 2-)propinilo, (1-, 2- o 3-)butinilo y (1-, 2-, 3- o 4-)pentinilo, (1-, 2-, 3-, 4- o 5-)hexinilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos fenil-alqueno C_{1-6} se incluyen grupos fenilalqueno que contienen uno a tres dobles enlaces, en los que la fracción alqueno es un grupo alqueno C_{2-6} lineal o ramificado, tales como estirilo, 3-fenil-2-propeno (denominación trivial: cinamilo), 4-fenil-2-butenilo, 4-fenil-3-butenilo, 5-fenil-4-pentenilo, 5-fenil-3-pentenilo, 6-fenil-5-hexenilo, 6-fenil-4-hexenilo, 6-fenil-3-hexenilo, 4-fenil-1,3-butadienilo, 6-fenil-1,3,5-hexatrienilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos cicloalquil-alquilo C_{1-6} se incluyen grupos cicloalquilalquilo, en los que la fracción cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C_{3-8} tal como se ha definido anteriormente y la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

Entre los ejemplos de grupos alquiltio C_{1-6} -alquilo C_{1-6} se incluyen grupos alquiltioalquilo en los que la fracción alquiltio es un grupo alquiltio C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente y la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

Entre los ejemplos de grupos de alquilo inferior amino-sustituido sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos de alquilo inferior en el grupo amino se incluyen grupos alquilo amino-sustituidos sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos de alquilo C_{1-6} lineal o ramificado en el grupo amino, en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

Entre los ejemplos de grupo fenoxi-alquilo C_{1-6} se incluyen grupos fenoxi-alquilo, en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

Entre los ejemplos de grupos piridiloxi-alquilo C_{1-6} se incluyen grupos piridiloxi-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

Entre los ejemplos de grupos 1,2,3,4-tetrahidronaftil-alquilo C_{1-6} se incluyen grupos 1,2,3,4-tetrahidronaftil-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

Entre los ejemplos de imidazo[1,2-a]piridil-alquilo C_{1-6} se incluyen grupos imidazo[1,2-a]piridil-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

65

Entre los ejemplos de grupos de tiazolil-alquilo inferior se incluyen grupos tiazolil-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

5 Entre los grupos de tetrahidropiranyl-alquilo C₁₋₆ se incluyen los grupos tetrahidropiranyl-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

Entre los ejemplos de grupos piperidil-alquilo C₁₋₆ se incluyen grupos piperidil-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

10 Entre los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ sustituidos con difenil-alcoxi C₁₋₆ se incluyen los grupos alquilo sustituidos con difenil-alcoxi en los que la fracción alcoxi es un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente y la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

15 Entre los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ sustituidos con alcoxicarbonilo C₁₋₆ se incluyen grupos alquilo sustituidos con alcoxicarbonilo en los que la fracción alcoxi es un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente y la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

20 Entre los ejemplos de grupos de fenilo inferior sustituidos con fenil-alcoxicarbonilo C₁₋₆ se incluyen grupos alquilo sustituidos con fenil-alcoxicarbonilo en los que la fracción alcoxi es un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente y la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

25 Entre los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ sustituidos con hidroxilo se incluyen grupos alquilo sustituidos con hidroxilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente que presentan 1 a 3 grupos hidroxilo, tales como hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 3-hidroxiopropilo, 2-hidroxiopropilo, 4-hidroxiobutilo, 3,4-dihidroxiobutilo, 5-hidroxiopentilo, 4-hidroxiopentilo, 6-hidroxihexilo, 2,2-dimetil-3-hidroxiopropilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 2,3,4-trihidroxiobutilo, etc.

30 Entre los ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ se incluyen grupos alcoxi-alquilo en los que la fracción alcoxi es un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente y la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente, tal como metoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxipropilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-propoxipropilo, 4-metoxibutilo, 3-metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 4-etoxipentilo, 6-metoxihexilo, 2,2-dimetil-3-metoxipropilo, 1,1-dimetil-2-metoxietilo, etc.

35 Entre los ejemplos de grupos carboxi-alquilo C₁₋₆ se incluyen grupos carboxi-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

40 Entre los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ sustituidos con carbamoilo sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ en el grupo carbamoilo se incluyen grupos alquilo sustituidos con carbamoilo sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos de alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado en el grupo carbamoilo, en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

45 Entre los ejemplos de grupos de morfolinil-carbonil-alquilo C₁₋₆ se incluyen grupos morfolinil-carbonil-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

Entre los grupos benzoil-alquilo C₁₋₆ se incluyen grupos benzoil-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

50 Entre los ejemplos de grupos feniltio-alquilo C₁₋₆ se incluyen grupos feniltio-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

Entre los ejemplos de grupos naftiltio-alquilo C₁₋₆ se incluyen grupos naftiltio-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

55 Entre los ejemplos de grupos cicloalquiltio-alquilo C₁₋₆ se incluyen grupos cicloalquiltio-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

Entre los ejemplos de grupos piridiltio-alquilo C₁₋₆ se incluyen grupos piridiltio-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

60 Entre los ejemplos de grupos pirimidiniltio-alquilo C₁₋₆ se incluyen grupos pirimidiniltio-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

65 Entre los ejemplos de grupos furiltio-alquilo C₁₋₆ se incluyen grupos furiltio-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

Entre los ejemplos de grupos tieniltio-alquilo C_{1-6} se incluyen grupos tieniltio-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

5 Entre los ejemplos de grupos 1,3,4-tiadiazoliltio-alquilo C_{1-6} se incluyen grupos 1,3,4-tiadiazoliltio-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

Entre los ejemplos de grupos bencimidazoliltio-alquilo C_{1-6} se incluyen grupos bencimidazoliltio-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

10 Entre los ejemplos de grupos benzotiazoliltio-alquilo C_{1-6} se incluyen grupos benzotiazoliltio-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

Entre los ejemplos de grupos tetrazoliltio-alquilo C_{1-6} se incluyen grupos tetrazoliltio-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

15 Entre los ejemplos de grupos benzoxazoliltio-alquilo C_{1-6} se incluyen grupos benzoxazoliltio-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

20 Entre los ejemplos de grupos tiazoliltio-alquilo C_{1-6} se incluyen grupos tiazoliltio-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

Entre los ejemplos de grupos imidazoliltio-alquilo C_{1-6} se incluyen grupos imidazoliltio-alquilo en los que la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

25 Entre los ejemplos de grupos alquiltio C_{1-6} -alquilo C_{1-6} amino-sustituidos sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-6} en el grupo amino se incluyen grupos alquiltio-alquilo amino-sustituidos sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos de alquilo C_{1-6} lineal o ramificado en el grupo amino en los que la fracción alquiltio es un grupo alquiltio C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente y la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

30 Entre los ejemplos de grupos alquiltio C_{1-6} -alquilo C_{1-6} sustituidos con fenilo se incluyen grupos alquiltio-alquilo sustituidos con fenilo en los que la fracción alquiltio es un grupo alquiltio C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente y la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

35 Entre los ejemplos de grupos alquiltio-alquilo C_{1-6} sustituidos con furilo se incluyen grupos alquiltio-alquilo sustituidos con furilo en los que la fracción alquiltio es un grupo alquiltio C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente y la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

40 Entre los ejemplos de grupos alquiltio C_{1-6} -alquilo C_{1-6} sustituidos con piridilo se incluyen grupos alquiltio-alquilo sustituidos con piridilo en los que la fracción alquiltio es un grupo alquiltio C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente y la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

45 Entre los ejemplos de grupos alquiltio C_{1-6} -alquilo C_{1-6} sustituidos con hidroxilo se incluyen grupos alquiltio-alquilo sustituidos con hidroxilo en los que la fracción alquiltio es un grupo alquiltio C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente y la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

50 Entre los ejemplos de grupos alquiltio C_{1-6} -alquilo C_{1-6} sustituidos con fenoxi se incluyen grupos alquiltio-alquilo sustituidos con fenoxi en los que la fracción alquiltio es un grupo alquiltio C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente y la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

55 Entre los ejemplos de grupos de alquiltio C_{1-6} -alquilo inferior se incluyen grupos alquiltio-alquilo sustituidos con alcóxido en los que la fracción alcóxido es un grupo alcóxido C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente, la fracción alquiltio es un grupo alquiltio C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente y la fracción alquilo es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

60 Entre los ejemplos de grupos alqueno C_{2-6} se incluyen grupos de alqueno C_{2-6} lineal o ramificado, tales como vinilo, 1-propenilo, alilo, 1-metilalilo, (1-, 2- o 3-)butenilo, (1-, 2-, 3- o 4-)pentenilo y (1-, 2-, 3-, 4- o 5-)hexenilo.

Entre los ejemplos de grupos dihidropiridilo se incluyen 1,2-dihidropiridilo, 3,4-dihidropiridilo y similares.

65 Entre los ejemplos de grupos de sulfonilo saturado sustituido con grupo heterocíclico de 5 a 7 elementos, conteniendo el grupo heterocíclico uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en

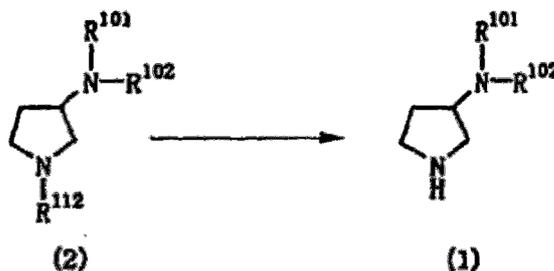
nitrógeno, oxígeno y azufre, se incluyen pirrolidinilsulfonilo, piperazinilsulfonilo, piperidinilsulfonilo, morfolinosulfonilo, tiomorfolinosulfonilo, hompiperazinilsulfonilo, homopiperidinilsulfonilo, imidazolindilsulfonilo, tiazolidinilsulfonilo, isotiazolidinilsulfonilo, oxazolidinilsulfonilo, isoxazolidinilsulfonilo, isotiazolidinilsulfonilo, pirazolidinilsulfonilo, etc.

- 5 Entre los ejemplos de grupos alcóxido C₁₋₆ se incluyen grupos de alcóxido C₁₋₆ lineal o ramificado, tales como metóxido, etóxido, etc.

Los compuestos de pirrolidina representados por la fórmula general (1) pueden producirse mediante diversos métodos, por ejemplo mediante un método según el Esquema de reacción 1 a continuación.

10

[Esquema de reacción 1]



en el que R¹⁰¹ y R¹⁰² son tal como se ha definido anteriormente, y R¹¹² es un grupo protector de amino.

- 15 El compuesto de pirrolidina (1) puede prepararse sometiendo un compuesto (2) a una reacción de eliminación para eliminar el grupo protector de amino.

Entre los ejemplos de grupos protectores de amino utilizables en la presente memoria se incluyen grupos alcoxicarbonilo C₁₋₆, grupos alcanilo C₁₋₆, grupos arilo-carbonilo, grupos alquilo C₁₋₆ sustituidos con arilo, etc.

20

Entre los ejemplos de grupos alcoxicarbonilo C₁₋₆ se incluyen grupos de alcoxicarbonilo C₁₋₆ lineal o ramificado tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.

- 25 Entre los ejemplos de grupos alcanilo C₁₋₆ se incluyen grupos de alcanilo C₁₋₆ lineal o ramificado tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, *tert*-butilcarbonilo, hexanoilo, etc.

Entre los ejemplos de grupos ariloxicarbonilo se incluyen grupos de fenoxicarbonilo sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes, grupos naftiloxicarbonilo sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes, etc.

30

Entre los ejemplos de sustituyentes para los grupos arilo se incluyen metilo, etilo, propilo, n-butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5,5,4-trihidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxiisopropilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, trifluorometilo, triclorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, yodometilo, difluorometilo, dibromometilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 4,4,4-triclorobutilo, 4-fluorobutilo, 5-cloropentilo, 3-cloro-2-metilpropilo, 5-bromohexilo, 5,6-diclorohexilo, 3-hidroxi-2-cloropropilo o

35

grupos de alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado similares sustituidos opcionalmente con uno a tres elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno y un grupo hidroxilo; metoxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, *sec*-butoxi, *tert*-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 1-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, 4-hidroxibutoxi, 1,1-dimetil-2-hidroxietoxi, 5,5,4-trihidroxipentiloxi, 5-hidroxipentiloxi, 6-hidroxihexiloxi, 1-hidroxiisopropoxi, 2-metil-3-hidroxipropoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, clorometoxi, bromometoxi, fluorometoxi, yodometoxi, difluorometoxi, dibromometoxi, 2-cloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxi, 4-fluorobutoxi, 5-cloropentiloxi, 3-cloro-2-metilpropoxi, 5-bromohexiloxi, 5,6-diclorohexiloxi, 3-hidroxi-2-cloropropoxi o grupos de alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado similares sustituidos opcionalmente con uno a tres elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno y un grupo hidroxilo; átomos de halógeno, tales como flúor, bromo, cloro y yodo, etc. En el caso de que se

40

encuentren presentes dos o más sustituyentes, estos pueden ser iguales o diferentes.

45

Entre los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ sustituidos con arilo se incluyen bencilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 2-metil-3-fenilpropilo, α-naftilmetilo, β-naftilmetilo, 2-(α-naftil)etilo, 1-(β-naftil)etilo, 3-(α-naftil)propilo, 4-(β-naftil)butilo, 5-(α-naftil)pentilo, 6-(β-naftil)hexilo, 4-(β-naftil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(α-naftil)etilo, 2-metil-3-(β-naftil)propilo, grupos de alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado sustituidos con fenilo sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes, o grupos de alquilo C₁₋₆ lineal o

50

ramificado sustituidos con naftilo similares sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes. Entre los ejemplos de sustituyentes para los grupos arilo se incluyen metilo, etilo, propilo, n-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxiopropilo, 5,5,4-trihidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxiisopropilo, 2-metil-3-hidroxiopropilo, trifluorometilo, triclorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, yodometilo, difluorometilo, dibromometilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 4,4,4-triclorobutilo, 4-fluorobutilo, 5-cloropentilo, 3-cloro-2-metilpropilo, 5-bromohexilo, 5,6-diclorohexilo, 3-hidroxi-2-cloropropilo o grupos de alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado similares sustituidos opcionalmente con uno a tres elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno y un grupo hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, hdroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 1-hidroxietoxi, 3-hidroxiopropoxi, 2,3-dihidroxiopropoxi, 4-hidroxibutoxi, 1,1-dimetil-2-hidroxietoxi, 5,5,4-trihidroxipentiloxi, 5-hidroxipentiloxi, 6-hidroxihexiloxi, 1-hidroxiisopropoxi, 2-metil-3-hidroxiopropoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, clorometoxi, bromometoxi, fluorometoxi, yodometoxi, difluorometoxi, dibromometoxi, 2-cloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxi, 4-fluorobutoxi, 5-cloropentiloxi, 3-cloro-2-metilpropoxi, 5-bromohexiloxi, 5,6-diclorohexiloxi, 3-hidroxi-2-cloropropoxi, o grupos de alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado similares sustituidos opcionalmente con uno a tres elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno y un grupo hidroxilo, átomos de halógeno tales como flúor, bromo, cloro y yodo, etc. En el caso de que se encuentren presentes dos o más sustituyentes, estos pueden ser iguales o diferentes.

La reacción para producir el compuesto (1) a partir del compuesto (2) se lleva a cabo en un solvente adecuado o sin solvente en presencia de un compuesto ácido o básico. Esta reacción se denomina en lo sucesivo "Reacción A".

Entre los ejemplos de solventes útiles se incluyen agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol y *terc*-butanol, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, monoglisma y diglisma, ácidos alifáticos tales como ácido acético y ácido fórmico, ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y tetracloruro de carbono, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido; triamida hexametilfosfórica, y mezclas de dichos solventes.

Entre los ejemplos de ácidos útiles se incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido bromhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico.

Entre los compuestos básicos útiles se incluyen carbonatos tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico, e hidróxidos metálicos tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio e hidróxido de litio.

Un compuesto ácido o básico habitualmente se utiliza en una cantidad de por lo menos 1 mol, y preferentemente de entre 1 y 10 moles por cada mol de compuesto (2). Sin embargo, también puede utilizarse un ácido en amplio exceso respecto al compuesto (2).

La reacción ventajosamente se produce a una temperatura de entre 0°C y 200°C, y preferentemente de entre 0°C y 150°C, y habitualmente finaliza en 10 minutos a 30 horas.

En el caso de que R¹¹² del compuesto (2) sea un grupo alquilo inferior sustituido con arilo, también resulta posible producir el compuesto (1) mediante la reducción de dicho compuesto (2).

La reacción de reducción puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica en un solvente adecuado en presencia de un catalizador.

Entre los ejemplos de solventes útiles se incluyen agua, ácido acético, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol, hidrocarburos tales como n-hexano y ciclohexano, éteres tales como dioxano, tetrahydrofurano, éter dietílico y dimetil-éter de etilenglicol, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de metilo, solventes polares apróticos tales como dimetilformamida, y mezclas de dichos solventes.

Entre los ejemplos de catalizadores útiles se incluyen paladio, negro de paladio, carbono de paladio, platino, óxido de platino, cromito de cobre, níquel de Raney y mezclas de los mismos. Un catalizador preferentemente se utiliza en una cantidad de entre 0,02 y 1 vez el peso del compuesto (2).

La temperatura de reacción para la reacción de reducción habitualmente es de entre -20°C y 100°C, y preferentemente de entre 0°C y 80°C, y la presión de hidrógeno habitualmente es de entre 1 y 10 atm. La reacción habitualmente finaliza en 0,5 a 20 horas.

En el caso de que R¹¹² del compuesto (2) sea un grupo alquilo inferior sustituido con arilo, el compuesto (2) puede hacerse reaccionar para formar el compuesto (1) mediante las etapas de (i) tratar el compuesto (2) con un agente desalquilante en un solvente adecuado, e (ii) calentar el compuesto resultante en un solvente adecuado.

El solvente para la utilización en la reacción de la etapa (i) puede ser el mismo que cualquier solvente utilizado para la reacción (A).

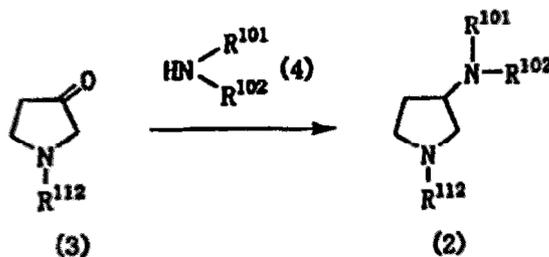
5 Entre los ejemplos de agentes desalquilantes útiles se incluyen ésteres fórmicos tales como cloroformato de 1-cloroetilo, cloroformato de etilo y cloroformato de *terc*-butilo. Habitualmente se utiliza un agente desalquilante en una cantidad de por lo menos 1 mol de compuesto (2) y preferentemente de entre 1 mol y 10 moles, por cada mol de compuesto (2).

10 La reacción ventajosamente se produce habitualmente a una temperatura de entre 0°C y 150°C, y preferentemente de entre la temperatura ambiente y 100°C, y habitualmente se completa en 1 a 25 horas.

Entre los ejemplos de solventes para la utilización en la etapa (ii) se incluyen alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol. El calentamiento se lleva a cabo habitualmente a una temperatura de entre 0°C y 150°C, y preferentemente de entre la temperatura ambiente y 100°C durante 1 a 10 horas.

15 El compuesto de fórmula general (2) utilizado como material de partida puede producirse con facilidad, por ejemplo mediante el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 2:

[Esquema de reacción 2]



20

en el que R^{101} , R^{102} y R^{112} son iguales a los indicados anteriormente.

25 La reacción del compuesto (3) con el compuesto (4) se lleva a cabo, por ejemplo, sin solvente o en un solvente adecuado en presencia de un agente reductor.

Para la reacción, el compuesto (4) habitualmente se utiliza en una cantidad de por lo menos 1 mol por cada mol de compuesto (3) y preferentemente equivalente a un gran exceso respecto al compuesto (3).

30 Entre los ejemplos de solventes útiles se incluyen agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, *terc*-butanol y etilenglicol; acetonitrilo; ácidos alifáticos tales como ácido fórmico y ácido acético; éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, monoglisma y diglisma; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano y tetracloruro de carbono, y mezclas de dichos solventes.

35

Entre los ejemplos de agentes reductores se incluyen ácidos alifáticos tales como ácido fórmico; sales de metal alcalino de ácido alifático tales como formato sódico; agentes reductores hidruro tales como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, hidruro de aluminio-litio o mezclas de dichos agentes reductores hidruro; agentes reductores de hidrogenación catalítica tales como negro de paladio, carbono de paladio, óxido de platino, negro de platino y níquel de Raney.

40

En el caso de que se utilice como agente reductor un ácido alifático o una sal de metal alcalino de ácido alifático, una temperatura adecuada habitualmente es de entre la temperatura ambiente y aproximadamente 200°C, y preferentemente de entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 150°C. La reacción habitualmente se completa en aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 10 horas. El ácido alifático o la sal de metal alcalino de ácido alifático preferentemente se utiliza en un amplio exceso respecto al compuesto (3).

45

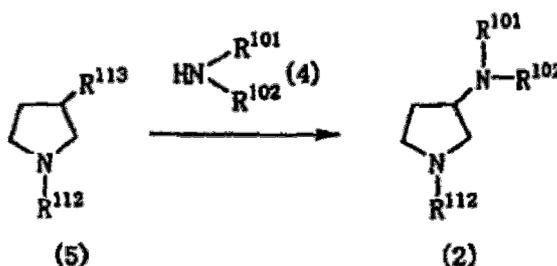
En el caso de que se utilice un agente reductor hidruro como agente reductor, una temperatura de reacción adecuada habitualmente es de entre -80°C y 100°C, y preferentemente de entre -80°C y 70°C. La reacción habitualmente finaliza en 30 minutos a 60 horas. El agente reductor hidruro habitualmente se utiliza en una cantidad de entre 1 y 20 moles por cada mol de compuesto (3), y preferentemente de 1 a 6 moles por cada mol de compuesto (3). Especialmente en el caso de que se utilice hidruro de aluminio-litio como agente reductor hidruro, resulta preferible utilizar como solventes éteres tales como el éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, monoglisma y diglisma, e hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, o mezclas de dichos solventes. Al sistema de

50

reacción puede añadirse una o más aminas tales como trimetilamina, trietilamina y N-etildiisopropilamina o tamices moleculares tales como tamices moleculares del tipo 3A (MS-3A) y tamices moleculares del tipo 4A (MS-4A).

En el caso de que se utilice un agente reductor de hidrogenación catalítica como agente reductor, la reacción habitualmente se lleva a cabo a una temperatura de entre -30°C y 100°C , y preferentemente de entre 0°C y 60°C , en una atmósfera de hidrógeno a una presión de entre aproximadamente la presión atmosférica y 10 atm, o en presencia de un donante de hidrógenos tal como ácido fórmico, formato amónico, ciclohexeno e hidrato de hidrazina. La reacción habitualmente finaliza en 1 a 12 horas. El agente reductor de hidrogenación catalítica habitualmente se utiliza en una cantidad de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 40% en peso, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20% en peso, de compuesto (3).

[Esquema de reacción 3]



en el que R^{101} , R^{102} y R^{112} son como los indicados anteriormente; R^{113} representa un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} , un grupo fenilsulfoniloxi sustituido opcionalmente en el anillo fenilo con uno o más grupos alquilo C_{1-6} , o un átomo de halógeno.

El grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} es un grupo que consiste en un grupo alquilo C_{1-6} y un grupo sulfoniloxi, entre los ejemplos de los cuales se incluyen metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, propanosulfoniloxi, butanosulfoniloxi, pentanosulfoniloxi y hexanosulfoniloxi.

Entre los ejemplos de grupos fenilsulfoniloxi sustituidos opcionalmente en el anillo fenilo con uno o más grupos alquilo C_{1-6} se encuentran los grupos de benceno-sulfoniloxi que pueden encontrarse sustituidos con uno a tres grupos de alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, tales como bencenosulfoniloxi, o-toluenosulfoniloxi, m-toluenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, 2-etilbencenosulfoniloxi, 3-etilbencenosulfoniloxi, 4-etilbencenosulfoniloxi, 2-propilbencenosulfoniloxi, 3-propilbencenosulfoniloxi, 4-propilbencenosulfoniloxi, 2,3-dimetilbencenosulfoniloxi, 2,4-dimetilbencenosulfoniloxi y 2,4,6-trimetilbencenosulfoniloxi.

Entre los ejemplos de átomos de halógeno se incluyen los átomos de flúor, bromo, cloro y yodo.

La reacción del compuesto (4) con compuesto (5) se lleva a cabo en un solvente adecuado en presencia de un compuesto básico.

Entre los ejemplos de solventes inertes útiles se incluyen agua, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 2-metoxietanol, monoglisma y diglisma, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, *tert*-butanol, y etilenglicol, ácidos alifáticos tales como ácido acético, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de metilo, cetonas tales como acetona y metiletilcetona; acetonitrilo, piridina, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida y hexametilfosforamida, y mezclas de dichos solventes.

Entre los ejemplos de compuestos básicos se incluyen carbonatos tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y carbonato de cesio, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de calcio, fosfatos tales como fosfato potásico y fosfato sódico, hidruros de metal alcalino tales como hidruro sódico e hidruro potásico, metales alcalinos tales como potasio y sodio; amida sódica; alcoholatos de metal, tales como metilato sódico, etilato sódico y n-butóxido sódico, *tert*-butóxido sódico y *tert*-butóxido potásico, bases orgánicas tales como piridina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, trimetilamina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), y mezclas de dichos compuestos básicos.

El compuesto (5) habitualmente se utiliza en una cantidad de por lo menos 0,1 moles por cada mol de compuesto (4), y preferentemente de entre 0,1 y 10 moles por cada mol de compuesto (4).

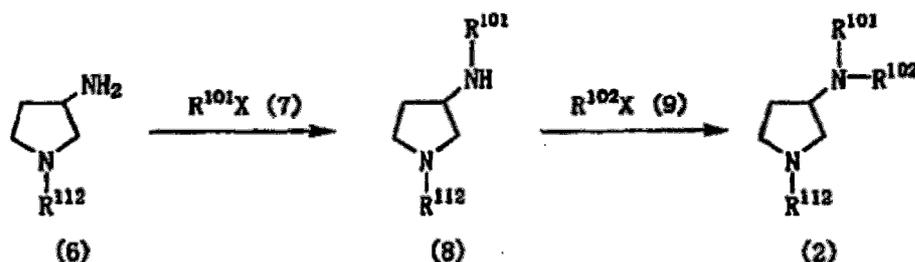
Habitualmente se utiliza un compuesto básico en una cantidad de por lo menos 1 mol por cada mol de compuesto (4), y preferentemente de entre 1 y 10 moles por cada mol de compuesto (4).

Para la reacción, puede utilizarse el compuesto (4) en un amplio exceso en lugar de añadir un compuesto básico.

Puede añadirse uno o más compuestos halógenos de metal alcalino, tales como yoduro sódico y yoduro potásico, al sistema de reacción.

La reacción habitualmente se lleva a cabo a una temperatura de entre 0°C y 200°C, y preferentemente de entre 0°C y 150°C, y habitualmente se completa en 5 minutos a 80 horas.

Esquema de reacción 4



en la que R^{101} , R^{102} y R^{112} son iguales a los indicados anteriormente, y X representa un átomo de halógeno.

La reacción entre los compuestos (6) y (7) y la reacción entre los compuestos (8) y (9) se lleva a cabo bajo las mismas condiciones que en la reacción entre los compuestos (5) y (4) mostrada en el Esquema de reacción 3.

En el caso de que R^{101} o R^{102} del compuesto (6) representen cualquiera de los grupos mostrados en (1) a (14), (17) a (32) y (40) a (50), la reacción entre el compuesto (6) y el compuesto (7) se lleva a cabo en un solvente adecuado en presencia de un compuesto básico y catalizador. De manera similar, en el caso de que R^{101} o R^{102} del compuesto (8) represente cualquiera de los grupos mostrados en (1) a (14), (17) a (32) y (40) a (50), la reacción entre el compuesto (8) y el compuesto (9) se lleva a cabo en un solvente adecuado en presencia de un compuesto básico y catalizador.

Cada uno de entre el solvente y el compuesto básico para la utilización en la reacción puede ser igual a los utilizados para la reacción entre los compuestos (5) y (4) mostrada en el Esquema de reacción 3.

Entre los ejemplos de catalizadores se incluyen compuestos de paladio tales como acetato de paladio, bis(tributil-estaño)/bis(dibencilidenacetona)paladio, yoduro de cobre/2,2'-bipiridilo, bis(dibencilidenacetona)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocén]dicloropaladio (II) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio, compuestos binaftilo tales como R-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo [R-BINAP], S-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo [S-BINAP] y RAC-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (RAC-BINAP), compuestos de xanteno tales como 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, boratos tales como tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina, 2,2-bis(difenilimidazolidinilideno) y mezclas de los mismos.

Habitualmente se utiliza un compuesto básico en una cantidad de por lo menos 0,5 moles por cada mol de compuesto (6) o (8), y preferentemente de entre 0,5 y 40 moles por cada mol de compuesto (6) o (8).

Puede utilizarse un catalizador en una cantidad catalítica habitual para el compuesto (6) o (8).

Los compuestos (7) y (9) habitualmente se utilizan en cantidades de por lo menos 0,5 moles por cada mol de los compuestos (6) y (8), respectivamente, y preferentemente de entre 0,5 y 3 moles por cada mol de los compuestos (6) y (8).

Dichas reacciones ventajosamente se producen habitualmente a una temperatura de entre la temperatura ambiente y 200°C, y preferentemente de entre la temperatura ambiente y 150°C, y habitualmente se completan en 0,5 a 20 horas.

En el caso de que R^{101} o R^{102} del compuesto (6) represente cualquiera de los grupos mostrados en (1) a (14), (17) a (32) y (40) a (50), la reacción entre el compuesto (6) y el compuesto (7) se lleva a cabo en un solvente adecuado en presencia de un compuesto básico, yoduro de cobre y etilenglicol. De manera similar, en el caso de que R^{101} o R^{102} del compuesto (8) represente cualquiera de los grupos mostrados en (1) a (14), (17) a (32) y (40) a (50), la reacción entre el compuesto (8) y el compuesto (9) se lleva a cabo en un solvente adecuado en presencia de un compuesto básico, yoduro de cobre y etilenglicol.

conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, grupos heterocíclicos saturados que contienen un átomo de nitrógeno de 5 a 7 elementos, los cuales pueden presentar un heteroátomo seleccionado de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, sustituyendo opcionalmente el grupo heterocíclico con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en grupo oxo, grupos alquilo C₁₋₆, grupos alcanoilo C₁₋₆, grupos fenilalquilo C₁₋₆, grupos fenilo sustituidos opcionalmente en el anillo fenilo con uno a tres elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos de alcoxi inferior, y grupos piridilo,

y b' representa un número entero entre 0 y 3.

Entre los ejemplos de grupos heterocíclicos saturados que contienen un átomo de nitrógeno de 5 a 7 elementos que pueden presentar un heteroátomo seleccionado de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre se incluyen pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, tiomorfolino, homopiperazinilo, homopiperidinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo y pirazolidinilo.

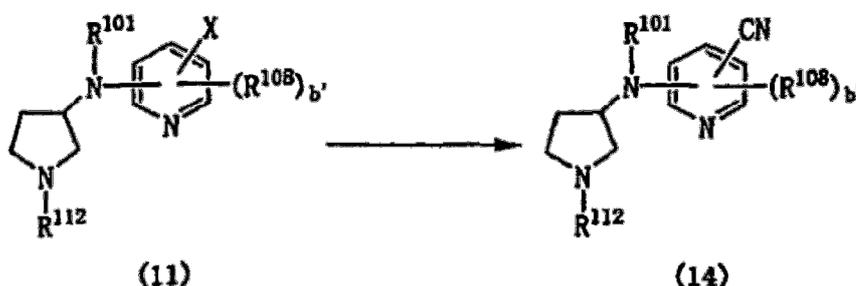
Entre los ejemplos de los grupos heterocíclicos anteriormente indicados sustituidos con uno a tres elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en grupo oxo, grupos de alquilo inferior, grupos de alcanoilo inferior, grupos de fenilalquilo inferior, grupos fenilo sustituidos opcionalmente en el anillo fenilo con uno a tres elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alcoxi C₁₋₆, y grupos piridilo,

se incluyen los grupos heterocíclicos anteriormente indicados sustituidos con uno a tres elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en grupos oxo, grupos de alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, grupos de alcanoilo C₁₋₆ lineal o ramificado, grupos fenilalquilo en los que la fracción alquilo es un grupo de alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; grupos fenilo sustituidos opcionalmente en el anillo fenilo con uno a tres elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos de alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, y grupos piridilo,

tales como 2-oxo-(1-, 3-, 4- o 5-)pirrolidinilo, 2-oxo-(1-, 3-, 4-, 5- o 6-)piperazinilo, 4-metil-(1-, 2- o 3-)piperazinilo, 4-acetil-(1-, 2- o 3-)piperazinilo, 4-etil-(1-, 2- o 3-)piperazinilo, 2-metil-(1-, 2-, 3-, 4- o 5-)pirrolidinilo, 2-metil-(1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-)piperidinilo, 2,4-dimetil-(1-, 2-, 3-, 5- o 6-)piperidinilo, 3-metil-(1-, 2-, 3-, 4- o 5-)pirrolidinilo, 2,3,4-trimetil-(1-, 2-, 3-, 5- o 6-)piperazinilo, 4-acetil-3-metil-(1-, 2-, 3-, 5- o 6-)piperazinilo, 3-metil-(2-, 3-, 4-, 5- o 6-)morfolino, 2-acetil-(2-, 3-, 4-, 5- o 6-)morfolino, 4-(2-feniletíl)-(1-, 2- o 3-)piperazinilo, 4-(3,4-diclorofenil)-(1-, 2-, 3- o 4-)piperazinilo, 4-(4-metoxifenil)-(1-, 2- o 3-)piperazinilo, 4-(2-clorofenil)-(1-, 2- o 3-)piperazinilo, 4-[(2-, 3- o 4-)piridil]-(1-, 2- o 3-)piperazinilo, 4-fenil-(1-, 2- o 3-)piperazinilo, 4-bencil-(1-, 2- o 3-)piperidinilo, 4-(3,4-diclorofenil)-(1-, 2- o 3-)morfolino, 2-(4-metoxifenil)-(1-, 2-, 3-, 4- o 5-)pirrolidinilo, 4-(2-clorofenil)-(1-, 2- o 3-)piperidinilo, 4-[(2-, 3- o 4-)piridil]-(1-, 2- o 3-)piperidinilo, 4-fenil-(1-, 2- o 3-)piperidinilo, 4-fenil-3-metil-(1-, 2-, 3-, 5- o 6-)piperazinilo, 4-[(2-, 3- o 4-)piridil]-2-acetil-(1-, 2-, 3-, 5- o 6-)piperazinilo, etc.

La reacción entre el compuesto (11) y el compuesto (12) se lleva a cabo bajo las mismas condiciones que en la reacción entre los compuestos (6) y (7) mostrada en el Esquema de reacción 4.

[Esquema de reacción 6]



en el que R¹⁰¹, R¹⁰⁸, b' y X son iguales a los indicados anteriormente.

El compuesto (14) se produce mediante la reacción de compuesto (11) con un compuesto de cianuro de metal en un solvente adecuado en presencia de un catalizador.

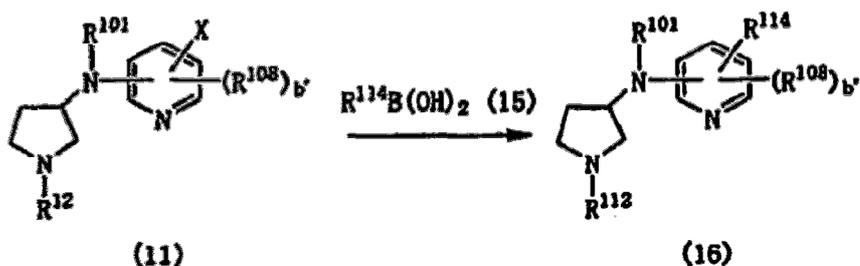
Entre los ejemplos de compuestos de cianuro de metal se incluyen cianuro sódico, cianuro potásico, cianuro de cinc, cianuro de cobre, etc.

Cada uno de entre el solvente y el catalizador para la utilización en la reacción puede ser igual a los utilizados para la reacción entre los compuestos (6) y (7) mostrada en el Esquema de reacción 4. El catalizador puede utilizarse en una cantidad catalítica habitual para el compuesto (11).

El compuesto cianuro de metal habitualmente se utiliza en una cantidad de por lo menos 1 mol por cada mol de compuesto (11), y preferentemente de entre 1 y 3 moles por cada mol de compuesto (11).

- 5 La reacción ventajosamente se produce habitualmente a una temperatura de entre la temperatura ambiente y 200°C, y preferentemente de entre la temperatura ambiente y 150°C, y habitualmente se completa en 0,5 a 20 horas.

[Esquema de reacción 7]

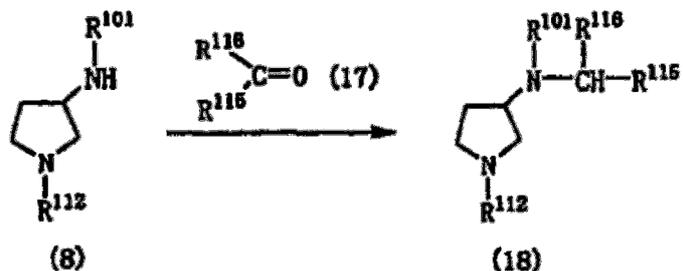


- 10 en el que R¹⁰¹, R¹⁰⁸, b' y X son iguales a los indicados anteriormente, y R¹¹⁴ representa cualquiera de los grupos mostrados en (1-3), (1-12), (1-14), (1-19), (1-23), (1-30) y (1-31) en la fórmula general (1).

La reacción entre el compuesto (11) y el compuesto (15) se lleva a cabo bajo condiciones iguales a las de la reacción entre los compuestos (6) y (7) mostrada en el Esquema de reacción 4.

15

[Esquema de reacción 8]



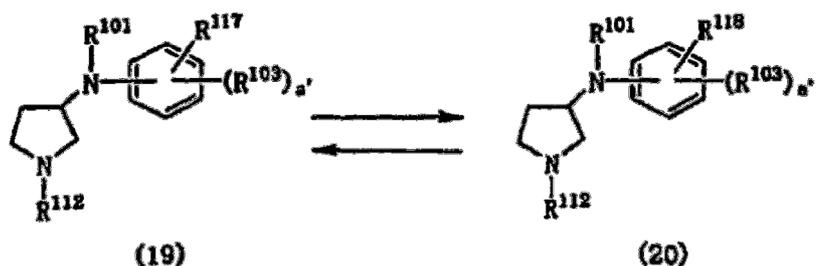
- 20 en el que R¹⁰¹ y R¹¹² son iguales a los indicados anteriormente; R¹¹⁵ representa un grupo fenilo, grupo fenilalquilo C₁₋₆, grupo cicloalquilo, grupo cicloalquil-alquilo C₁₋₆, grupo alquiltio C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, grupo alquilo C₁₋₆ amino-sustituido sustituido opcionalmente en el grupo amino con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆, grupo fenoxialquilo C₁₋₆ o grupo piridil-alquilo C₁₋₆; y R¹¹⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆. R¹¹⁵ y R¹¹⁶ alternativamente pueden unirse entre sí para formar un grupo cicloalquilo, con la condición de que el número total de átomos de carbono de la parte CH(R¹¹⁶)(R¹¹⁵) en la cadena lateral -(R¹⁰¹)CH(R¹¹⁶)(R¹¹⁵) del compuesto (18) no exceda de 6.

25

La reacción entre el compuesto (8) y el compuesto (17) se lleva a cabo bajo condiciones iguales a las de la reacción entre los compuestos (3) y (4) mostrada en el Esquema de reacción 2, excepto en que se utiliza el compuesto (17) habitualmente en una cantidad de por lo menos 1 mol por cada mol de compuesto (8) y preferentemente de entre 1 y 5 moles por cada mol de compuesto (8).

30

[Esquema de reacción 9]



en el que R^{101} y R^{112} son iguales a los indicados anteriormente, a' representa un número entero entre 0 y 4; R^{103} representa cualquiera de los grupos mostrados en (1-1) a (1-37) tal como se define en la fórmula general (1); R^{117} representa un grupo de alcóxycarbonilo inferior, y R^{118} representa un grupo carboxi.

5 El compuesto (20) se produce mediante la hidrólisis del compuesto (19).

La hidrólisis del compuesto (19) se lleva a cabo en un solvente adecuado o sin solvente en presencia de un compuesto ácido o básico.

10 Entre los ejemplos de solventes útiles se incluyen agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol y *tert*-butanol; cetonas tales como acetona y metiletilcetona; éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglisma y diglisma; ácidos alifáticos tales como ácido acético y ácido fórmico; ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y tetracloruro de carbono; dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida y hexametilfosfotriamida, y mezclas de dichos solventes.

15 Entre los ácidos se incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido bromhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético y ácidos sulfónicos tales como ácido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico. Dichos ácidos pueden utilizarse individualmente o en combinación.

20 Entre los ejemplos de compuestos básicos se incluyen carbonatos tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalino-térreo tales como hidróxido de calcio, y otros compuestos básicos similares. Dichos compuestos básicos pueden utilizarse individualmente o en combinación.

La reacción de hidrólisis ventajosamente se produce habitualmente a una temperatura de entre 0°C y 200°C, preferentemente de entre 0°C y 150°C, y habitualmente finaliza en 10 minutos a 30 horas.

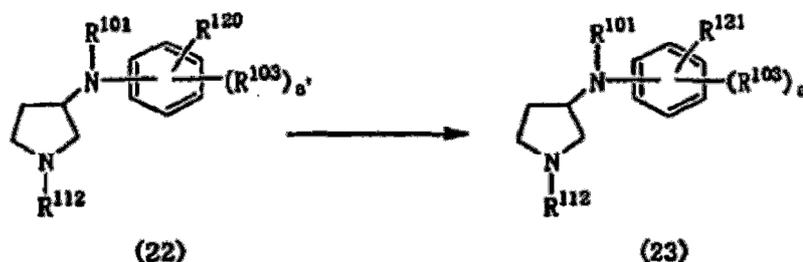
30 El compuesto (19) se produce haciendo reaccionar el compuesto (20) con el compuesto mostrado en la fórmula general (21):



35 en la que R^{119} representa un grupo alquilo C_{1-6} .

Las condiciones habitualmente seleccionados para las reacciones de esterificación son aplicables a la reacción entre los compuestos (20) y (21). Por ejemplo, la reacción entre los compuestos (20) y (21) puede llevarse a cabo en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, o un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, oxiclóruo de fósforo, pentacloruro de fósforo y tricloruro de fósforo. El compuesto (21) se utiliza en un amplio exceso respecto al compuesto (20). La reacción ventajosamente se produce habitualmente a una temperatura de entre 0°C y 150°C, y preferentemente de entre 50°C y 100°C, y habitualmente se completa en 1 a 10 horas.

[Esquema de reacción 10]



45 en el que R^{101} , R^{103} , a' y R^{112} son iguales a los indicados anteriormente; R^{120} representa un grupo alquiltio C_{1-6} , y R^{121} representa un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} .

50 La reacción para producir compuesto (23) a partir de compuesto (22) se lleva a cabo en un solvente adecuado en presencia de un agente oxidante.

Entre los ejemplos de solventes útiles se incluyen agua, ácidos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético y ácido trifluoroacético; alcoholes tales como metanol y etanol; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano, y mezclas de dichos solventes.

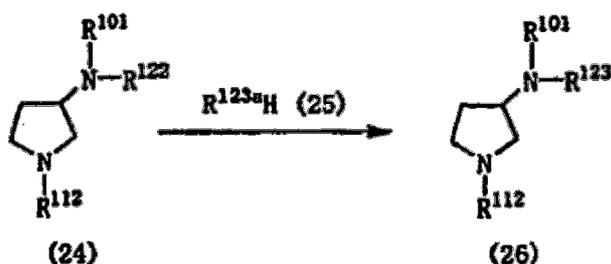
55

Entre los ejemplos de agentes oxidantes útiles se incluyen perácidos tales como ácido perbórico, ácido peracético, ácido pertrifluoroacético, ácido peroxibenzoico, ácido m-cloroperoxibenzoico y ácido o-carboxiperoxibenzoico; peróxido de hidrógeno; metaperyodato sódico; dicromatos tales como ácido dicrómico, dicromato sódico y dicromato potásico; permanganatos tales como ácido permangánico, permanganato sódico y permanganato potásico; sales de plomo tales como tetraacetato de plomo.

Habitualmente se utiliza un agente oxidante en una cantidad de por lo menos 2 moles por cada mol de compuesto (22) y preferentemente de entre 2 y 4 moles por cada mol de compuesto (22).

La reacción habitualmente se lleva a cabo a una temperatura de entre -10°C y 150°C, preferentemente de entre -10°C y 100°C, y habitualmente finaliza en 1 a 10 horas.

[Esquema de reacción 11]

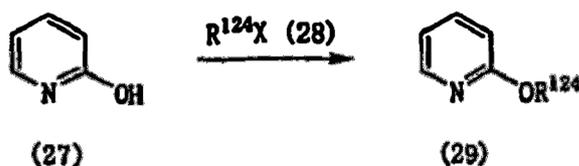


en el que R¹⁰¹ y R¹¹² son iguales a los indicados anteriormente; R¹²² representa un grupo alquilo C₁₋₆ que presenta uno o más átomos de halógeno; R¹²³ representa un grupo alquilo C₁₋₆ amino-sustituido sustituido opcionalmente en el grupo amino con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆, y R^{123u} representa un grupo amino sustituido opcionalmente en el grupo amino con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆.

La reacción entre el compuesto (24) y el compuesto (25) se lleva a cabo bajo las mismas condiciones que en la reacción entre los compuestos (5) y (4) mostrada en el Esquema de reacción 3.

Los compuestos (7) y (9) utilizados como materiales de partida pueden producirse con facilidad, por ejemplo mediante el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción a continuación:

[Esquema de reacción 12]

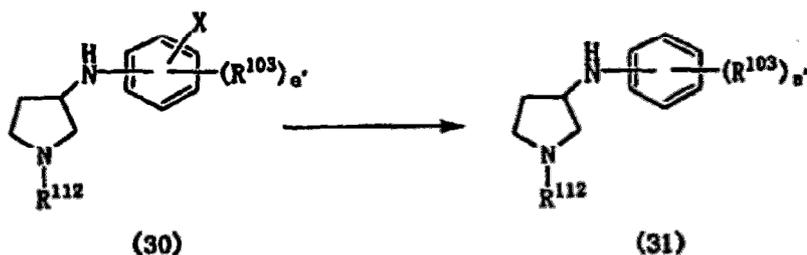


en el que X es igual al indicado anteriormente, y R¹²⁴ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que presenta uno o más átomos de halógeno.

La reacción entre el compuesto (27) y el compuesto (28) se lleva a cabo bajo las mismas condiciones que en la reacción entre los compuestos (5) y (4) mostrada en el Esquema de reacción 3.

El compuesto (8) como material de partida puede producirse, por ejemplo, mediante el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 13, a continuación:

[Esquema de reacción 13]



en el que R^{103} , a', X y R^{112} son iguales a los indicados anteriormente.

La reacción para producir compuesto (31) a partir de compuesto (30) se lleva a cabo, por ejemplo, sin solvente o en un solvente adecuado en presencia de un agente reductor.

Entre los ejemplos de solventes útiles se incluyen agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, *tert*-butanol y etilenglicol; acetonitrilo; ácidos alifáticos tales como ácido fórmico y ácido acético; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglisma y diglisma; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono, y mezclas de dichos solventes.

Entre los ejemplos de un agente reductor se incluyen agentes de reducción de hidrogenación catalítica tales como negro de paladio, carbono de paladio, óxido de platino, negro de platino y níquel de Raney, y similares.

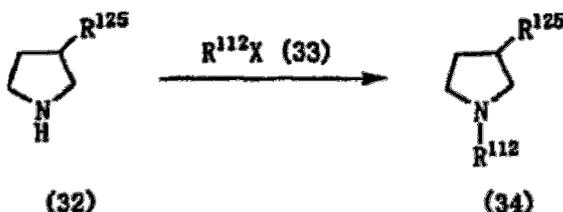
Habitualmente se utiliza un agente de reducción de hidrogenación catalítica en una cantidad de entre 0,1% y 40% en peso, y preferentemente de entre 0,1% y 20% en peso de compuesto (30).

La reacción ventajosamente se produce mediante la adición de uno o más compuestos básicos tales como hidróxido sódico al sistema de reacción.

La reacción habitualmente se lleva a cabo a una temperatura de entre -30°C y 100°C , y preferentemente de entre 0°C y 60°C , en una atmósfera de hidrógeno de presión entre la atmosférica y 20 atm, y preferentemente de entre la presión atmosférica y 10 atm. La reacción habitualmente finaliza en 1 a 12 horas.

Los compuestos (3), (5) y (6) utilizados como materiales de partida pueden producirse fácilmente mediante, por ejemplo, el Esquema de reacción mostrado a continuación:

[Esquema de reacción 14]

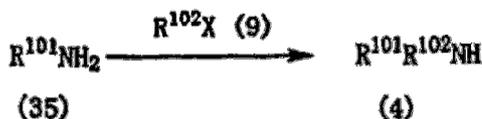


en el que R^{112} y X son iguales a los indicados anteriormente, y R^{125} representa un grupo oxo, un grupo representado por R^{113} , o un grupo amino, siendo R^{113} igual al indicado anteriormente.

La reacción entre los compuestos (32) y (33) se lleva a cabo bajo las mismas condiciones que en la reacción entre los compuestos (5) y (4) mostrada en el Esquema de reacción 3, anteriormente.

El compuesto (4) utilizado como material de partida se produce con facilidad, por ejemplo mediante el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción a continuación:

[Esquema de reacción 15]



en el que R^{101} , R^{102} y X son iguales a los indicados anteriormente.

La reacción del compuesto (35) con el compuesto (9) se lleva a cabo bajo condiciones iguales a las indicadas en relación a la reacción del compuesto (6) con el compuesto (7) mostrada en el Esquema de reacción 4.

Los compuestos (2), (8), (13), (14), (16), (18), (19), (20), (23) y (26), en cada uno de los cuales R^{112} es un átomo de hidrógeno, pueden producirse mediante la sustitución de R^{112} por un átomo de hidrógeno en los compuestos (3), (5), (6), (8), (11), (19), (20), (22) y (24), los cuales se utilizan como materiales de partida en cada reacción mostrada en los Esquemas de reacción 2 a 11, utilizando el compuesto obtenido de esta manera como material de partida, y haciendo reaccionar el material de partida bajo las mismas condiciones que en las reacciones mostradas en los Esquemas de reacción 2 a 11.

En el caso de que se utilice una sustancia ópticamente activa como material de partida (compuestos (5), (6), (8), (11), (19), (20), (22) y (24)) en las reacciones mostradas en los Esquemas de reacción 3 a 11, los compuestos ópticamente activos (2), (8), (13), (14), (16), (18), (19), (20), (23) y (26) pueden producirse haciendo reaccionar el compuesto bajo las mismas condiciones que en la reacción mostrada en los Esquemas de reacción 3 a 11.

5 También resulta posible producir compuesto (1) de la presente invención mediante la utilización de compuesto (2), (8), (13), (14), (16), (18), (19), (20), (23) o (26) producido en las reacciones de los Esquemas de reacción 2 a 11 como material de partida en la reacción del Esquema de reacción 1 sin aislamiento del mismo.

10 Cada uno de los compuestos objetivos obtenidos según el esquema de reacción anteriormente indicado puede aislarse y purificarse a partir de la mezcla de reacción mediante, por ejemplo, enfriamiento de la mezcla de reacción, realizando un procedimiento de aislamiento tal como filtración, concentración, extracción, etc., para separar un producto de reacción en bruto, sometiendo después el producto de reacción en bruto a un procedimiento de purificación estándar, tal como cromatografía de columna, recristalización, etc.

15 El compuesto de fórmula general (1) según la presente invención incluye estereoisómeros e isómeros ópticos de los mismos.

20 Entre los compuestos de partida y compuesto de pirrolidina objeto de la presente invención, aquellos que presentan uno o más grupos básicos pueden resultar adecuados para formar sales con ácidos farmacéuticamente aceptables comunes. Entre los ejemplos de estos ácidos se incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y otros ácidos inorgánicos; ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido láctico y otros ácidos orgánicos, etc.

25 Entre los compuestos de partida y el compuesto de pirrolidina objeto de la presente invención, aquellos que presentan uno o más grupos ácidos pueden resultar adecuados para formar sales con compuestos básicos farmacéuticamente aceptables comunes. Entre los ejemplos de estos compuestos básicos se incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.

30 Además, en cada una de las fórmulas generales se incluyen compuestos en la forma en que el solvato (por ejemplo hidrato, etanolato, etc.) ha sido añadido a los compuestos de partida y compuesto de la invención mostrados en cada una de las fórmulas de reacción.

35 Las preparaciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la presente invención como principio activo se explican posteriormente.

Dichas preparaciones farmacéuticas se obtienen mediante formulación del compuesto de la presente invención en preparaciones farmacéuticas estándares, utilizando diluyentes y/o excipientes utilizados típicamente, tales como rellenos, extensores, ligantes, agentes humectantes, desintegrantes, surfactantes, lubricantes, etc.

40 La forma de dichas preparaciones farmacéuticas puede seleccionarse de entre diversas formas según el propósito de la terapia. Entre los ejemplos típicos se incluyen tabletas, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (soluciones, suspensiones, etc.) y similares.

45 Para formar tabletas, puede utilizarse cualquier de entre diversos portadores conocidos, por ejemplo lactosa, azúcar blanco, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y otros excipientes; agua, etanol, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, shellac, metilcelulosa, fosfato potásico, polivinilpirrolidona y otros ligantes; almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, laminarán en polvo, hidrogenocarbonato sódico, carbonato de calcio, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, laurilsulfato sódico, monoglicéridos de ácido esteárico, almidón, lactosa y otros desintegrantes; azúcar blanco, estearina, manteca de cacao, aceites hidrogenados y otros inhibidores de desintegración; bases amónicas cuaternarias, laurilsulfato sódico y otros inductores de la absorción; glicerol, almidón y otros agentes humectantes; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y otros adsorbentes; talco purificado, estearatos, ácido bórico en polvo, polietilenglicol y otros lubricantes, etc.

50 Dichas tabletas pueden recubrirse con materiales de recubrimiento típicos según resulte necesario, con el fin de preparar, por ejemplo, tabletas recubiertas de azúcar, tabletas recubiertas de gelatina, tabletas de recubrimiento entérico, tabletas recubiertas con película, tabletas bicapa o multicapa, etc.

60 Para formar píldoras, puede utilizarse cualquiera de entre diversos portadores conocidos, incluyendo, por ejemplo, glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín, talco y otros excipientes; goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina, etanol y otros ligantes; laminarán, agar y otros desintegrantes, etc.

65

Para formar supositorios, puede utilizarse cualquiera de entre diversos portadores conocidos, incluyendo, por ejemplo, polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, etc.

5 Para formar una inyección, una solución, emulsión o suspensión se esteriliza y preferentemente se convierte en isotónica respecto a la sangre. Puede utilizarse cualquiera de entre diversos diluyentes ampliamente utilizados conocidos para preparar la solución, emulsión o suspensión. Entre los ejemplos de estos diluyentes se incluyen agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácido graso de polioxietilén-sorbitán, etc. En este caso, la preparación farmacéutica puede contener cloruro sódico, glucosa o glicerol en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica, y puede contener solubilizadores, tampones, agentes analgésicos típicos, etc., y además, en caso necesario, agentes colorantes, conservantes, saborizantes, agentes edulcorantes, etc., y/o otras medicinas.

15 La proporción del compuesto de la presente invención en la preparación farmacéutica no se encuentra limitada ya puede seleccionarse convenientemente de entre un amplio intervalo. Habitualmente resulta preferible que la preparación farmacéutica contenga el compuesto de la presente invención en una proporción de entre 1% y 70% en peso.

20 La vía de administración de la preparación farmacéutica de la presente invención no se encuentra limitada, y la preparación se administra por una vía adecuada a la forma de preparación, edad y sexo del paciente, estado de la enfermedad y otras condiciones. Por ejemplo, las tabletas, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran por vía oral. Las inyecciones se administran por vía intravenosa individualmente o mezcladas con transfusiones por inyección típicas, tales como soluciones de glucosa, soluciones de aminoácidos o similares, o se administran individualmente por vía intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal, según resulte necesario. Los supositorios se administran por vía intrarrectal.

25 La dosis de la preparación farmacéutica se selecciona convenientemente según el método de utilización, edad y sexo del paciente, severidad de la enfermedad, y otras condiciones, y habitualmente es de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, y preferentemente de entre 0,001 y 50 mg/kg de peso corporal/día, en una única dosis o en dosis divididas.

Debido a que la dosis varía según diversas condiciones, puede resultar necesaria una dosis más pequeña que el intervalo indicado anteriormente.

35 **[Efecto de la invención]**

El compuesto de pirrolidina de la presente invención presenta un efecto de inhibición de la recaptación de uno, dos o tres tipos de monoaminas (es decir, serotonina, norepinefrina y dopamina).

40 El compuesto de pirrolidina de la presente invención muestra una actividad inhibidora de la incorporación significativamente más potente de una de dichas tres monoaminas que los compuestos que es conocido que presentan actividad inhibidora de la incorporación de monoaminas en experimentos *in vitro* o *ex vivo*. En el estudio de microdiálisis, el compuesto de pirrolidina de la presente invención muestra además efectos significativamente más potentes de incremento de una de dichas tres monoaminas en el cerebro de rata que los compuestos que es conocido que presentan actividad inhibidora de la incorporación de monoaminas.

El compuesto de pirrolidina de la presente invención presenta un espectro más amplio para el tratamiento médico que los antidepresivos conocidos.

50 El compuesto de pirrolidina de la presente invención muestra suficientes efectos terapéuticos incluso tras la administración a corto plazo.

El compuesto de pirrolidina de la presente invención presenta una excelente biodisponibilidad, poca actividad inhibidora de enzimas metabólicos en el hígado, pocos efectos secundarios y es muy seguro.

55 El compuesto de pirrolidina de la presente invención muestra una potente actividad en un ensayo con ratones de natación forzada/suspensión de la cola, que se utiliza para el cribado para antidepresivos. El compuesto de pirrolidina de la presente invención muestra además una potente actividad en el ensayo en ratas de natación forzada, que se utiliza para el cribado para antidepresivos. El compuesto de pirrolidina de la presente invención muestra además una potente actividad en el modelo de hipotermia inducida por reserpina, que se utiliza para el cribado para antidepresivos.

60 El compuesto de pirrolidina de la presente invención muestra además una potente actividad en el ensayo en ratones de comportamiento de enterramiento de canicas y en un modelo de estrés por miedo condicionado, que son modelos de enfermedad relacionados con la ansiedad o el estrés.

65

El compuesto de pirrolidina de la presente invención presenta un efecto de inhibición de la recaptación de uno, dos o tres tipos de monoaminas (es decir, serotonina, norepinefrina y dopamina) y, por lo tanto, resulta eficaz para tratar diversos trastornos causados por una neurotransmisión reducida de serotonina, norepinefrina o dopamina.

5 Entre los ejemplos de dichas enfermedades se incluyen hipertensión, depresiones (por ejemplo depresión mayor, trastorno bipolar 1, trastorno bipolar 2, episodio mixto, trastornos distímicos, cicladador rápido, depresión atípica, trastornos afectivos estacionales, depresión postparto, depresión menor, trastorno depresión breve recurrente, depresión intratable/depresión crónica, depresión doble, trastornos del humor inducidos por el alcohol, trastorno mixto ansioso-depresivo, depresiones inducidas por diversos trastornos físicos tales como la enfermedad de
10 Cushing; hipotiroidismo, síndrome de hiperparatiroidismo, enfermedad de Addison, síndrome de amenorrea durante la lactancia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, sangrado intracerebral, diabetes, síndrome de fatiga crónica y cánceres, depresión en la adultez intermedia, depresión senil, depresión de niños y adolescentes, depresión inducida por medicinas tales como interferones, depresión inducida por trastorno de la adaptación, ansiedad inducida por diversos trastornos físicos (por ejemplo neuropatía/traumatismo cefálico, infección cerebral y
15 lesión del oído interno), alteraciones cardiovasculares (fallo cardíaco, ritmo cardíaco anormal), trastorno endocrino (hiperfunción adrenal, caquexia exoftálmica), problema respiratorio (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), trastornos de ansiedad generalizada, miedos (por ejemplo agorafobia, fobia social y fobias simples), síndrome de estrés postraumático, síndrome de estrés agudo, trastornos de la personalidad por evitación, trastorno dismórfico corporal, eyaculación precoz, trastornos de la alimentación (por ejemplo anorexia nerviosa y bulimia nerviosa), obesidad, dependencias químicas (por ejemplo del alcohol, cocaína, heroína, fenobarbital, nicotina y
20 benzodiacepinas), cefalea en racimo, migraña, trastorno de dolor, enfermedad de Alzheimer, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de pánico, trastornos de la memoria (por ejemplo demencia, trastorno amnésico y declive cognitivo relacionado con la edad (DCRE)), enfermedad de Parkinson (por ejemplo demencia causada por enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson inducido por agente neuroléptico, disquinesia tardiva), trastornos
25 endocrinos (por ejemplo hiperprolactinemia), espasmo vascular (en particular, en el sistema circulatorio de la sangre en el cerebro), ataxia cerebelar, trastornos del tracto gastrointestinal (incluyendo cambios en el movimiento y la secreción), síndrome negativo de la esquizofrenia, síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia por estrés, síndrome de Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), hemicránea paroxística crónica, fatiga crónica, cataplexia, síndrome de la apnea del
30 sueño y cefalea (relacionada con angiopatía).

Mejor modo de poner en práctica la invención

A continuación se explican ejemplos de preparación, ejemplos de referencia, ejemplos y ejemplos de ensayo farmacológico.

Ejemplo de preparación 1

Se mezclaron el compuesto de la presente invención (100 g), 40 g de Avicel (nombre comercial, fabricado por Asahi Kasei Corporation), 30 g de almidón de maíz y 2 g de estearato de magnesio, se molieron y después se sometieron a tableteo utilizando un punzón de 10,0 mm de diámetro para tabletas recubiertas de azúcar. Las tabletas obtenidas de esta manera se recubrieron utilizando un agente de recubrimiento con película que comprendía 10 g de TC-5 (nombre comercial, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., hidroxipropil-metilcelulosa), 3 g de polietilenglicol 6000, 40 g de aceite de cártamo y una cantidad adecuada de etanol, produciendo tabletas recubiertas con película con los
45 ingredientes anteriormente indicados.

Ejemplo de referencia 1

Síntesis de *terc*-butil-éster de ácido 3-[(3,4-diclorofenil)-(4-fluorofenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico

Se añadió hidruro sódico (0,19 g, al 60% en aceite) a 10 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) y se agitó a 60°C durante una hora. A continuación, se añadió 1,0 g de (3,4-diclorofenil)-(4-fluorofenil)amina a la mezcla y se agitó a 60°C durante una hora. Se añadió gradualmente a la mezcla una solución en DMSO que contenía 2,0 g de *terc*-butil-éster de ácido 3-(toluén-4-sulfonilo)pirrolidín-1-carboxílico y se agitó a 60°C durante 15 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción. A continuación, la solución se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=20:1). El solvente de elución se eliminó mediante destilación bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 0,29 g de *terc*-butil-éster de ácido 3-[(3,4-diclorofenil)-(4-fluorofenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico marrón aceitoso.

60 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,43(9H, s), 1,74-1,92(1H, m), 2,04-2,22(1H, m), 3,10-3,35(3H, m), 3,61-3,85(1H, m), 4,31-4,48(1H, m), 6,42(1H, dd=2,9 Hz, J=8,9 Hz), 6,67(1H, d, J=2,8 Hz), 6,90-7,22(5H, m).

Ejemplo de referencia 2

Síntesis de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3,4-diclorofenil)fenilamino]pirrolidín-1-carboxílico

Se añadió hidruro sódico (0,36 g, al 60% en aceite) a 20 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) y se agitó a 60°C durante una hora. A continuación, se añadieron 2,0 g de 3,4-diclorofenil-fenilamina a la mezcla y se agitó a 60°C durante una hora. Una solución de DMSO que contenía 1,5 g de *tert*-butil-éster de ácido 3(R)-metanosulfoniloxipirrolidín-1-carboxílico se añadió gradualmente a la mezcla y se agitó a 60°C durante 15 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción y ésta seguidamente se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=20:1). El solvente de elución se eliminó mediante destilación bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 0,13 g de sólido amorfo marrón pálido *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3,4-diclorofenil)fenilamino]pirrolidín-1-carboxílico .

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,42(9H, s), 1,73-1,93(1H, m), 2,05-2,23(1H, m), 3,10-3,36(3H, m), 3,61-3,83(1H, m), 4,33-4,50(1H, m), 6,48(1H, dd, J=2,9 Hz, J=10,3 Hz), 6,74(1H, d, J=2,8 Hz), 6,96-7,07(2H, m), 7,16-7,34(2H, m), 7,35-7,46(2H, m).

Ejemplo de referencia 3

Síntesis de ((S)-1-bencilpirrolidín-3-il)-(3-fluorofenil)amina

Una solución de tolueno que contenía 2,2 g de (S)-1-bencilpirrolidín-3-ilamina (12,5 mmoles), 2,2 g de 3-bromofluorobenceno (12,5 mmoles), 0,31 g de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 0,51 mmoles), 0,14 g de bis(dibencilidenacetona)paladio (Pd(dba)₂, 0,22 mmoles) y 1,3 g de *tert*-butóxido sódico (13,2 mmoles) se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La solución de reacción se filtró para eliminar las materias insolubles y se añadieron acetato de etilo y agua al filtrado para separar la solución en capas. La capa orgánica se lavó con agua, se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=20:1→1:1). El solvente de elución se eliminó mediante destilación bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 3,0 g de ((S)-1-bencilpirrolidín-3-il)-(3-fluorofenil)amina) incoloro aceitoso.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,59-1,78(2H, m), 2,21-2,38(1H, m), 2,39-2,50(1H, m), 2,55(1H, dd, J=3,3 Hz, J=9,7 Hz), 2,71-2,85(2H, m), 3,63(2H, s), 3,90-4,10(1H, m), 6,24(1H, dt, J=2,3 Hz, J=11,6 Hz), 6,29-6,41(2H, m), 7,02-7,11(1H, m), 7,21-7,39(5H, m).

Ejemplo de referencia 4

Síntesis de ((S)-1-bencilpirrolidín-3-il)-fenilamina

Se sintetizó ((S)-1-bencilpirrolidín-3-il)-fenilamina utilizando (S)-1-bencilpirrolidín-3-ilamina y bromobenceno de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3.

Sustancia marrón aceitosa.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,56-1,78(2H, m), 2,22-2,39(1H, m), 2,41-2,58(1H, m), 2,70-2,84(2H, m), 3,63(2H, s), 4,01(1H, s), 6,57(2H, d, J=8,5 Hz), 6,64-6,73(1H, m), 7,11-7,19(2H, m), 7,21-7,36(5H, m).

Ejemplo de referencia 5

Síntesis de ((S)-1-bencilpirrolidín-3-il)-(3-fluorofenil)-(4-trifluorometilfenil)amina

Una solución de tolueno que contenía 0,7 g de ((S)-1-bencilpirrolidín-3-il)-(3-fluorofenil)amina (2,6 mmoles), 0,59 g de 4-bromobenzotrifluoruro (2,6 mmoles), 65 mg de BINAP (0,1 mmoles), 23 mg de acetato de paladio (0,1 mmoles) y 0,28 g de *tert*-butóxido sódico (2,9 mmoles) se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La solución de reacción se filtró para eliminar las materias insolubles, y se añadieron acetato de etilo y agua al filtrado para separar la solución en capas. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=20:1→10:1). El solvente de elución se eliminó mediante destilación bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 0,48 g de ((S)-1-bencilpirrolidín-3-il)-(3-fluorofenil)-(4-trifluorometilfenil)amina incolora aceitosa.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,82-2,01(1H, m), 2,17-2,31(1H, m), 2,61-2,78(3H, m), 3,45(1H, d, J=12,9 Hz), 3,64(1H, d, J=12,9 Hz), 4,55(1H, m), 6,78-6,86(3H, m), 6,88-6,96(2H, m), 7,19-7,36(6H, m).

Ejemplo de referencia 6

Síntesis de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-(3-cloro-4-fluorofenilamino)pirrolidín-1-carboxílico

A una solución de 50 ml de tolueno que contenía 5,0 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-aminopirrolidín-1-carboxílico (27 mmoles) y 5,7 g de 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno (27 mmoles) se añadieron 1,7 g de BINAP (2,7 mmoles), 0,30 g de acetato de paladio (1,3 mmoles) y 3,5 g de *terc*-butóxido sódico (36 mmoles). La mezcla se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 8 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Tras secar sobre sulfato sódico y concentrar bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1). El solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida y el residuo se recristalizó a partir de éter dietílico, obteniendo de esta manera 4,76 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-(3-cloro-4-fluorofenilamino)pirrolidín-1-carboxílico blanco en polvo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,47(9H, s), 1,78-1,96(1H, m), 2,10-2,28(1H, m), 2,10-2,28(1H, m), 3,11-3,30(1H, m), 3,30-3,56(2H, m), 3,57-3,79(2H, m), 3,85-4,03(1H, m), 6,38-6,47(1H, m), 6,60(1H, dd, J=6,0 Hz, J=2,9 Hz), 6,90-7,00(1H, m).

Ejemplo de referencia 7

Síntesis de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-(3-cloro-4-fluorofenilamino)pirrolidín-1-carboxílico

A 50 ml de una solución de alcohol isopropílico que contenía 15,0 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-aminopirrolidín-1-carboxílico (80,5 mmoles) y 24,8 g de 2-cloro-1-fluoro-4-yodobenceno (96,7 mmoles) se añadieron 1,54 g de yoduro de cobre (I) (8,1 mmoles), 9,0 ml de etilenglicol (10,1 mmoles) y 34,2 g de fosfato potásico (161 mmoles) y se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 46 horas. La solución de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se filtró utilizando Celite. La sustancia remanente en el filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró bajo presión reducida conjuntamente con los líquidos de lavado, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1). El solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida y el residuo se recristalizó a partir de éter dietílico, obteniendo de esta manera 15,9 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-(3-cloro-4-fluorofenilamino)pirrolidín-1-carboxílico blanco en polvo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,47(9H, s), 1,78-1,96(1H, m), 2,10-2,28(1H, m), 2,10-2,28(1H, m), 3,11-3,30(1H, m), 3,30-3,56(2H, m), 3,57-3,79(2H, m), 3,85-4,03(1H, m), 6,38-6,47(1H, m), 6,60(1H, dd, J=6,0 Hz, J=2,9 Hz), 6,90-7,00(1H, m).

Ejemplo de referencia 8

Síntesis de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-(3-cianofenilamino)pirrolidín-1-carboxílico

A una solución de tolueno (7 ml) que contenía 2,82 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-aminopirrolidín-1-carboxílico (15 mmoles) y 1,82 g de 3-bromobenzonitrilo (10 mmoles) se añadieron 68,5 mg de BINAP (0,11 mmoles), 22,5 mg de acetato de paladio (0,1 mmoles) y 3,91 g de carbonato de cesio (12 mmoles). La mezcla se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 8 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. Tras secar sobre sulfato sódico y concentrar bajo presión reducida, seguidamente se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 1,56 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-(3-cianofenilamino)pirrolidín-1-carboxílico amarillo pálido en polvo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,46(9H, s), 1,8-2,0(1H, m), 2,1-2,3(1H, m), 3,1-3,6(3H, m), 3,6-3,8(1H, m), 3,9-4,1(2H, m), 6,7-6,9(2H, m), 6,99(1H, d, J=7,6 Hz), 7,23(1H, dd, J=7,6 Hz, J=8,4 Hz).

Ejemplo de referencia 9

Síntesis de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-(3-cloro-4-metoxifenilamino)pirrolidín-1-carboxílico

A 5 ml de una solución de tolueno que contenía 0,20 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-aminopirrolidín-1-carboxílico (1,1 mmoles) y 0,238 g de 2-cloro-3-bromoanisol (1,1 mmoles) se añadieron 67,0 mg de BINAP (0,11 mmoles), 24 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,027 mmoles) y 144 mg de *terc*-butóxido sódico (1,5 mmoles). La mezcla se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante una hora. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró utilizando Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=10:1→3:1). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 0,28 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-(3-cloro-4-metoxifenilamino)pirrolidín-1-carboxílico amorfo amarillo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,47(9H, s), 1,80-1,90(1H, m), 2,10-2,20(1H, m), 3,10-3,25(1H, m), 3,38-3,75(3H, m), 3,83(3H, s), 3,92-3,96(1H, m), 6,47(1H, dd, J=2,8 Hz, J=8,8 Hz), 6,67(1H, d, J=2,8 Hz), 6,81(1H, d, J=8,8 Hz).

Ejemplo de referencia 10

Síntesis de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-(4-metoxifenilamino)pirrolidín-1-carboxílico

5 A 10 ml de una solución de etanol que contenía 0,28 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-(3-cloro-4-metoxifenilamino)pirrolidín-1-carboxílico se añadieron 0,2 ml de una solución 5 N de hidróxido sódico y 0,1 g de carbono de paladio al 10%. Se llevó a cabo la reducción catalítica a temperatura ambiente y presión atmosférica (presión ordinaria). La solución de reacción se filtró utilizando Celite y se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 0,25 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-(4-metoxifenilamino)pirrolidín-1-carboxílico amorfo amarillo.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,46(9H, s), 1,79-1,88(1H, m), 2,10-2,22(1H, m), 3,12-3,25(1H, m), 3,30-3,52(3H, m), 3,60-3,75(4H, m), 3,88-4,00(1H, m), 6,50-6,58(2H, m), 6,72-6,80(2H, m).

Ejemplo de referencia 11

Síntesis de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-[bis-(3-fluorofenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico

20 A 10 ml de una solución de tolueno que contenía 1,0 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-aminopirrolidín-1-carboxílico (5,3 mmoles) y 2,3 g de 3-bromo-1-fluorobenceno (13 mmoles) se añadieron 32 mg de tri-*terc*-butilfosfina-tetrafluoroborato (0,11 mmoles), 24 mg de acetato de paladio (0,11 mmoles) y 1,5 g de *terc*-butóxido sódico (16 mmoles). La mezcla se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 8 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Tras secar sobre sulfato sódico y concentrar bajo presión reducida, seguidamente el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 1,56 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-[bis-(3-fluorofenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico amarillo aceitoso.

30 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,43(9H, s), 1,78-1,95(1H, m), 2,02-2,26(1H, m), 3,12-3,39(3H, m), 3,65-3,83(1H, m), 4,35-4,51(1H, m), 6,61(2H, dt, J=2,1 Hz, J=11,0 Hz), 6,61-6,68(2H, m), 6,77(2H, t, J=8,0 Hz), 7,18-7,31(2H, m).

Ejemplo de referencia 12

35 Síntesis de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-ilamino]pirrolidín-1-carboxílico

40 A 150 ml de una solución de tolueno que contenía 20,0 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-(3,4-diclorofenilamino)pirrolidín-1-carboxílico (60,4 mmoles) y 15,0 g de 2-bromotiazol (91,5 mmoles) se añadieron 1,86 g de tri-*terc*-butilfosfina-tetrafluoroborato (6,4 mmoles), 2,88 g de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (3,15 mmoles) y 11,6 g de *terc*-butóxido sódico (120 mmoles). La mezcla se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 9 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró utilizando Celite. Se añadió agua al filtrado y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Tras secar sobre sulfato sódico y concentrar bajo presión reducida, seguidamente se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 7,94 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-ilamino]pirrolidín-1-carboxílico amarillo en polvo.

50 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,43(9H, s), 1,83-2,03(1H, m), 2,11-2,35(1H, m), 3,18-3,42(3H, m), 3,73-3,87(1H, m), 4,97-5,09(1H, m), 6,53(1H, d, J=3,5 Hz), 7,14(1H, dd, J=2,5 Hz, J=8,5 Hz), 7,22(1H, brs), 7,39(1H, d, J=2,5 Hz), 7,56(1H, brd, J=8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 13

Síntesis de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)piridín-3-ilamino]pirrolidín-1-carboxílico

55 A 10 ml de una solución de tolueno que contenía 1,0 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-(3-cloro-4-fluorofenilamino)pirrolidín-1-carboxílico (3,2 mmoles) y 0,75 g de 3-bromopiridina (4,75 mmoles) se añadieron 50 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XANTPHOS, 0,09 mmoles), 21,4 mg de acetato de paladio (0,10 mmoles) y 11,6 g de *terc*-butóxido sódico (120 mmoles). La mezcla se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 9 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró utilizando Celite. Se añadió agua al filtrado y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Tras secar sobre sulfato sódico y concentrar bajo presión reducida, seguidamente se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:1). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 1,14 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)piridín-3-ilamino]pirrolidín-1-carboxílico amarillo pálido aceitoso.

65

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,43(9H, s), 1,79-1,98(1H, m), 2,08-2,29(1H, m), 3,12-3,41(3H, m), 3,65-3,85(1H, m), 4,38-4,51(1H, m), 6,83-6,91(1H, m), 7,00-7,23(4H, m [incluyendo 7,04 ppm (dd, J=2,7 Hz, J=6,4 Hz)], 8,14(1H, s), 8,22(1H, d, J=4,4 Hz).

5 Ejemplo de referencia 14

Síntesis de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)ciclohexilamino]pirrolidín-1-carboxílico

10 Una solución de 3 ml de ácido acético que contenía 0,60 g de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico (1,9 mmoles) y 0,56 g de ciclohexanona (5,7 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadieron 1,21 g de triacetoxiborohidruro sódico (5,7 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió diclorometano a la solución de reacción, la solución de reacción se lavó con agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=10:1). El solvente se eliminó mediante destilación del producto purificado bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 0,24 g de *tert*-butil-éster de ácido 3-[(S)-(3-cloro-4-fluorofenil)ciclohexilamino]pirrolidín-1-carboxílico incoloro aceitoso.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,81-1,32(6H, m), 1,44(9H, s), 1,60-2,00(6H, m), 2,79-2,93(1H, m), 2,98-3,10(1H, m), 3,16-3,31(1H, m), 3,35-3,70(2H, m), 3,35-3,70(2H, m), 3,85-4,07(1H, m), 6,85-7,13(3H, m).

Ejemplo de referencia 15

Síntesis de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(4-carboxifenil)-(3-cloro-4-fluorofenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico

25 A una solución de etanol que contenía 1,7 g de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-(4-etoxicarobnilfenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico (3,7 mmoles) se añadieron 6 ml de una solución 5 N de hidróxido sódico, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron diclorometano y ácido acético a la solución de reacción, de manera que la solución de reacción fuese ácida. Tras lavar con agua tres veces y una vez con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 1,50 g de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(4-carboxifenil)-(3-cloro-4-fluorofenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico blanco en polvo.

35 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,33(9H, s), 1,72-1,88(1H, m), 2,06-2,26(1H, m), 2,99-3,23(3H, m), 3,61(1H, dd, J=6,4 Hz, J=11,3 Hz), 4,53-4,69(1H, m), 6,57-6,65(2H, m), 7,19-7,28(1H, m), 7,46-7,58(2H, m), 7,68-7,78(2H, m), 12,3(1H, brs).

Ejemplo de referencia 16

40 *tert*-Butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-(4-metanosulfonilfenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico

45 A una solución de diclorometano que contenía 0,45 g de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-(4-metanosulfonilfenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico (1,0 mmol) se añadieron 0,54 g de ácido metacloroperoxibenzoico (3,1 mmoles) a 0°C, seguido de agitación a 0°C durante 2 horas. La solución de reacción se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente bajo presión reducida. A continuación, se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=5:1→1:1). Se eliminó el solvente mediante destilación separándolo del producto purificado bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 0,42 g de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-(4-metanosulfonilfenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico amarillo pálido aceitoso.

50 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,43(9H, s), 1,80-1,91(1H, m), 2,11-2,29(1H, m), 3,01(3H, s), 3,16-3,40(3H, m), 3,70-3,86(1H, m), 4,49-4,61(1H, m), 6,62(2H, d, J=9,0 Hz), 7,03(1H, ddd, J=2,6 Hz, J=4,1 Hz, J=8,6 Hz), 7,01-7,06(1H, m), 7,19-7,23(1H, m), 7,24-7,31(1H, m), 7,66-7,74(2H, m).

55 Ejemplo de referencia 17

Síntesis de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-(6-cianopiridín-2-il)amino]pirrolidín-1-carboxílico

60 Se suspendieron *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(6-bromopiridín-2-il)-(3-cloro-4-fluorofenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico (500 mg, 1,06 mmoles), cianuro de cinc (250 mg, 2,12 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (122 mg, 0,106 mmoles) en 8 ml de dimetilformamida (DMF), seguido de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 110°C durante 9 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción para separar la solución en capas. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=6:1→3:1). Se eliminó el solvente mediante destilación

separándolo del producto purificado bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 398 mg de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-(6-cianopiridín-2-il)amino]pirrolidín-1-carboxílico incoloro aceitoso.

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,44(9H, s), 1,74-1,84(1H, m), 2,03-2,24(1H, m), 3,08-3,32(3H, m), 3,76-3,86(1H, m), 5,28-5,38(1H, m), 6,21(1H, d, J=8,7 Hz), 7,04-7,11(2H, m), 7,23-7,42(3H, m)

Ejemplo de referencia 18

10 Síntesis de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-[5-(4-fluorofenil)piridín-2-il]amino]pirrolidín-1-carboxílico

15 Se añadieron *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(5-bromopiridín-2-il)-(3-cloro-4-fluorofenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico (300 mg, 0,64 mmoles), ácido 4-fluorofenilbórico (98 mg, 0,7 mmoles), tetracis(trifenilfosfina)paladio (23 mg, 0,02 mmoles) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,83 ml) a tolueno (3 ml), seguido de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 10 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción para separar la solución de reacción en capas. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, seguido de secado sobre sulfato sódico. Se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=5:1). Se eliminó el solvente mediante destilación separándolo del producto purificado bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 255 mg de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-[5-(4-fluorofenil)piridín-2-il]amino]pirrolidín-1-carboxílico blanco sólido.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,44(9H, s), 1,78-1,89(1H, m), 2,05-2,23(1H, m), 3,07-3,31(3H, m), 3,85(1H, dd, J=7,1, 10,8 Hz), 5,31-5,42(1H, m), 6,08(1H, d, J=8,8 Hz), 7,06-7,14(3H, m), 7,20-7,28(2H, m), 7,41-7,50(3H, m), 8,37-8,41(1H, m).

Ejemplo de referencia 19

30 Síntesis de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-(4-tiofén-3-ilfenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico

Mediante la utilización de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(4-bromofenil)-(3-cloro-4-fluorofenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico y ácido 3-tiofenébórico, se sintetizó *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-(4-tiofén-3-ilfenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 9. Sustancia incolora aceitosa.

35 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,43(9H, s), 1,83-1,88(1H, m), 2,05-2,20(1H, m), 3,18-3,31(3H, m), 3,63-3,84(1H, m), 4,40-4,51(1H, m), 6,71-6,80(1H, m), 6,85-6,88(2H, m), 6,94(1H, dd, J=2,8 Hz, J=6,4 Hz), 7,05-7,10(1H, m), 7,30-7,45(3H, m), 7,50-7,55(2H, m).

Ejemplo de referencia 20

Síntesis de *tert*-butil-éster de ácido (S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-[6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-il]amino]pirrolidín-1-carboxílico

45 Se añadieron *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(6-bromopiridín-2-il)-(3-cloro-4-fluorofenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico (200 mg, 0,43 mmoles), 1-metilpiperazina (0,61 ml, 0,55 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XANTPHOS, 12 mg, 0,02 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (9 mg, 0,01 mmoles) y t-butóxido sódico (61 mg, 0,63 mmoles) a tolueno (5 ml), seguido de agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 8 horas. Se separaron las materias insolubles mediante filtración y el filtrado resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1). Se eliminó mediante destilación el solvente separándolo del producto purificado mediante presión reducida, obteniendo de esta manera 102 mg de *tert*-butil-éster de ácido (S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-[6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-il]amino]pirrolidín-1-carboxílico incoloro aceitoso.

50 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,44(9H, s), 1,74-1,89(1H, m), 2,03-2,21(1H, m), 2,36(3H, s), 2,51-2,55(4H, m), 3,08-3,31(3H, m), 3,54(4H, brs), 3,64-3,90(1H, m), 5,10-5,23(1H, m), 5,32(1H, d, J=8,1 Hz), 6,01(1H, d, J=8,1 Hz), 7,03-7,08(1H, m), 7,19-7,25(3H, m).

Ejemplo de referencia 21

60 Síntesis de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-(4-piperidín-1-ilfenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico

Mediante la utilización de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(4-bromofenil)-(3-cloro-4-fluorofenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico y piperidina se sintetizó *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-(4-piperidín-1-ilfenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 11. Sustancia incolora aceitosa.

65

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,43(9H, s), 1,55-1,62(2H, m), 1,68-1,73(4H, m), 1,74-1,90(1H, m), 2,02-2,18(1H, m), 3,16-3,29(7H, m), 3,61-3,81(1H, m), 4,23-4,38(1H, m), 6,40-6,46(1H, m), 6,59-6,62(1H, m), 6,86-6,92(5H, m).

5 Ejemplo de referencia 22

Síntesis de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-cianofenil)-(3-cloro-4-fluorofenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico

10 A una solución de tolueno anhidro que contenía *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico (0,50 g, 1,6 mmoles) y 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (0,30 g, 1,9 mmoles) se añadieron 1,45 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía bis(trimetilsilil)amida sódica (1,1 M) utilizando una jeringa. La mezcla se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 8 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción y se llevó a cabo la extracción con éter dietílico. Tras secar sobre sulfato sódico y concentrar bajo presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 0,56 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-cianofenil)-(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]pirrolidín-1-carboxílico sólido amorfo blanco.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,43(9H, s), 1,76-1,93(1H, m), 2,11-2,27(1H, m), 3,15-3,39(3H, m), 3,66-3,87(1H, m), 4,39-4,55(1H, m), 6,42(1H, dd, J=2,5 Hz, J=9,0 Hz), 6,57(1H, d, J=2,5 Hz), 6,98-7,04(1H, m), 7,20(1H, dd, J=2,5 Hz, J=6,5 Hz), 7,23-7,32(1H, m), 7,40(1H, d, J=8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 23

25 Síntesis de 2-(4-clorobutoxi)piridina

30 A una solución de DMF (110 ml) que contenía 2-piridinol (10 g, 105 mmoles) y 1-bromo-4-clorobutano (36 ml, 315 mmoles) se añadió carbonato potásico (16 g, 116 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua (300 ml) a la solución de reacción y seguidamente se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se lavó con agua (300 ml) dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida y seguidamente el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=5:1). Se concentró el producto purificado bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 3,32 g de 2-(4-clorobutoxi)piridina incolora aceitosa.

35 Ejemplo de referencia 24

Síntesis de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-[4-(piridín-2-iloxi)butilamino]pirrolidín-1-carboxílico

40 Se suspendieron *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-aminopirrolidín-1-carboxílico (0,93 g, 5,0 mmoles), 2-(4-clorobutoxi)piridina (0,93 g, 5,0 mmoles), carbonato potásico (0,83 g, 6,0 mmoles) y yoduro sódico (0,83 g, 5,5 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) y se calentaron bajo reflujo durante 24 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml) a la solución de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo (50 ml). Se lavó la capa orgánica con agua dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida y seguidamente el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 372 mg de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-[4-(piridín-2-iloxi)butilamino]pirrolidín-1-carboxílico incoloro aceitoso.

50 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,46(9H, s), 1,5-1,9(6H, m), 1,95-2,15(1H, m), 2,68(2H, t, J=7 Hz), 2,95-3,15(1H, m), 3,25-3,65(4H, m), 4,30(2H, t, J=6,5 Hz), 6,71(1H, d, J=8,5 Hz), 6,85(1H, dd, J=5,5 Hz, J=6,5 Hz), 7,5-7,65(1H, m), 8,14(1H, dd, J=2 Hz, J=5 Hz).

Ejemplo de referencia 25

55 Síntesis de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-(3-cloropropil)amino]pirrolidín-1-carboxílico

60 Se suspendieron *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico (3 g, 9,5 mmoles), 1-bromo-3-cloropropano (4,7 ml, 48 mmoles) y carbonato potásico (1,97 g, 14,3 mmoles) en N-metilpirrolidona (NMP, 15 ml), seguido de agitación a 100°C durante 8 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Tras secar la capa orgánica sobre sulfato sódico, se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1) y se concentró el producto purificado bajo presión reducida, obteniendo de esta manera, 1,0 g de *terc*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-(3-cloropropil)amino]pirrolidín-1-carboxílico incoloro aceitoso.

65

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,46(9H, s), 1,7-2,1(4H, m), 3,1-3,35(4H, m), 3,35-3,7(4H, m), 3,8-4,1(1H, m), 6,7-6,9(1H, m), 6,9-7,1(2H, m).

Ejemplo de referencia 26

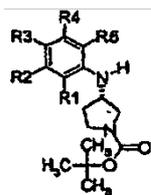
5 Síntesis de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-(3-dimetilaminopropil)amino]pirrolidín-1-carboxílico

10 Se suspendieron *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-(3-cloropropil)amino]pirrolidín-1-carboxílico (0,5 g, 1,24 mmoles), solución de dimetilamina al 50% (1 ml) y yoduro sódico (0,37 g, 2,5 mmoles) en DMF (3 ml), seguido de agitación a 60°C durante 4 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y seguidamente se eliminó el solvente bajo destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básica (acetato de etilo) y el producto purificado seguidamente se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 0,36 g de *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-(3-dimetilaminopropil)amino]pirrolidín-1-carboxílico incoloro aceitoso.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,46(9H, s), 1,5-1,75(4H, m), 1,75-2,1(2H, m), 2,19(6H, s), 3,0-3,3(4H, m), 3,3-3,75(2H, m), 3,8-4,2(1H, m), 6,6-6,8(1H, m), 6,8-7,1(2H, m).

20 Se produjeron los compuestos mostrados a continuación de las mismas maneras que las indicadas en los Ejemplos de referencia anteriormente proporcionados.

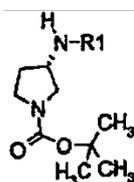
Tabla 1



25	Ej. de ref. n°	R1	R2	R3	R4	R5	RMN
	27	-H	-H	-H	-H	-H	RMN- ¹ H(CDCl ₃) δppm 1,46 (9H, s), 1,85-1,95 (1H m), 2,15-2,23 (1H, m), 3,18-3,26 (1H, m), 3,39-3,51 (2H, m), 3,62-3,75 (2H, m), 4,00-4,05 (1H, m), 6,60 (2H, d, J=7,8Hz), 6,69-6,73 (1H, m), 7,15-7,20 (2H, m).
	28	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	RMN- ¹ H(CDCl ₃) δppm 1,46 (9H, s), 1,79-1,88(1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 3,12-3,25 (1H, m), 3,30-3,52 (3H, m), 3,60-3,75 (4H, m), 3,88-4,00 (1H, m), 6,50-6,58 (2H, m), 6,72-6,80 (2H, m).
	29	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	RMN- ¹ H(CDCl ₃) δppm 1,46 (9H, s), 1,80-1,92 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,24 (3H, s), 3,15-3,23 (1H, m), 3,35-3,75 (4H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 6,51-6,55 (2H, m), 6,95-7,05 (2H, m).
	30	-H	-H	-OCH ₃	-Cl	-H	RMN- ¹ H(CDCl ₃) δppm 1,47 (9H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 3,38-3,75 (3H, m), 3,83 (3H, s), 3,92-3,96 (1H, m), 6,47 (1H, dd, J=2,8, 8,8Hz), 6,67 (1H, d, J=2,8Hz), 6,81 (1H, d, J=8,8Hz).
	31	-H	-H	-F	-H	-H	RMN- ¹ H(CDCl ₃) δppm 1,46 (9H, s), 1,75-1,82 (1H, m); 2,00-2,24 (1H, m), 3,03-3,79 (5H, m), 3,80-4,05 (1H, m), 6,51-6,57 (2H, m), 6,90 (2H, dd, J=8,5Hz, 6,5Hz).
	32	-H	-H	-H	-F	-H	1,47 (9H,s), 1,80-1,99 (1H,m), 2,10-2,26 (1H,m), 3,11-3,35 (1H,m), 3,38-3,57 (2H,m), 3,61-3,77 (1H,m), 3,79-3,91 (1H,m), 3,94-4,08(1H,m), 6,29 (1H, dt,J=2,3Hz y 11,4Hz), 6,33-6,39 (1H,m), 6,40-6,47 (1H,m), 7,04-7,16 (1H,m)
	33	-H	-H	-F	-Cl	-H	RMN- ¹ H(CDCl ₃) δppm 1,47 (9H, s), 1,78-1,96 (1H, m), 2,10-2,28(1H,m), 2,10-2,28 (1H, m), 3,11-3,30 (1H, m), 3,30-3,56 (2H, m), 3,57-3,79(2H, m), 3,85-4,03 (1H, m), 6,38-6,47 (1H,m), 6,60(1H, dd, J=6,0Hz y 2,9Hz), 6,90-7,00 (1H, m)
	34	-H	-H	-F	-CH ₃	-H	RMN- ¹ H(CDCl ₃) δppm 1,46 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,1-2,2 (1H, m), 2,21 (3H, s), 3,1-3,3 (1H, m), 3,3-3,8 (4H, m), 3,8-4,1 (1H, m), 6,3-6,5 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 8,9 Hz, J = 8,9 Hz)
	35	-H	-H	-H	-CN	-H	RMN- ¹ H(CDCl ₃) δppm

Ej. de ref. nº	R1	R2	R3	R4	R5	RMN
36	-H	-H	-F	-CF ₃	-H	1,46 (9H,s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,1-3,6 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 3,9-4,1 (2H, m), 6,7-6,9 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 7,6 Hz, J = 8,4 Hz) RMN- ¹ H(CDCl ₃) δppm
37	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	1,47 (9H, s), 1,76-1,96 (1H, m), 2,11-2,27 (1H, m), 3,13-3,32 (1H, m), 3,37-3,53 (2H, m), 3,61-3,84 (2H, m), 3,92-4,06 (1H, m), 6,66-6,76 (2H, m), 7,02 (1H, dd, J=9,5Hz, 9,5Hz). RMN- ¹ H(CDCl ₃) δppm
						1,47 (9H, s), 1,80-1,92 (1H, brs), 2,11-2,26 (1H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 3,40-3,55 (2H, m), 3,60-3,75 (1H, m), 3,79-3,89 (1H, m), 3,91-4,04 (1H, m), 6,42 (1H, dd, J=2,7Hz y 8,7Hz), 6,66 (1H, d, J=2,7Hz), 7,19 (1H, d, J=8,6Hz)

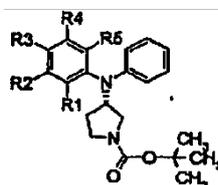
Tabla 2



Ej. de ref. nº	R1	RMN
38		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,20-1,30 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,50-1,70 (5H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,05-2,12 (1H, m), 2,92-3,05 (1H, m), 3,06-3,15 (1H, m), 3,25-3,65 (4H, m)
39		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,00-1,30 (5H, m), 1,46 (9H, s), 1,47-1,98 (6H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 2,91-3,02 (1H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 3,38-3,65 (3H, m)
40		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,47 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,1-3,3 (1H, m), 3,4-3,6 (2H, m), 3,6-3,8 (2H, m), 3,9-4,1 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,0-7,2 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 8,03 (1H, s)
41		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,47 (9H, s), 1,82-2,00 (1H, m), 2,18-2,32 (1H, m), 3,14-3,37 (1H, m), 3,39-3,56 (2H, m), 3,73 (1H, dd, J=6,0Hz, 11,5Hz), 4,37-4,62 (1H, m), 4,59-4,71 (1H, m), 7,84 (1H, d, J=2,5Hz), 7,90 (1H, d, J=1,0Hz), 8,00 (1H, brs)
42		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,46 (9H, s), 1,79-1,95 (1H, m), 1,97-2,24 (3H, m), 2,82 (4H, dd, J=7,5Hz, 14,5Hz), 3,13-3,29 (1H, m), 3,36-3,81 (4H, m), 3,95-4,08 (1H, m), 6,42 (1H, dd, J=20Hz, 8,0Hz), 6,52 (1H, brs), 7,04 (1H, d, J=8,0Hz),
43		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,46 (9H, s), 1,73-2,01 (1H, m), 2,15-2,31 (1H, m), 3,12-3,35 (1H, m), 3,38-3,59 (2H, m), 3,65-3,79 (1H, m), 4,27-4,42 (1H, m), 4,48-4,65 (1H, m), 6,35-6,42 (1H, m), 6,56-6,64 (1H, m), 7,38-7,46 (1H, m), 8,04-8,15 (2H, m)
44		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,46 (9H, s), 1,55-1,71 (1H, m), 1,74-2,01 (1H, m), 2,16-2,29 (1H, m), 3,19-3,36 (1H, m), 3,40-3,59 (1H, m), 3,63-3,85 (2H, m), 4,01-4,19 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J=2,2Hz y 8,6Hz), 6,99 (1H, d, J=2,2Hz), 7,13-7,21 (1H, m), 7,35-7,43 (1H, m), 7,59-7,68 (1H, m)
45		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,46 (9H, s), 1,88-2,01 (1H, m), 2,19-2,29 (1H, m), 3,20-3,36 (1H, m), 3,41-3,59 (2H, m), 3,68-3,90 (2H, m), 4,03-4,18 (1H, m), 6,69 (1H, dd, J=2,1Hz y 8,6Hz), 7,03 (1H, d, J=2,0Hz), 7,11 (1H, d, J=5,2Hz), 7,17 (1H, d, J=5,3Hz), 7,59 (1H, d, J=8,4Hz)

5

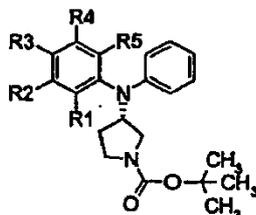
Tabla 3



ES 2 446 375 T3

Ej. de ref. nº	R1	R2	R3	R4	R5	RMN
46	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,73-1,93 (1H, m), 2,05-2,23 (1H, m), 3,10-3,36 (3H, m), 3,61-3,83 (1H, m), 4,33-4,50 (1H, m), 6,48 (1H, dd, J=2,9Hz y J=10,3Hz), 6,74 (1H, d, J=2,8Hz), 6,96-7,07 (2H, m), 7,16-7,34 (2H, m), 7,35-1,46 (2H, m),
47	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,75-1,92 (1H, m), 2,00-2,20 (1H, m), 2,46 (3H, s), 3,09-3,33 (3H, m), 3,62-3,83 (1H, m), 4,38-4,55 (1H, m), 6,77-6,88 (4H, m), 6,97-7,08 (1H, m), 7,18-7,33 (4H, m)
48	-H	-H	-Cl	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,78-1,87 (1H, m), 2,05-2,16 (1H, m), 3,13-3,27 (3H, m), 3,68-3,79 (1H, m), 4,39-4,45 (1H, m), 6,68-6,75 (2H, m), 6,90 (2H, d, J=7,7Hz), 7,05-7,15 (1H, m), 7,16-7,25 (2H, m), 7,30-7,40 (2H, m),
49	-H	-H	-H	-Cl	-Cl	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,36-1,49 (9H, m), 1,80-1,98 (1H, m), 2,03-2,29 (1H, m), 3,19-3,41 (3H, m), 3,64-3,89 (1H, m), 4,44-4,59 (1H, m), 6,52 (2H, d, J=8,2Hz), 6,74-6,85 (1H, m), 7,12-7,33 (4H, m), 7,46-7,52 (1H, m)
50	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,76-1,91 (1H, m), 2,02-2,21 (1H, m), 3,08-3,86 (4H, m), 4,38-4,53 (1H, m), 6,76 (2H, d, J=9,0Hz), 6,90-6,96 (2H, m), 7,03-7,22 (3H, m), 7,29-7,40 (2H, m)
51	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,73-1,92 (1H, m), 2,08-2,28 (1H, m), 3,12-3,34 (3H, m), 3,69-3,88 (4H, m with s at Φ3,84), 4,49-4,65 (1H, m), 6,50-6,59 (2H, m), 7,08-7,16 (2H, m), 7,31-7,51 (3H, m), 7,82 (2H, d, J=6,1Hz)
52	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,73-1,89 (1H, m), 2,02-2,21 (1H, m), 3,09-3,33 (3H, m), 3,62-3,85 (1H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 6,42 (2H, d, J=1,6Hz), 6,74 (1H, s), 7,02-7,11 (2H, m), 7,30-7,50 (3H, m)
53	-H	-H	-NO ₂	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,78-1,95 (1H, m), 2,09-2,28 (1H, m), 3,10-3,38 (3H, m), 3,71-3,92 (1H, m), 4,52-4,69 (1H, m), 6,48-6,55 (2H, m), 7,08-7,18 (2H, m), 7,39-7,58 (3H, m), 8,04 (2H, d, J=8,1Hz)
54	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,80-1,85 (1H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,34 (3H, s), 3,18-3,25 (3H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 6,73 (2H, d, J=8,1Hz), 6,85-6,90 (3H, m), 7,10-7,26 (4H, m),
55	-H	-H	-CHO	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,80-1,88 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 3,15-3,30 (3H, m), 3,70-3,85 (1H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 6,59 (2H, d, J=8,4Hz), 7,10-7,15 (2H, m), 7,40-7,60 (3H, m), 7,60-7,70 (2H, m), 9,75 (1H, s),
56	-H	-H	-Br	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,41 (9H, s), 1,80-1,88 (1H, m), 3,15-3,30 (3H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 4,38-4,46 (1H, m), 6,65 (2H, d, J=8,9Hz), 6,94 (2H, d, J=8,5Hz), 7,10-7,40 (6H, m),
57	-H	-H	-OCH ₃	-Cl	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,80-1,88 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 3,15-3,30 (3H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,38-4,44 (1H, m), 6,65-6,70 (2H, m), 6,82-6,90 (3H, m), 7,07 (1H, s), 7,15-7,25 (2H, m),

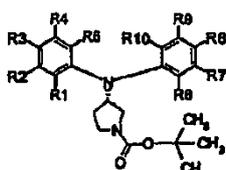
Tabla 4



Ej. de ref. nº	R1	R2	R3	R4	R5	RMN
58	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,80-1,88 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 3,15-3,26 (3H, m), 3,65-3,78 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,40-4,50 (1H, m), 6,63 (2H, d,

Ej. de ref. nº	R1	R2	R3	R4	R5	RMN
59	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-Cl	-H	J=7,6Hz), 6,75-6,80 (1H, m), 6,88-6,95 (2H, m), 7,00 (2H, d, J=7,6Hz), 7,10-7,20 (2H, m) ¹ H-RMN(CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,47 (3H, t, J=7,0Hz), 1,75-1,92 (1H, m), 2,01-2,21 (1H, m), 3,11-3,36 (3H, m), 3,64-3,83 (1H, m), 4,10 (2H, q, J=7,0Hz), 4,36-4,51 (1H, m), 6,67-6,74 (2H, m), 6,83-6,93 (3H, m), 7,04-7,08 (2H, m), 7,14-7,27 (2H, m)...
60	-H	-H	-OC ₃ H ₇	-Cl	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,08 (3H, t, J=7,4Hz), 1,43 (9H, s), 1,79-1,95 (1H, m), 1,96-2,20 (1H, m), 3,15-3,38 (3H, m), 3,60-3,85 (1H, m), 3,98 (2H, t, J=6,5Hz), 4,37-4,51 (1H, m), 6,66-6,73 (2H, m), 6,81-6,93 (3H, m), 7,03-7,09 (1H, m), 7,14-7,28 (2H, m)
61	-H	-H	-F	-CH ₃	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,24 (3H, s), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 6,69 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,7-7,1 (4H, m), 7,1-7,3 (2H, m)
62	-H	-OCH ₃	-F	-F	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,3-4,5 (1H, m), 6,0-6,3 (2H, m), 6,92 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,0-7,2 (1H, m), 7,2-7,4 (2H, m)
63	-H	-H	-F	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,75-1,92 (1H, m), 2,00-2,24 (1H, m), 3,10-3,32 (3H, m), 3,61-3,83 (1H, m), 4,41-4,53 (1H, m), 6,72(2H,d, J=8,2Hz), 6,85-7,10 (5H, m), 7,16-7,28 (2H, m)
64	-H	-H	-H	-H	-Cl	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,30-1,50 (total 9H, m with two ss at δ1,41 y 1,44), 1,79-1,98 (1H, m), 2,06-2,32 (1H, m), 3,12-3,41 (3H, m), 3,64-3,91 (1H, m), 4,41-4,80 (1H, m), 6,52(2H, d, J=8,2Hz), 8,70-8,81 (1H, m), 7,21-7,41 (5H, m), 7,47-7,58 (1H, m)
65	-H	-H	-H	-Cl	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,78-1,88 (1H, m), 2,07-2,20 (1H, m), 3,15-3,31 (3H, m), 3,65-3,74 (1H, m), 4,40-4,51 (1H, m), 6,55 (2H,dd, J=1,2Hz y 4,8Hz), 6,67 (1H, t, J=1,2Hz), 6,80-6,85 (1H, m), 6,98-7,03 (1H, m), 7,07-7,14 (1H, m), 7,21-7,28 (1H, m), 7,34-7,43 (1H, m)

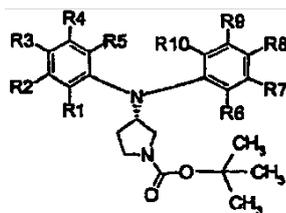
Tabla 5



Ej. de ref. nº.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN
66	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	-H	-F	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,73-1,91 (1H, m), 2,01-2,21 (1H, m), 3,09-3,38 (3H, m), 3,60-3,82 (1H, m), 4,29-4,48 (1H, m), 6,41 (1H, dd, J=2,9Hz y J=8,9Hz), (1H, d, J=2,8Hz), 6,90-7,22 (5H, m)
67	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-F	-H	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,73-1,92 (1H, m), 2,05-2,28 (1H, m), 3,12-3,35 (3H, m), 3,63-3,86 (1H, m), 4,35-4,51 (1H, m), 6,39 (1H, dd, J=2,9Hz y 9,0Hz), 6,66 (1H, d, J=2,7Hz), 7,08-7,28 (4H, m), 7,31-7,45 (1H, m)
68	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,74-1,91 (1H, m), 2,02-2,21 (1H, m), 3,10-3,35 (3H, m), 3,62-3,82 (1H, m), 4,39,4,51 (1H, m), 6,39 (1H, dt, J=1,4Hz y J=11,7Hz), 6,47 (1H,d,J=8,3Hz), 6,55-6,65 (1H, m), 6,89-6,98 (2H, m), 7,09,7,21 (1H,m)

Ej. de ref. nº.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN
69	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-F	-H	-H	7,29-7,38 (2H,m) ¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,74-1,92 (1H, m), 2,06-2,29 (1H, m), 3,08-3,89 (4H, m), 4,35-4,51 (1H, m), 6,27 (1H, dt J=2,3Hz y J=12,3Hz), 6,35 (1H, d, J=7,0Hz), 6,41-6,53 (1H,m), 7,01-7,21 (5H, m)
70	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,75-1,91 (1H, m) 2,01-2,21 (1H, m) 2,50 (1H,s), 3,11-3,32 (3H, m), 3,63-3,83 (1H,m) 4,38-4,51 (1H, m), 6,34 (1H, dt, J=2,3Hz y J=12,1Hz), 6,42 (1H, d, J=8,4Hz), 6,48-6,58 (1H,m), 6,92-7,01 (2H,m), 7,05-7,18 (1H,m), 7,22-7,31 (2H, m)
71	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s) 1,75-1,92 (1H, m), 2,01-2,20 (1H, m), 3,10-3,33 (3H, m), 3,61-3,81(1H,m), 4,32-4,99 (1H, m), 6,61 (2H, d, J=8,8Hz), 6,94-7,19 (6H, m)
72	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,80-1,88 (1H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 3,10-3,30 (3H, m), 3,60-3,75 (1H, m), 4,30-4,38 (1H, m), 6,75-6,85 (4H, m), 6,90-7,00 (4H, m)
73	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-F	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,78-1,95 (1H, m), 2,02-2,26(1H,m), 3,12-3,39 (3H, m), 3,65-3,83 (1H, m), 4,35-4,51 (1H, m), 6,61 (2H, dt, J=21Hz y J=11,0Hz), 6,61-6,68 (2H, m), 6,77 (2H, t, J=8,0Hz), 7,18-7,31 (2H, m)
74	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-F	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,75-1,92 (1H, m), 2,02-2,35 (1H, m), 3,12-3,38 (3H, m), 3,63-3,85 (1H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 6,38 (1H, dt, J=2,3Hz y 11,7Hz), 6,90 (1H, ddd, J=4,2Hz, J=4,2Hz y J=8,8Hz), 7,08 (1H, dd, J=2,6Hz y J=6,5Hz), 7,11-7,22(1H, m)
75	-H	-H	-F	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,21 (6H, s), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,3-4,5 (1H, m), 6,6-6,7 (4H, m), 6,8-7,0 (2H, m)
76	-H	-H	-F	-CH ₃	-H	-H	-F	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,27 (3H, s), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,3-4,5 (1H, m), 6,26 (1H, d, J = 12,4 Hz), 6,3-6,5 (2H, m), 6,8-7,2 (4H, m)

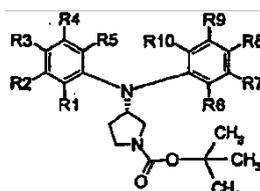
Tabla 6



Ej. de ref. nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN
77	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,40 (3H, s), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,3-4,5 (1H, m), 6,6-6,8 (3H, m), 6,85 (1H, d, J

Ej. de ref. n ^o	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R	R10	RMN
78	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	= 6,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,9-7,1 (1H, m), 7,1-7,3 (1H, m) ¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,34 (3H, s), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,3-4,5 (1H, m) 6,33 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,4-6,6 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 7,0-7,2 (2H, m), 7,2-7,3 (1H, m)
79	-H	-H	-F	-CH ₃	-H	-H	-H	-F	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,22 (3H, s), 3,1-3,4 (3H, m), 6,8-3,8 (1H, m) 4,3-4,5 (1H, m), 6,6-6,8 (4H, m), 6,8-7,1 (3H, m)
80	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-F	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,27 (3H, s), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 6,64 (2H, d, J = 6,5 Hz), 6,74 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,8-7,2 (5H, m)
81	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,38 (3H, s), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,3-4,5 (1H, m), 6,28 (1H, d, J=12,5 Hz), 6,3-6,5 (2H, m), 6,96 2H, d, J = 8,2 Hz), 7,0-7,3 (3H, m)
82	-H	-H	-CH ₃	-Cl	-H	-H	-F	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,37 (3H, s), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,3-4,5 (1H, m) 6,38 (1H, d, J = 11,9Hz), 6,46 (1H, d J = 8,3 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 7,8 Hz), 6,82 (1H, d, J= 8,1 Hz), 7,02 (1H, s), 7,1-7,3 (2H, m)
83	-H	-H	-Cl	-CH ₃	-H	-H	-F	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m) 2,35 (3H, s), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,3-4,5 (1H, m) 6,36 1H, d, J = 11,9 Hz), 6,43 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 8,1 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,69 (1H, s), 7,1-7,2 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m)
84	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,75-1,92 (1H, m), 2,03-2,22 (1H, m), 3,11-3,39 (3H, m), 3,61-3,79 (1H, m), 4,26-4,42 (1H, m), 6,42-6,75 (2H, m), 6,87-6,91 (2H, m), 7,06 (1H, dd, J=8,5Hz, 8,5Hz),
85	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-CN	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,8-1,9 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 6,68 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,9-7,0 (3H, m), 7,1-7,4 (3H, m)

Tabla 7

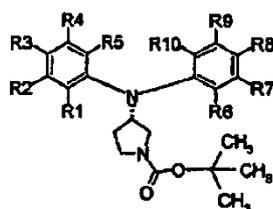


5

Ej. de ref. n ^o	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R	R	RMN
86	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-CN	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,44 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 3,1-3,4 (2H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,3-4,5 (1H,

Ej. de ref. n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN
87	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	m), 6,7-6,9 (2H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,4 (4H, m) ¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,75-1,91 (1H, m), 2,02-2,18 (1H, m), 3,11-3,35 (3H, m), 3,60-3,79 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,11-3,35 (3H, m), 3,60-3,79 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,29-4,42 (1H, m), 6,44 (1H, dt, J=3,5Hz y J=8,9Hz), 6,61 (1H, dd, J=2,8Hz y J=8,1Hz), 6,86-7,01 (5H, m)
88	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,75-1,91 (1H, m), 2,02-2,20 (1H, m), 2,37 (1H, s), 3,11-3,38 (3H, m), 3,60-3,63 (1H, m), 4,29-4,49 (1H, m), 6,56 (1H, dt, J=3,6Hz y J=9,0Hz), 6,74 (1H, dd, J=2,9Hz y J=6,3Hz), 6,86 (2H, d, J=8,3Hz), 6,91-7,02 (1H, m), 7,11-7,21 (2H, m)
89	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	¹ H-MMR (CDCl ₃) δppm 1,32-1,50 (12H, m, with s at δ1,42 y t at δ1,43, J=7,0Hz), 1,74-1,91 (1H, m), 2,01-2,18 (1H, m), 3,10-3,32 (3H, m), 3,58-3,81 (1H, m), 4,06 (2H, q, J=7,0Hz), 4,28-4,42 (1H, m), 6,44 (1H, dt, J=3,2Hz y J=9,0Hz), 6,61 (1H, dd, J=2,9Hz y J=6,1Hz), 6,84-7,01 (5H, m) with at δ6,96, J=2,5Hz)
90	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,25 (3H, t, J=7,5Hz), 1,43 (9H, s), 1,72-1,91 (1H, m), 2,00-2,20 (1H, m), 2,64 (2H, q, J=7,5Hz), 3,10-3,46 (3H, m), 3,60-3,81 (1H, m), 4,30-4,49 (1H, m), 6,53-6,61 (1H, m), 6,76 (1H, dd, J=2,9Hz y J=6,3Hz), 6,87 (1H, d, J=8,2Hz), 6,91-7,03 (1H, m), 7,12-7,22 (2H, m)
91	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	-H	¹ H-MMR (CDCl ₃) δppm 1,35 (3H, t, J=7,1Hz), 1,43 (9H, s), 1,78-1,95 (1H, m), 2,09-2,27 (1H, m), 3,11-3,39 (3H, m), 3,69-3,85 (1H, m), 4,32 (2H, q, J=7,1Hz), 4,93-4,81 (1H, m), 6,57 (2H, d, J=8,9Hz), 6,96-7,04 (1H, m), 7,14-7,29 (2H, m), 7,81-7,94 (2H, m)
92	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-H	-CO ₂ H	-H	-H	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δppm 1,33 (9H, s), 1,72-1,88 (1H, m), 2,06-2,26 (1H, m), 2,99-3,23 (3H, m), 3,61 (1H, dd, J=6,4Hz y J=11,3Hz), 4,53-4,69 (1H, m), 6,57-6,65 (2H, m), 7,19-7,28 (1H, m), 7,46-7,58 (2H, m), 7,68-7,78 (2H, m), 12,3 (1H, brs)
93	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,74-1,92 (1H, m), 2,00-2,20 (1H, m), 2,30 (3H, s), 3,13-3,32 (3H, m), 3,62-3,80 (1H, m), 4,33-4,48 (1H, m), 6,74 (2H, d, J=8,5Hz), 6,80-6,88 (2H, m), 6,90-7,02 (2H, m), 7,03-7,13 (2H, m),

Tabla 8

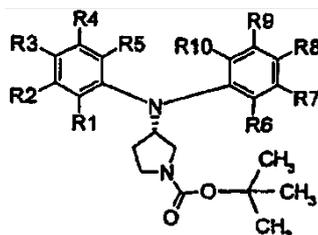


5

Ej. de ref. n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN
94	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm

Ej. de ref. nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN
95	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-H	-CN	-H	-H	1,43 (9H, s), 1,70-1,87 (1H, m), 2,00-2,13 (1H, m), 2,97 (6H, s), 3,10-3,29 (3H, m), 3,59-3,77 (1H, m), 4,28-4,38 (1H, m), 6,41 (1H, dt, J=3,4, 9,1Hz), 6,57-6,61 (1H, m), 6,68-6,72 (2H, m), 6,84-8,94 (3H, m) ¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm
96	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	1,43 (9H, s), 1,79-1,92 (1H, m), 2,09-2,17 (1H, m), 3,11-3,32 (3H, m), 3,70-3,89 (1H, m), 4,45-4,53 (1H, m), 6,56 (2H, d, J=9,0Hz), 7,02 (1H, ddd, J=2,6, 4,2, 8,7Hz), 7,18-7,28 (2H, m), 7,43 (2H, d, J=7,9Hz) ¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm
97	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	1,43 (9H, s), 1,82-1,90 (1H, m), 2,04-2,18 (1H, m), 3,15-3,32 (3H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,33-4,43 (1H, m), 6,35 (1H, t, J=2,3Hz), 6,59 (1H, dd, J=1,8, 8,2Hz), 6,74-6,79 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J=2,7, 6,4Hz), 7,02-7,10 (1H, m), 7,15-7,22 (1H, m) ¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm
98	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	-H	1,38 (3H, t, J=7,0Hz), 1,43 (9H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 2,03-2,18 (1H, m), 3,16-3,32 (3H, m), 3,90-3,69 (1H, m), 3,98 (2H, q, J=7,0), 4,31-4,41 (1H, m), 6,37 (1H, t, J=2,2Hz), 8,41 (1H, dd, J=1,58, 8,0Hz), 6,59 (1H, d, J=8,1Hz), 6,75 (1H, ddd, J=2,9, 3,9, 8,8Hz), 8,93 (1H, dd, J=2,8, 6,4Hz), 7,00-7,08 (1H, m), 7,14-7,25 (1H, m) ¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm
99	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	-H	1,43 (9H, s), 1,78-1,82 (1H, m), 2,04-2,20 (1H, m), 2,44 (3H, s), 3,11-3,33 (3H, m), 3,60-3,80 (1H, m), 4,31-4,45 (1H, m), 6,57 (1H, ddd, J=0,8, 2,3, 8,1Hz), 6,70 (1H, t, 1,9Hz), 6,76 (1H, ddd, J=2,8, 4,0, 8,9Hz), 6,90-6,96 (2H, m), 7,03-7,11 (1H, m), 7,16-7,23 (1H, m) ¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm
100	-H	-H	-F	-CH ₃	-H	-H	-H	-NO ₂	-H	-H	1,43 (9H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 201-2,20 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,18-3,38 (3H, m), 3,70-3,88 (1H, m), 4,50-4,59 (1H, m), 6,50 (2H, d, J=9,5Hz), 6,85-6,97 (2H, m), 7,07-7,15 (1H, m), 8,03 (2H, d, J=7,9Hz) ¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm
101	-H	-H	-F	-CH ₃	-H	-H	-H	-CN	-H	-H	1,43 (9H, s), 1,81-1,93 (1H, m), 2,08-2,20 (1H, m), 2,35 (3H, s), 3,18-3,30 (3H, m), 3,65-3,78 (1H, m), 4,45-4,55 (1H, m), 6,50 (2H, d, J=9,5Hz), 6,83-6,99 (2H, m), 7,03-7,15 (1H, m), 7,32-7,43 (2H, m) ¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm

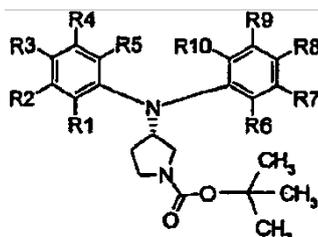
Tabla 9



Ej. de ref. n ^o	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN
102	-H	-H	-F	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,79-1,90 (1H, m), 2,00-2,18 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,12-3,30 (3H, m), 3,62-3,71 (1H, m), 4,39-4,50 (1H, m), 6,50-6,52 (2H, m), 6,68-6,72 (1H, m), 6,77-6,84 (2H, m), 6,93-7,01 (1H, m), 7,06-7,11 (1H, m)
103	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-H	-C ₃ H ₇	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 0,98 (3H, t, J=7,3Hz), 1,43 (9H, s), 1,61-1,70 (2H, m), 1,76-1,89 (1H, m), 2,01-2,18 (1H, m), 2,51-2,65 (2H, m), 3,11-3,35 (3H, m), 3,62-3,82 (1H, m), 4,31-4,43 (1H, m), 6,55-6,59 (1H, m), 6,76 1H, dd, J=2,9Hz y 6,3Hz), 6,86 (2H, d, J=8,2Hz), 6,97 (1H, q, J=9,1Hz), 7,11-7,19 (2H, m)
104	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-H	-C(CH ₃) ₃	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,31 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,78-1,89 (1H, m), 2,02 2,19 (1H, m), 3,11-3,34 (3H, m), 3,62-3,80 (1H, m), 4,32-4,45 (1H, m), 6,59-6,65 (1H, m), 6,79-6,88 (2H, m with dd at δ6,81, J=2,8Hz y 6,3Hz), 6,99 (1H, q, J=8,9Hz), 7,29-7,38 (2H, m)
105	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,79-1,89 (1H, m), 203-2,09 (1H, m), 2,51 (3H, s), 3,13-3,34 (3H, m), 3,63-3,80 (1H, m), 6,65-6,69 (1H, m), 6,80-6,86 (3H, m), 7,02 (1H, q, J=8,8Hz), 7,21-7,27 (2H, m)
106	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-H	-SO ₂ CH ₃	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,80-1,91 (1H, m), 2,11-2,29 (1H, m), 3,01 (3H, s), 3,16-3,40 (3H, m), 3,70-3,86 (1H, m), 4,49-4,61 (1H, m), 6,62 (2H, d, J= 9,0Hz), 7,03 (1H, ddd, J=2,6Hz, 4,1Hz y 8,6Hz), 7,01-7,06 (1H, m), 7,19-7,23 (1H, m), 7,24-7,31 (1H, m), 7,66-7,74 (2H, m)
107	-H	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	-H	-F	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,78-1,91 (1H, m), 2,02,2,18 (1H, m), 2,40 (3H, s), 3,11-3,30 (3H, m), 3,71-3,80 (1H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 6,45(1H, dd, J=2,0, 8,1Hz), 6,56 (1H, brs), 6,75 (1H, d, J=7,9Hz), 6,97-7,15 (5H, m),
108	-H	-H	-H	-NO ₂	-H	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,78-1,91 (1H, m), 2,08-2,23 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,14-3,33 (3H, m), 3,71-3,82 (1H, m), 4,45-4,55 (1H, m), 6,75-6,84 (1H, m), 6,89-6,99 (2H, m), 7,03-7,28 (2H, m), 7,41-7,55 (1H, m), 7,55-7,58 (1H, m),
109	-H	-H	-F	-CH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,78-1,90 (1H, m), 2,02-

Ej. de ref. n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN
											2,19 (1H, m), 2,24 (3H, s) 3,13-3,30 (3H, m) 3,63-3,82 (1H, m, 3,73 (3H, s) 4,39-4,52 (1H, m), 6,19 (1H, s), 6,25)- 6,28 (1H, m), 6,38-6,41 (1H, m), 6,80-6,91 (2H, m), 6,92-7,06 (1H, m), 7,07-7,13 (1H, m),

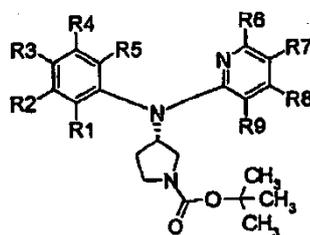
Tabla 10



Ej. de ref. n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN
110	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	-F	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,78-1,92 (1H, m), 2,03-2,23 (1H, m), 3,12-3,36 (3H, m), 3,61-3,82 (1H, m), 4,31-4,50 (1H, m), 6,57 (1H, dt, J=2,2Hz y 10,7Hz), 6,61-6,66 (1H,m), 6,69 (1H, dd, J=2,7Hz y 8,7Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 6,95 (1H,d,J=2,7Hz), 7,19-7,39 (2H, m)
111	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-H		-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,59-1,75 (3H, m), 1,79-1,92 (3H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 3,11-3,32 (3H, m), 3,58-3,79 (2H, m), 3,89-3,99 (1H, m), 4,30-4,43 (1H, m), 5,30 (1H, s), 6,43-6,44 (1H, m), 6,62-6,67 (1H, m), 6,85-6,97 (3H, m), 7,02-7,10 (2H, m)
112	-H	-H	-F	-CF ₃	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43(9H,s), 1,76-1,91(1H,m), 2,03-2,09(1H,m), 3,11-3,37(3H,m), 3,61-3,79(1H,m), 4,32-4,45(1H,m), 6,73-6,79(1H,m), 6,93-6,98(2H,m), 7,01-7,04(1H,m), 7,05-7,16(2H,m)

5

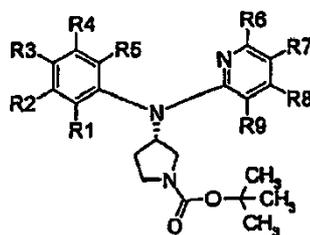
Tabla 11



Ej. de ref. n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	RMN	
113	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H,s), 1,68-1,72 (1H,m), 1,99-2,21 (1H, m), 3,06-3,31 (3H, m), 3,83 (1H, dd, J=7,2Hz y 10,7Hz), 5,32-5,49 (1H, m), 5,96 (1H, d, J=6,0Hz), 6,52-6,65 (1H, m), 7,10-7,29 (3H, m), 7,31-7,52 (3H, m), 8,15-8,23 (1H,m)									
114	-H	-F	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,75-1,94 (1H, m), 2,09-2,38 (1H, m), 3,12-3,49 (3H, m), 3,70-3,85 (1H, m), 4,40-4,60 (1H,							

Ej. de ref. n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	RMN
115	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-H	-H	m), 6,49-6,61 (2H, m), 6,68-6,79 (1H, m), 7,16-7,31 (3H, m), 8,27(1H, s), 8,36-8,44(1H, m) ¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,45 (9H, s), 1,70-1,89 (1H, m), 2,02-2,25 (1H, m), 3,04-3,49 (3H, m), 3,84 (1H, dd, J=7,1Hz y 10,8Hz), 5,30-5,49 (1H, m), 6,02 (1H, d, J=8,6Hz), 6,58-6,72 (1H, m), 7,02-7,39 (4H, m), 8,16-8,28 (1H, m)
116	-H	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,68-1,89 (1H, m), 2,00-2,20 (1H, m), 2,43 (3H, d, J=4,6Hz), 3,09-3,30 (3H, m), 3,72-3,95 (1H, m), 5,39-5,58 (1H, m), 5,74 (1H, d, J=8,5Hz), 6,33-6,53 (1H, m), 7,05-7,20 (3H, m), 7,29-7,50 (3H, m)
117	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,68-1,85 (1H, m), 1,95-2,20 (4H, m with s at δ2,17), 3,03-3,31 (3H, m), 3,75-3,88 (1H, m), 5,24-5,47 (1H, m), 5,92 (1H, d, J=8,6Hz), 7,07 (1H, d, J=8,6Hz), 7,11-7,19 (2H, m), 7,29-7,31 (3H, m), 8,00 (1H, d, J=5,2Hz)
118	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,65-1,87 (1H, m), 1,95-2,12 (1H, m), 2,17 (3H, s), 3,05-3,31 (3H, m), 3,78-3,88 (1H, m), 5,21-5,45 (1H, m), 5,92 (1H, d, J=8,6Hz), 7,07 (1H, d, J=8,6Hz), 7,10-7,20 (2H, m), 7,28-7,31 (3H, m), 7,96-8,05 (1H, m)
119	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,69-1,71 (1H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 2,19 (3H, s), 3,01-3,36 (3H, m), 3,76-3,86 (1H, m), 5,19-5,36 (1H, m), 5,96 (1H, d, J=8,6Hz), 7,01-7,06(1H, m), 7,07-7,17 (2H, m), 7,18-7,26 (2H, m), 8,01 (1H, d, J=12,5Hz)
120	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,68-1,81 (1H, m), 2,02-2,20 (4H, m with s at δ2,12), 3,04-3,32 (3H, m), 3,78-3,84 (1H, m), 5,29-5,42 (1H, m), 5,80 (1H, s), 6,40-6,53(1H, m), 7,02-7,10 (1H, m), 7,11-7,25 (2H, m), 8,05 (1H, dd, J=5,0Hz y 12,2Hz)

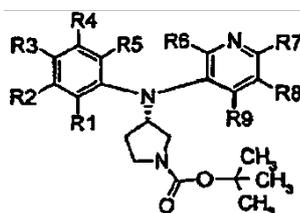
Tabla 12



Ej. de ref. n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	RMN
121	-H	-Cl	-F	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,44 (9H, s), 1,68-1,82 (1H, m), 2,00-2,19 (1H, m), 2,39-2,49 (3H, m), 3,02-3,37 (3H, m), 3,74-3,84 (1H, m), 5,32-5,51 (1H, m), 5,70-5,81 (1H, m), 6,41-6,57 (1H, m), 7,04 (1H, ddd, J=2,6Hz, 4,3Hz y 8,7Hz), 7,10-7,30 (3H, m)
122	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,62-1,82 (1H, m), 2,01-2,22 (1H, m), 3,03-3,31 (3H, m), 3,79 (1H, dd, J=7,0, 10,8Hz), 5,21-5,27 (1H, m), 5,96 (1H, d, J=9,0Hz), 7,04 (1H, ddd, J=2,6, 4,2, 8,6), 7,20-7,26 (4H, m), 8,12-8,14

123	-H	-CF ₃	-F	-H	-H	-H	-H	-H	-H	(1H, m), ¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,63-1,79 (1H, m), 2,02-2,26 (1H, m), 3,03-3,35 (3H, m), 3,84 (1H, dd, J=7,0Hz, 11,0Hz), 5,30-5,41 (1H, m), 5,97 (1H, d, J=8,5Hz), 6,62-6,73 (1H, m), 7,26-7,47 (4H, m), 8,18-8,26 (1H, m),
124	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,68-1,82 (1H, m), 2,00-2,19 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,10-3,29 (3H, m), 3,79 (1H, dd, J=7,1, 10,8Hz), 5,15-5,32 (1H, m), 5,93 (1H, d, J=9,1Hz), 6,90-6,99 (2H, m), 7,01-7,21 (2H, m), 8,11-8,12 (1H, m),
125	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,73-1,82 (1H, m), 2,00-2,17 (1H, m), 3,06-3,29 (3H, m), 3,79 (1H, dd, J=7,1, 10,8Hz), 5,15-5,32 (1H, m), 5,92 (1H, d, J=9,0Hz), 7,07-7,27 (5H, m), 8,12 (1H, d, J=4,7),
126	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 3,0- 3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 5,2-5,4 (1H, m), 6,15 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,2-7,4 (2H, m), 8,3-8,4 (1H, m)
127	-H	-Cl	-F	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 3,1- 3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 3,90 (3H, s), 5,1-5,3 (1H, m), 5,51 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,09 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,2-7,4 (3H, m)

Tabla 13

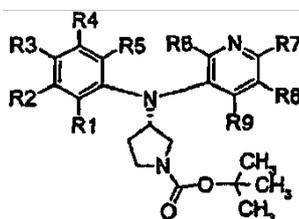


5

Ej. de ref. n ^o	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	RMN
128	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,79-1,98 (1H, m), 2,08-2,29 (1H, m), 3,12-3,41 (3H, m), 3,65-3,85 (1H, m), 4,38-4,51 (1H, m), 6,83-6,91 (1H, m), 7,00-7,23 (4H, m with dd at δ7,04, J=2,7Hz y J=6,4Hz), 8,14(1H, s), 8,22 (1H, d, J=4,4Hz)
129	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,26 (3H, s), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,3-4,5 (1H, m), 6,8-7,1 (5H, m), 7,9-8,1 (2H, m)
130	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,73-1,96 (1H, m), 2,01-2,29 (1H, m), 3,11-3,40 (3H, m), 3,64-3,86 (1H, m), 4,37-4,56 (1H, m), 6,79-6,94 (3H, m), 7,02-7,15 (1H, m), 7,19-7,40 (3H, m), 7,80 (1H, brs)
131	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 3,96 (3H, s), 4,3-4,5 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,67 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,9-7,0 (1H, m), 7,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,92 (1H, s)
132	-H	-Cl	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,41 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 6,71 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,83 (1H, s), 7,03 (1H, dd, J = 6,9 Hz, J =

Ej. de ref. n°	R1	R2	R	R4	R5	R6	R7	R8	R9	RMN
			3							7,8 Hz), 7,1-7,3 (2H, m), 8,24 (1H, s), 8,36 (1H, s)

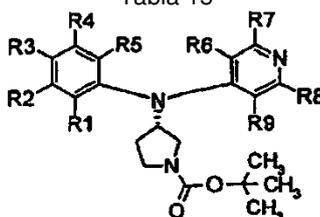
Tabla 14



Ej. de ref. n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	RMN
133	-H	-F	-F	-H	-H	-H	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 6,6-6,7 (1H, m), 6,7-6,9 (1H, m), 7,0-7,3 (3H, m), 8,16 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,25 (1H, s)
134	-H	-F	-Cl	-H	-H	-H	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,8-1,9 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,54 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,2-7,4 (3H, m), 8,30 (1H, s), 8,45 (1H, s)
135	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	-H	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,8-1,9 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 6,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,90 (1H, s), 7,2-7,4 (3H, m), 8,27 (1H, s), 8,41 (1H, s)
136	-H	-CF ₃	-F	-H	-H	-H	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,74-1,94 (1H, m), 2,06-2,28 (1H, m), 3,12-3,38 (3H, m), 3,65-3,82 (1H, m), 4,38-4,56 (1H, m), 7,01-7,25 (5H, m), 8,16 (1H, s), 8,28 (1H, d, J=4,5Hz),
137	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,79-1,97 (1H, m), 2,03-2,23 (1H, m), 3,11-3,29 (3H, m), 3,63-3,79 (1H, m), 4,38-4,50 (1H, m), 6,83-6,92 (1H, m), 7,01-7,12 (5H, m), 8,01-8,10 (2H, m),

5

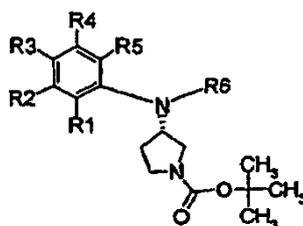
Tabla 15



Ej. de ref. n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	RMN
138	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,77-1,92 (1H, m), 1,95-2,27 (1H, m), 3,10-3,38 (3H, m), 3,68-3,89 (1H, m), 4,41-4,61 (1H, m), 6,32-6,40 (2H, m), 7,08-7,15 (2H, m), 7,38-7,54 (3H, m), 8,12-8,22 (1H, m)
139	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,73-1,95 (1H, m), 2,07-2,27 (1H, m), 3,12-3,38 (3H, m), 3,65-3,84 (1H, m), 4,41-4,61 (1H, m), 6,32-6,41 (2H, m), 6,99-7,08 (1H, m), 7,18-7,32 (2H, m with dd at δ7,21, J=2,5Hz y J=8,6Hz), 8,12-8,31 (2H, m)
140	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm

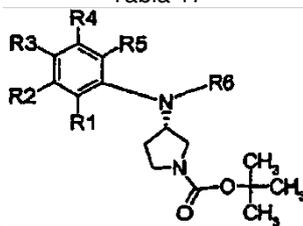
Ej. de ref. n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	RMN
										1,43 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 2,40 (3H, s), 3,1-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 6,1-6,3 (2H, m), 6,9-7,1 (1H, m), 7,1-7,3 (2H, m), 8,12 (1H, d, J = 5,0 Hz)

Tabla 16



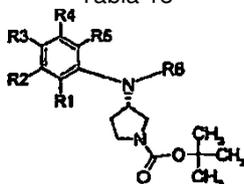
Ej. de ref. n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
141	-H	-H	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 0,80-1,36 (6H, m), 1,44 (9H, s), 1,61-1,99 (6H, m), 2,75-2,93 (1H, m), 2,95-3,09 (1H, m), 3,15-3,31 (1H, m), 3,33-3,68 (2H, m), 3,87-4,07 (1H, m), 6,86-6,98 (2H, m), 6,98-7,07 (2H, m)
142	-H	-H	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,44(9H, s), 1,61-1,81 (3H, n), 1,89-2,01 (1H, m), 2,95-3,70 (7H, m), 3,88-4,01 (1H, m), 6,88-7,10 (4H, m)
143	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,19-1,74 (18H, m with s at δ1,46), 1,89-2,02 (1H, m), 2,97-3,63 (5H, m), 3,71-3,91 (1H, m), 6,89-7,07 (2H, m), 7,10 (1H, d, J=6,4Hz)
144	-H	-H	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,2-4,4 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,4-6,5 (2H, m), 6,6-6,8 (3H, m), 6,8-7,0 (2H, m)
145	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,44 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,2-4,4 (1H, m), 6,00 (2H, s), 6,4-6,5 (3H, m), 6,66 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,7-7,0 (2H, m)
146	-H	-H	-H	-F	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,8-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,3-4,5 (1H, m), 6,02 (2H, s), 6,27 (1H, d, J = 12,6Hz), 6,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,4-6,5 (1H, m), 6,5-6,7 (2H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,0-7,2 (1H, m)
147	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,78-1,90 (1H, m), 2,04-2,16 (3H, m), 2,79-2,95 (4H, m), 3,13-3,32 (3H, m), 3,61-3,80 (1H, m), 4,27-4,45 (1H, m), 6,50-6,57 (1H, m), 6,61-6,79 (2H, m), 6,83 (1H, s), 6,88-7,02 (1H, m), 7,13-7,22 (1H, m),
148	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,45 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,27 (4H, s), 4,3-4,5 (1H, m), 6,4-6,6 (3H, m), 6,68 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 9,1 Hz, J = 9,1 Hz), 6,9-7,0 (1H, m)
149	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,41 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,05-2,3 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,7-3,95 (1H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 6,85-7,0 (3H, m), 7,08 (1H, dd, J = 7, 7Hz), 7,2-7,5 (5H, m), 7,6-7,8 (3H, m),
150	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,40 (9H, d, J=4,5Hz), 1,65-1,9 (1H, m), 2,0-2,25 (1H, m), 3,05-3,4 (3H, m), 3,7-4,0(1H, m), 4,6-4,8 (1H, m), 6,54 (2H, d, J = 8Hz), 6,65-8,8 (1H, m), 7,0-7,25 (2H, m), 7,31 (1H, d, J=7Hz), 7,35-7,6 (3H, m), 7,75-8,0(3H, m),

Tabla 17



Ej. de ref. n ^o	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
151	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm : 1,40 (9H, s), 1,75-2,0 (1H, m), 2,0-2,25 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,65-3,9 (1H, m), 4,45-4,65 (1H, m), 6,65 (2H, d, J = 8Hz), 6,7-6,85 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J = 2, 8,5Hz), 7,1-7,25 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 2Hz), 7,50 (1H, dd, J = 3,5, 8,5Hz), 7,65 (1H, bs),
152	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,40 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,9 (1H, m), 4,3-4,5 (1H, m), 6,4-6,6 (1H, m), 6,64 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,8-7,1 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J = 8,9 Hz, J = 9,0 Hz), 7,67 (1H, s)
153	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,41 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,3-4,5 (1H, m), 6,5-6,7 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,9-7,1 (2H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,4-7,6 (2H, m), 7,8-7,9 (1H, m)
154	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm : 1,41 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,0-2,25 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,65-3,95 (1H, m), 4,4-4,65 (1H, m), 6,82 (2H, dd, J = 1, 8,5Hz), 6,95 (2H, dd, J = 2, 8,5Hz), 7,15-7,3 (3H, m), 7,36 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,47 (1H, d, J = 2Hz), 7,73 (1H, dd, J = 2,5, 8,5Hz),
155	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm : 1,41 (9H, s), 1,75-1,95 (1H, m), 2,0-2,25 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,7-3,95 (1H, m), 4,5-4,75 (1H, m), 6,69 (2H, d, J = 8Hz), 6,7-6,8 (1H, m), 7,05-7,25 (4H, m), 7,3-7,5 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 8Hz),
156	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm : 1,40 (9H, s), 1,75-2,0 (1H, m), 2,0-2,25 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,45-4,65 (1H, m), 6,76 (2H, d, J = 8Hz), 6,89 (1H, dd, J = 7,5, 7,5Hz), 6,99 (1H, dd, J = 2,5, 8,5Hz), 7,15-7,3 (3H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,82 (1H, dd, J = 3,5, 8,5Hz),
157	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm : 1,41 (9H, s), 1,75-2,0 (1H, m), 2,0-2,25 (1H, m), 3,15-3,4 (3H, m), 3,65-3,9 (1H, m), 4,35-4,55 (1H, m), 6,55-6,7 (1H, m), 6,82 (1H, dd, J = 3, 6,5Hz), 6,85-7,1 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,48 (1H, d, J = 2Hz), 7,76 (1H, d, J = 9Hz),

Tabla 18



5

Ej. de ref. n ^o	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
158	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm : 1,41 (9H, s), 1,68 (9H, s), 1,7-1,95 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 3,1-3,3 (3H, m), 3,65-3,9 (1H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 6,26 (1H, d, J = 4Hz), 6,35-6,45 (1H, m), 6,60 (1H, dd, J = 3,6Hz), 6,8-6,95 (1H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,25-7,4 (1H, m), 7,53 (1H, br), 8,15 (1H, d, J = 8,5Hz),
159	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm : 1,41 (9H, s), 1,63 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,0-2,25 (1H, m), 3,15-3,4 (3H, m), 3,65-3,85 (1H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 6,5-6,65 (2H, m), 6,6-6,8 (1H, m), 6,86 (1H, dd, J = 2, 8,5Hz), 6,9-7,0

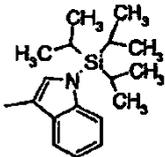
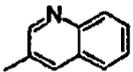
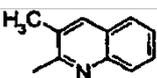
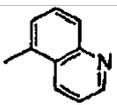
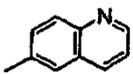
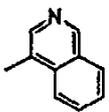
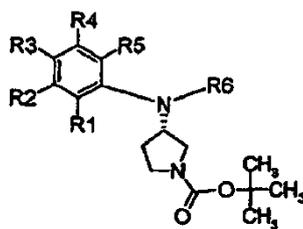
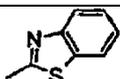
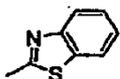
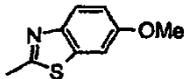
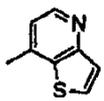
Ej. de ref. nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
160	-H	-H	-F	-Cl	-H		(1H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 7,86 (1H, br), ¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm : 1,17 (18H, d, J = 7,5Hz), 1,40 (9H, s), 1,71 (3H, qq, J = 7,5, 7,5Hz), 1,75-1,95 (1H, m), 2,0-2,25 (1H, m), 3,05-3,35 (3H, m), 3,65-3,95 (1H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 6,35-6,5 (1H, m), 6,6-6,75 (1H, m), 6,8-6,95 (1H, m), 7,0-7,3 (4H, m), 7,52 (1H, d, J = 8Hz),
161	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,2-3,5 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 6,8-7,0 (1H, m), 7,0-7,2 (2H, m), 7,4-7,8 (4H, m), 8,02 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,41 (1H, s)
162	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,45 (9H, s), 1,90 (3H, s), 2,1-2,2 (1H, m), 2,2-2,3 (1H, m), 3,2-3,5 (3H, m), 3,8-4,0 (1H, m), 4,8-5,0 (1H, m), 6,8-7,0 (1H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,3-7,5 (1H, m), 7,5-7,7 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,9-8,0 (1H, m)
163	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,39 (9H, d, J = 7,5Hz), 1,65-1,85 (1H, m), 1,95-2,2 (1H, m), 3,05-3,35 (3H, m), 3,6-3,95 (1H, m), 4,5-4,75 (1H, m), 6,25-6,4 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J = 3, 6Hz), 6,75-7,0 (1H, m), 7,3-7,45 (2H, m), 7,78 (1H, dd, J = 7,5, 7,5Hz), 8,05-8,25 (2H, m), 8,95 (1H, d, J = 3,5Hz),
164	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm : 1,39 (9H, d, J = 6Hz), 1,65-1,85 (1H, m), 1,95-2,25 (1H, m), 3,05-3,35 (3H, m), 3,7-3,95 (1H, m), 4,6-4,8 (1H, m), 6,64 (2H, d, J = 8Hz), 6,65-6,8 (1H, m), 7,05-7,2 (2H, m), 7,3-7,45 (2H, m), 7,77 (1H, dd, J = 7,5, 7,5Hz), 8,1-8,25 (2H, m), 8,93 (1H, d, J = 3,5Hz),
165	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,40 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,3 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,5-4,8 (1H, m), 6,3-6,5 (1H, m), 6,5-6,7 (1H, m), 6,8-7,0 (1H, m), 7,5-7,8 (3H, m), 8,08 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,37 (1H, s), 9,28 (1H, s)

Tabla 19



Ej. de ref. nº.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
166	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,1-2,4 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 5,3-5,5 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,2-7,4 (3H, m), 7,45 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 7,61 (1H, dd, J = 8,2 Hz, J = 8,5 Hz)
167	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,44 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 3,2-3,5 (3H, m), 3,8-4,0 (1H, m), 5,2-5,4 (1H, m), 7,0-7,4 (4H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,2 Hz, J = 8,6 Hz)
168	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 3,2-3,5 (3H, m), 3,80 (3H, s), 3,8-4,0 (1H, m), 5,2-5,4 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 (1H, s), 7,1-7,3 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 9,0 Hz, J = 9,0 Hz)
169	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,44 (9H, s), 1,9-2,1 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,2-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,6-4,8 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,37 (1H, d, J

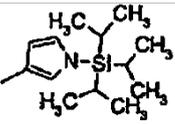
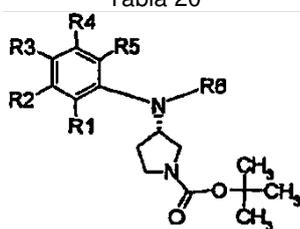
Ej. de ref. n°.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
170	-H	-H	-H	-F	-H		= 5,6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 5,6 Hz) ¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,82-2,00 (1H, m), 2,03-2,25 (1H, m), 3,10-3,39 (3H, m), 4,32-4,50 (1H, m), 6,37 (1H, dt, J=2,3Hz y 12,2Hz), 6,41-6,57 (2H,m), 6,76 (1H, dd, J=1,4Hz y J=5,1Hz), 6,98 (1H, dd, J=1,4Hz y J=3,1Hz), 7,06-7,18(1H, m,,, ¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm
171	-H	-H	-F	-Cl	-H		1,11 (18H, d, J=7,4Hz), 1,43 (9H, s), 1,77-2,21 (2H, m), 3,07-3,35 (3H, m), 3,59-3,82 (1H, m), 4,26-4,42 (1H, m), 5,97-6,02 (1H, m), 6,43-6,58 (2H, m), 6,62-6,70 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,83-6,95 (1H, m)

Tabla 20



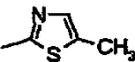
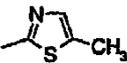
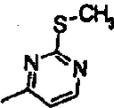
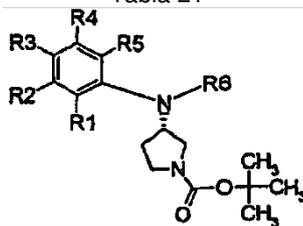
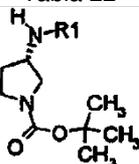
Ej. de ref. n°.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
172	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42(9H,s), 1,81-2,011(1H,m), 2,03-2,31(1H,m), 2,23(3H,d,J=1,0Hz), 3,12-3,38(3H,m), 3,69-3,85(1H,m), 4,89-5,01(1H,m), 6,85(1H,brs), 7,11(1H,dd,J=2,5Hz,8,5Hz), 7,37(1H,d,J=2,5Hz), 7,51-7,54(1H,m)
173	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,81-2,00 (1H, m), 2,10-2,40 (1H, m), 3,11-3,41 (3H, m), 3,68-3,88 (1H, m), 4,99-5,13 (1H, m), 6,51 (1H, d, J=3,5Hz), 7,12-7,31 (3H, m), 7,35 (1H, dd, J=6,5Hz y J=2,5Hz)
174	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43(9H,s), 1,83-2,03(1H,m), 2,11-2,35(1H,m), 3,18-3,42(3H,m), 3,73-3,87(1H,m), 4,97-5,09(1H,m), 6,53(1H,d,J=3,5Hz), 7,14(1H,dd,J=2,5Hz,8,5Hz), 7,22(1H,brs), 7,39(1H,d,J=2,5Hz), 7,56(1H,brd,J=8,5Hz)
175	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42(9H,s), 1,80-2,03(1H,m), 2,08-2,22(1H,m), 2,22(3H,s), 3,13-3,38(3H,m), 3,68-3,85(1H,m), 4,98(1H,tt,J=6,5Hz,6,5Hz), 6,84(1H,brs), 7,11-7,23(2H,m), 7,33(1H,dd,J=2,5Hz,6,5Hz)
176	-H	-H	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,42(9H,s), 1,76-2,03(1H,m), 2,08-2,33(1H,m), 3,08-3,42(3H,m), 3,71-3,87(1H,m), 5,03-5,20(1H,m), 6,47(1H,d,J=3,5Hz), 7,11-7,32(5H,m)
177	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,80-2,00 (1H, m), 2,10-2,31 (1H, m), 3,18-3,42 (3H, m), 3,63-3,80 (1H, m), 4,38-4,50 (1H, m), 6,95-7,05(1H, m), 7,14-7,30 (2H, m with dd at δ7,17, J=2,6Hz y 6,4Hz), 8,12 (2H, s), 8,72 (1H,s)
178	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,44 (9H, s), 1,70-1,90 (1H, m), 2,02-2,21 (1H, m), 3,09-3,41 (3H, m), 3,75-3,90 (1H, m), 5,21-5,38 (1H, m), 6,62 (1H, s), 6,99-7,09 (1H, m), 7,15-7,29 (2H, m), 8,21-8,41 (2H, m)
179	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 2,53 (3H, s), 3,1-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 5,3-5,5 (1H, m), 5,56 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 5,7 Hz)

Tabla 21



Ej. de ref. n.º.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
180	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,71-1,90 (1H, m), 2,01-2,25 (1H, m), 3,08-3,40 (3H, m), 3,71-3,89 (1H, m), 5,12-5,39 (1H, m), 7,05-7,13 (1H, m), 7,23-7,33(2H, m), 7,49 (1H, s), 7,90 (1H,s), 8,09 (1H,s)
181	-H	-H	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,69-1,87 (1H, m), 2,00-2,21 (1H, m), 3,05-3,34 (3H, m), 3,71-3,87 (1H, m), 5,13-5,27 (1H, m), 7,17 (4H, d, J=5,5Hz), 7,44 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,08 (1H, s),
182	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,40 (9H, s), 1,8-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,2-4,4 (1H, m), 6,5-6,6 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J = 10,0 Hz, J = 9,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,9-7,1 (1H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 13,17 (1H, brs)
183	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,44 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 3,0-3,4 (3H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,2-4,4 (1H, m), 4,9-5,3 (2H, m), 6,4-6,5 (1H, m), 6,6-6,7 (2H, m), 6,7-7,1 (3H, m), 7,2-7,4 (5H, m)

Tabla 22

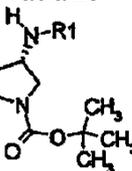


5

Ej. de ref. n.º.	R1	RMN
184		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,47 (9H, s), 2,04 (1H, br), 2,15-2,35 (1H, m), 3,2-3,4 (1H, m), 3,4-3,6 (2H, m), 3,65-3,95 (2H, m), 4,17 (1H, br), 6,81 (1H, d, J = 2,3Hz), 6,86 (1H, dd, J = 2,4, 8,7Hz), 7,15-7,3 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J = 7,8, 7,8Hz), 7,55-7,7 (3H, m),
185		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm : 1,47 (9H, s), 1,91 (1H, br), 2,1-2,3 (1H, m), 3,1-3,35 (1H, m), 3,35-3,85 (4H, m), 4,05 (1H, br), 6,55-6,7 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 2-3Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,0Hz),
186		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,47 (9H, s), 1,93 (1H, br), 2,15-2,3 (1H, m), 3,15-3,4 (1H, m), 3,4-3,6 (2H, m), 3,65-3,85 (1H, m), 3,85-4,0 (1H, m), 4,0-4,2 (1H, m), 6,76 (1H, dd, J = 2,1, 8,7Hz), 6,9-7,0 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,6Hz),
187		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,47 (9H, s), 1,85-2,05 (1H, m), 2,15-2,35 (1H, m), 3,2-3,4 (1H, m), 3,4-3,6 (2H, m), 3,65-3,9 (2H, m), 4,16 (1H, br), 6,76 (1H, dd, J = 2,2, 8,6Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,26 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8,8Hz)
188		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,47 (9H, s), 1,85-2,0 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 2,36 (3H, d, J = 1,1Hz), 3,1-3,35 (1H, m), 3,4-3,6 (2H, m), 3,65-3,85 (2H, m), 4,0-4,2 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 2,2, 8,6Hz), 6,76 (1H, d, J = 0,8Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,1Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,6Hz),
189		¹ H-RMN CDCl ₃ δppm: 1,47 (9H, s), 1,85-2,0 (1H, m), 2,16-2,3 (1H, m), 2,37 (3H, s), 3,15-3,35 (1H, m), 3,4-3,6 (2H, m), 3,65-3,85 (2H, m), 4,05-4,25 (1H, m), 6,72 (1H, dd, J = 2,2, 8,6Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,1Hz), 7,03 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,5Hz),
190		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,85 (9H, s), 2,04 (1H, br), 2,1-2,3 (1H, m), 3,15-3,35 (1H, m), 3,35-3,6 (2H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 3,8-3,95 (1H, m), 3,95-4,1 (1H, m), 6,71 (1H, d, J = 1,9Hz), 6,90 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,15 (1H, d, J = 5,6Hz), 7,30 (1H, d, J = 5,7Hz),
191		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,47 (9H, s), 1,9-2,1 (1H, m), 2,05-2,35 (1H, m), 3,2-3,66 (3H, m), 3,65-3,9 (1H, m), 4,0-4,3 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 7,4Hz), 7,15-7,4 (4H, m),

Ej. de ref. n ^o .	R1	RMN
192		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,47 (9H, s), 1,91 (1H, br), 20-2,3 (1H, m), 2,51 (3H, d, J = 0,9Hz), 3,15-3,35 (1H, m), 3,35-3,6 (2H, m), 3,6-3,85 (2H, m), 4,07 (1H, br), 6,62 (1H, dd, J = 2,2, 6,5Hz), 6,80 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 2,1Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,5Hz),

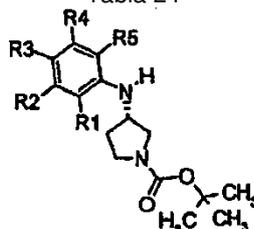
Tabla 23



Ej. de ref. n ^o .	R1	RMN
193		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,47 (9H, s), 1,97 (1H, br), 2,15-2,3 (1H, m), 3,15-3,4 (1H, m), 3,4-3,6 (2H, m), 3,65-3,65 (1H, m), 4,0-4,25 (2H, m), 6,70 (1H, dd, J = 2,0, 8,7Hz), 6,96 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,65 (1H, s),
194		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,47 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,15-2,35 (1H, m), 3,15-3,6 (3H, m), 3,7-3,85 (1H, m), 4,4-4,65 (2H, m), 6,43 (H, d, J = 8,8Hz), 7,07 (2H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,6Hz),
195		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,47 (9H, s), 1,93 (1H, br), 2,17-2,29 (1H, m), 3,27 (1H, br), 3,49 (2H, br), 3,69 (3H, s), 3,92 (2H, br), 4,08 (1H, br), 6,69 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,91 (1H, dd, J=9,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,9, 9,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 9,6 Hz),

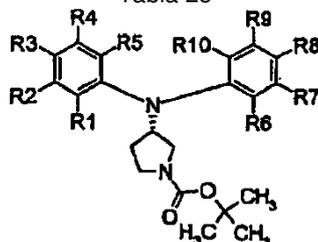
5

Tabla 24



Ej. de ref. n ^o .	R1	R2	R3	R4	R5	RMN
196	-H	-H	-F	-F	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,47(9H, s), 1,76-1,95(1H, m), 2,09-2,25(1H, m), 3,11-3,32(1H, m), 3,36-3,56 (2H, m), 3,58-3,78(2H, m), 3,85-4,03(1H, m), 6,19-6,30(1H, m), 6,34-6,43(1H, m), 6,96 (1H, dd, J=9,0, 19,0Hz)
197	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,47 (9H, s), 1,77-1,95 (1H, m), 2,02-2,27 (1H, m), 3,15-3,75 (3H, m), 3,87-4,02 (2H, m), 6,45-6,46 (2H, m), 6,68-6,70 (1H, m),
188	-H	-H	-Cl	-CH ₃	-H	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δppm: 1,39 (9H, s), 1,64-1,85 (1H, m), 2,00-2,18 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,97-3,10 (1H, m), 3,22-3,39 (2H, m), 3,42-3,60 (1H, m), 3,78-3,96 (1H, m), 5,89 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 8,6, 25 Hz), 6,55 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,6 Hz),
199	-H	-OCH ₃	-F	-F	-H	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δppm : 1,39 (9H, s), 1,60-1,82 (1 H, m), 1,93-2,17 (1H, m), 2,92-3,10 (1H, m), 3,20-3,44 (1H, m), 3,48-3,57 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,80-4,00 (1H, m), 6,01-6,19 (2H, m),
200	-H	-F	-F	-F	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,47 (9H, s), 1,74-1,92 (1H, m), 2,08-2,21 (1H, m), 3,08-3,28 (1H, m), 3,33-3,51 (2H, m), 3,61-3,95 (2H, m), 6,08-6,21 (2H, m),
201	-H	-F	-Cl	-F	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,45 (9H, s), 1,78-1,93 (1H, m), 2,03-2,24 (1H, m), 3,09-3,31 (1H, m), 3,36-3,52 (2H, m), 3,60-3,75 (1H, m), 3,85-4,08 (1H, m), 6,15-6,24 (2H, m),
202	-H	-H	-CH ₃	-F	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,46 (9H, s), 1,87 (1H, br), 2,14-2,23 (1H, m), 2,15 (3H, d, J = 1,4 Hz), 3,21 (1H, br), 3,45 (2H, br), 3,68 (2H, br), 3,97 (1H, br), 6,26-6,31 (2H, m), 6,95 (1H, dd, J = 8,5, 10,7 Hz),
203	-H	-H	-Cl	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,46 (9H, s), 1,78-1,96 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 3,11-3,30 (1H, m), 3,40-3,56 (2H, m), 3,60-3,80(2H, m), 3,85-4,03 (1H, m), 6,52 (2H, d, J=8,7Hz), 7,12 (1H, d, 8,7Hz)

Tabla 25



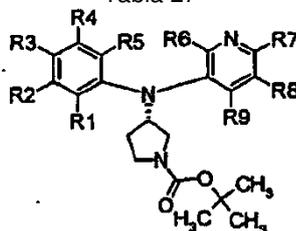
Ej. de ref. n°.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN
204	-H	-H	-F	-Cl	-H	-CH ₃	-H	-F	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm; {1,42 (s), 1,44 (s) total 9H, 1:1}, 1,71-1,89 (1H, m), 2,03-2,19 (1H, m), 2,08 (3H, s), 3,12-3,36 (3H, m), 3,61-3,82(1H, m), 4,32-4,45 (1H, m), 6,23-6,29 (1H, m), 6,46 (1H, dd, J=3,0, 6,0Hz), 6,86-7,07 (4H, m)
205	-H	-H	-F	-F	-H	-H	-F	-F	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm; 1,43 (9H, s), 1,73-1,92(1H, m), 2,00-2,22(1H, m), 3,11-3,36(3H, m), 3,59-3,78 (1H, m), 4,25-4,41(1H, m), 6,51-6,72(4H, m), 7,09(2H, dd, J=8,5, 18,0Hz)

Tabla 26

5

Ej. de ref. n°.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	RMN
206	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	-H	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm; 1,43 (9H, s), 1,79-1,90 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 3,15-3,33 (3H, m), 3,67-3,84 (1H, m), 4,39-4,52 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J=2,7, 8,8Hz), 6,89 (1H, d, J=2,7Hz), 7,24-7,32 (3H, m), 8,28 (1H, brs), 8,42 (1H, brs),
207	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm; 1,44 (9H, s), 1,74-1,89 (1H, m), 2,04-2,20 (1H, m), 2,12 (3H, s), 3,13-3,21 (1H, m), 3,24-3,38 (2H, m), 3,69-3,85 (1H, m), 4,39-4,55 (1H, m), 6,25-6,36 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J=3,1, 6,0Hz), 6,90-6,98 (1H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 8,30 (1H, s), 8,48 (1H, d, J=4,8Hz),
208	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm; 1,43 (9H, s), 1,70-1,86 (1H, m), 2,04-2,28 (1H, m), 2,12 (3H, s), 3,14-3,21 (1H, m), 3,23-3,35 (2H, m), 3,68-3,84 (1H, m), 4,43-4,51-5,35 (1H, m), 6,29 (1H, d, 8,7Hz), 6,56 (1H, d, J=2,9Hz), 7,16-7,20 (1H, m), 7,27-7,30 (1H, m), 8,29 (1H, s), 8,50 (1H, d, J=4,7Hz),

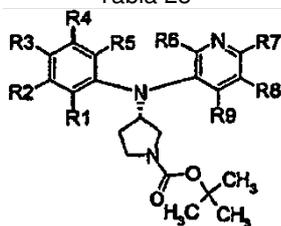
Tabla 27



Ej. de ref. n°.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	RMN
209	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	-H	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm; 1,43 (9H, s), 1,72-1,89 (1H, m), 2,08-2,24 (1H, m), 3,09-3,32 (3H, m), 3,67-3,84 (1H, m), 4,38-4,52 (1H, m), 6,52-6,53 (2H, m), 6,87-6,89 (1H, m), 7,35-7,40 (2H, m), 8,34-8,35 (1H, m), 8,54-8,58 (1H, m),
210	-H	-CH ₃	-Cl	-H	-H	-H	-H	-H	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm; 1,43 (9H, s), 1,79-1,92 (1H, m), 2,04-2,22 (1H, m), 2,34 (3H, s), 3,15-3,38 (3H, m), 6,76 (1H, dd, J = 8,4, 2,5 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,97-7,05 (1H, m), 6,87-8,89 (1H, dd, J = 8,4, 4,6 Hz), 7,27-7,35 (1H, m), 8,09-8,145 (1H, m), 8,18 (1H, d, J = 3,8 Hz),

Ej. de ref. nº.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	RMN
211	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-F	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,8-1,95 (1H, m), 2,05-2,3 (1H, m), 3,15-3,4 (3H, m), 3,65-3,8 (1H, m), 4,35-4,5 (1H, m), 6,59 (1H, d, J = 10,2Hz) 6,95-7,05 (1H, m), 7,1-7,3 (2H, m), 7,84 (1H, br), 7,96 (1H, d, J=2,1Hz),
212	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-H	-F	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,43 (9H, s), 1,8-1,95 (1H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,15-3,35 (3H, m), 3,65-3,8 (1H, m), 4,35-4,5 (1H, m), 6,45-6,55 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,0-7,15 (1H, m), 7,79 (1H, br), 7,87 (1H, d, J = 1,9Hz),
213	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-F	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,8-1,95 (1H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 3,1-3,35 (3H, m), 3,65-3,8 (1H, m), 4,35-4,5 (1H, m), 6,45-6,55 (1 H, m), 7,05-7,2 (4H, m), 7,80 (1H, br), 7,88 (1H, d, J = 2,1Hz),

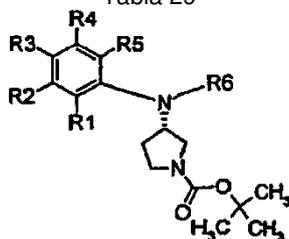
Tabla 28



Ej. de ref. nº.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	RMN
214	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-F	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,8-1,95 (1H, m), 2,05-2,3 (1H, m), 3,15-3,4 (3H, m), 3,65-3,8 (1H, m), 4,35-4,5 (1H, m), 6,59 (1H, d, J = 10,2Hz), 6,95-7,05 (1H, m), 7,1-7,3 (2H, m), 7,84 (1H, br), 7,96 (1H, d, J = 2,1Hz),
215	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-H	-F	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,8-1,95 (1H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,15-3,35 (3H, m), 3,65-3,8 (1H, m), 4,35-4,6 (1H, m), 6,45-6,55 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,0-7,15 (1H, m), 7,78(1H, br), 7,87 (1H, d, J = 1,9Hz),
216	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-F	-H	¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,8-1,95 (1H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 3,1-3,35 (3H, m), 3,65-3,8 (1H, m), 4,35-4,5 (1H, m), 6,45-6,55 (1H, m), 7,05-7,2 (4H, m), 7,80 (1H, br), 7,88 (1H, d, J = 2,1Hz),

5

Tabla 29



Ej. de ref. nº.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
217	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,75-1,89 (1H, m), 2,03-2,20 (1H, m), 3,08-3,33 (3H, m), 3,80 (1H, dd, J=71, 10,9Hz), 5,17-5,29 (1H, m), 6,00 (1H, d, J=9,0Hz), 7,03 (1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 7,25 (1H, dd, J=2,2, 9,0Hz), 7,29 (1H, d, J=2,2Hz), 7,52-7,57 (1H, dd, J=4,7, 8,3Hz), 8,13 (1H, J=4,7Hz),
218	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,44 (9H, s), 1,80-2,21 (2H, m), 3,20-3,47 (3H, m), 3,57-3,78 (1H, m), 4,68-4,74 (1H, m), 6,85-7,03 (4H, m), 7,55-7,59 (1H, m), 8,29-8,32 (1H, m),

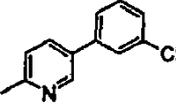
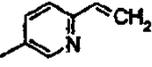
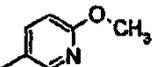
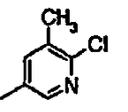
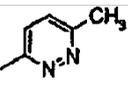
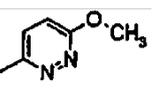
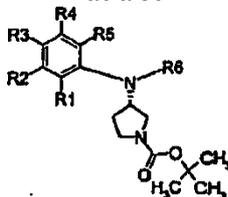
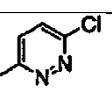
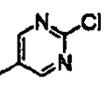
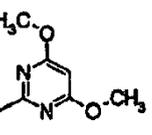
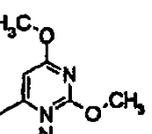
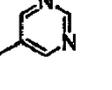
Ej. de ref. n°.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
219	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,44 (9H, s), 1,71-1,89 (1H, m), 2,04-2,28 (1H, m), 3,10-3,34 (3H, m), 3,85 (1H, dd, J=7,5, 10,3Hz), 5,35-6,43 (1H, m), 6,08 (1H, d, J=8,8Hz), 7,07-7,12 (1H, m), 7,26-7,36 (5H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 8,42 (1H, d, J=5,9Hz),
220	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,80-1,93 (1H, m), 2,05-2,21 (1H, m), 3,14-3,35 (3H, m), 3,67-3,82 (1H, m), 4,35-4,46 (1H, m), 5,36 (1H, d, J=10,8Hz), 6,05 (1H, d, J=17,4Hz), 6,75 (1H, dd, J=10,8, 17,4Hz), 6,83-6,89 (1H, m), 7,02-7,19 (3H, m), 7,24 (1H, d, J=8,6Hz), 8,09 (1H, s),
221	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ RMN (CDCl ₃) δppm: 1,32 (9H, s), 1,75-1,89 (1H, m), 2,08-2,20 (1H, m), 3,07-3,32 (3H, m), 3,67-3,81 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,38-4,46 (1H, m), 6,42 (1H, dd, J=2,9, 9,0Hz), 7,94 (1H, d, J=2,9Hz), 6,81 (1H, dd, J=3,1, 8,4Hz), 7,17 (1H, d, J=6,8Hz), 7,30 (1H, dd, J=2,7, 8,8Hz), 7,94 (1H, d, 2,3Hz),
222	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,80-1,93 (1H, m), 2,15-2,20 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,18-3,38 (3H, m), 3,63-3,77 (1H, m), 4,41 (1H, brs), 6,85-6,91 (2H, m), 7,03-7,07 (1H, m), 7,11-7,18 (1H, m), 7,73 (1H, brs),
223	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,78-1,92 (1H, m), 2,09-2,36 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,15-3,32 (3H, m), 3,68-3,99 (1H, m), 5,31-5,52 (1H, m), 6,24 (1H, d, J=9,2Hz), 6,96 (1H, d, J=9,2Hz), 7,06 (1H, ddd, J=26, 4,2, 8,6Hz), 7,15-7,27 (1H, m), 7,55-7,69 (1H, m),
224	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,78-1,97 (1H, m), 2,08-2,36 (1H, m), 3,12-3,32 (3H, m), 3,67-3,96 (1H, m), 4,05 (3H, s), 5,14-5,33 (1H, m), 6,39 (1H, d, J=9,6Hz), 6,72 (1H, d, J=9,6Hz), 7,07 (1H, ddd, J=2,6, 4,2, 8,6Hz), 7,11-7,32 (2H, m),

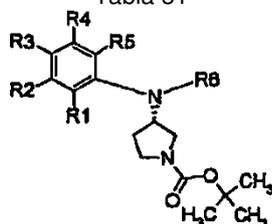
Tabla 30



Ej. de ref. n°.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
225	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,81-1,95 (1H, m), 2,10-2,35 (1H, m), 3,12-3,30 (3H, m), 3,74-3,95 (1H, m), 5,34-5,45 (1H, m), 6,31 (1H, d, J=9,4Hz), 7,06-7,10 (2H, m), 7,21-7,33 (2H, m),
226	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,84-1,99 (1H, m), 2,10-2,29 (1H, m), 3,12-3,38 (3H, m), 3,70-3,76 (1H, m), 4,36-4,45 (1H, m), 7,02 (1H, ddd, J=2,7, 4,1, 8,6Hz), 7,20 (1H, dd, J=2,5, 6,4Hz), 7,21-7,28 (1H, m), 7,97 (2H, m),
227	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,44 (9H, s), 1,80-1,95 (1H, m), 2,04-2,20 (1H, m), 3,20-3,40 (3H, m), 3,70 (6H, s), 3,77-3,88 (1H, m), 5,21-5,30 (1H, m), 5,46 (1H, s), 7,02 (1H, ddd, J=2,5, 4,3, 8,7Hz), 7,13-7,19 (1H, m), 7,24 (1H, dd, J=2,4, 6,6Hz),
228	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,70-1,88 (1H, m), 1,97-2,20 (1H, m), 3,07-3,30 (3H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,86 (1H, s), 5,37-5,41 (1H, m), 7,05 (1H, ddd, J=2,6, 4,2, 8,7Hz), 7,21-7,31 (2H, m),
229	-H	-H	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,86-1,96 (1H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 3,10-3,35 (3H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 4,41-4,51 (1H, m), 7,09-7,17 (4H, m), 8,07 (2H, s), 8,64 (1H, s),

Ej. de ref. n°.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
230	-H	-H	-F	-CH ₃	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,85-1,97 (1H, m), 2,05-2,28 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,20-3,35 (3H, m), 3,70-3,78 (1H, m), 4,43-4,47 (1H, m), 6,89-7,97 (2H, m), 7,06-7,13 (1H, m), 8,06 (2H, s), 8,63 (1H, s),
231	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,81-1,96 (1H, m), 2,10-2,31 (1H, m), 3,15-3,39 (3H, m), 3,63-3,78 (1H, m), 4,37-4,45 (1H, m), 6,90 (1H, dd, J=2,5, 8,6Hz), 7,16 (1H, d, J=2,4Hz), 7,51 (1H, d, J=8,3Hz), 8,05 (2H, s),
232	-H	-H	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,42 (9H, s), 1,78-1,93 (1H, m), 2,10-2,26 (1H, m), 3,09-3,37 (3H, m), 3,63-3,70 (1H, m), 4,37-4,45 (1H, m), 7,07-7,29 (4H, m), 7,92 (2H, s),
233	-H	-H	-F	-CH ₃	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,81-1,95 (1H, m), 2,05-2,27 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,19-3,43 (3H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 4,35-4,43 (1H, m), 6,90-6,97 (2H, m), 7,07-7,13 (1H, m), 7,91 (2H, s),

Tabla 31



Ej. de ref. n°.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
234	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,44 (9H, s), 1,74-1,90 (1H, m), 2,08-2,26 (1H, m), 3,09-3,35 (3H, m), 3,78-3,88 (1H, m), 5,20-5,35 (1H, m), 6,92 (1H, d, J=4,8Hz), 7,04 (1H, ddd, J=2,5, 4,2, 8,7Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 8,47 (1H, d, J=4,6Hz),
235	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,77-1,88 (1H, m), 2,05-2,28 (1H, m), 2,52 (3H, s), 3,15-3,33 (3H, m), 3,70-3,90 (1H, m), 5,28-5,43 (1H, m), 5,60 (1H, d, J=6,0Hz), 7,03 (1H, dd, J=2,4, 8,5Hz), 7,29 (1H, d, J=2,4Hz), 7,58 (1H, d, J=8,3Hz), 7,90 (1H, d, J=6,0Hz),
236	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,44 (9H, s), 1,75-1,88 (1H, m), 2,05-2,20 (1H, m), 3,12-3,36 (3H, m), 3,77-3,87 (1H, m), 5,24-5,34 (1H, m), 6,62 (1H, brs), 7,02 (1H, dd, J=2,4, 8,5Hz), 7,27 (1H, d, J=2,4Hz), 7,51 (1H, dd, J=4,1, 8,4Hz), 8,32 (2H, brs),
237	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,44 (9H, s), 1,87-1,96 (1H, m), 2,04-2,20 (1H, m), 3,15-3,39 (3H, m), 3,61 (3H, s), 3,72-3,84 (1H, m), 4,77-4,86 (1H, m), 6,96 (1H, ddd, J=2,6, 4,3, 8,7Hz), 7,08 (1H, dd, J=2,6, 8,5Hz), 7,11 (1H, dd, J=2,6, 6,6Hz), 7,65 (1H, brs), 7,79 (1H, d, J=4,4Hz),
238	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,42 (9H, s), 1,90-2,20 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,22-3,45 (3H, m), 3,61-3,82 (1H, m), 4,67-4,76 (1H, m), 6,80-6,84 (1H, m), 6,95-7,02 (1H, m), 7,08 (1H, t, J=8,6Hz), 8,04 (1H, d, J=5,2Hz),
239	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,44 (9H, s), 1,78-1,86 (1H, m), 2,05-2,24 (1H, m), 3,08-3,31 (3H, m), 3,80 (1H, dd, J=7,0, 9,0Hz), 5,17-5,23 (1H, m), 7,10 (1H, ddd, J=2,6, 3,9, 8,7Hz), 7,26-7,32 (3H, m), 7,88 (1H, s),
240	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,44 (9H, s), 1,77-1,87 (1H, m), 2,04-2,21 (1H, m), 3,11-3,35 (3H, m), 3,75-3,86 (1H, m), 5,14-5,23 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J=2,4, 8,5Hz), 7,33 (1H, d, J=2,4Hz), 7,51 (1H, d, J=1,1Hz), 7,58 (1H, dd, J=3,9, 8,2Hz), 7,90 (1H, s), 8,09 (1H, s),

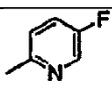
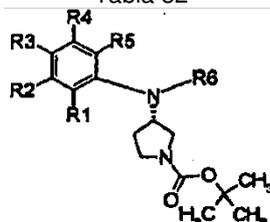
Ej. de ref. n°.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
241	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,44 (9H, s), 1,73-1,80 (1H, m), 2,01-2,18 (1H, m), 3,03-3,33 (3H, m), 3,81 (1H, dd, J=6,1, 10,7Hz), 5,13-6,22 (1H, m), 6,06 (1H, dd, J=3,4, 9,2Hz), 7,02 (1H, dd, J=2,4, 8,4Hz), 7,06-7,12 (1H, m), 7,28 (1H, d, J=2,4Hz), 7,50-7,55 (1H, m), 8,06 (1H, brs),

Tabla 32



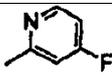
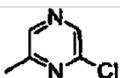
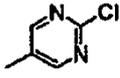
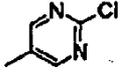
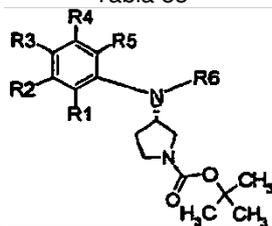
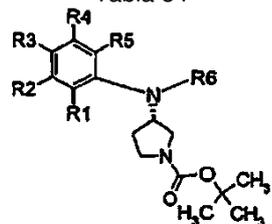
Ej. de ref. n°.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
242	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,75-1,84 (1H, m), 2,04-2,18 (1H, m), 3,03-3,33 (3H, m), 3,77-3,85 (1H, m), 5,29-5,38 (1H, m), 5,68 (1H, dd, J=2,1, 12,0Hz), 6,38-6,46 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J=2,4, 8,5Hz), 7,29 (1H, d, J=2,3Hz), 7,54-7,59 (1H, m), 8,10-8,18 (1H, m),
243	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,72-1,86 (1H, m), 2,04-2,22 (1H, m), 3,08-3,33 (3H, m), 3,83 (1H, dd, J=7,1, 10,8Hz), 5,28-5,37 (1H, m), 6,04 (1H, d, J=8,6Hz), 6,63-6,68 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J=2,4, 8,5Hz), 7,27-7,35 (2H, m), 7,51-7,56 (1H, m), 8,17-8,22 (1H, m),
244	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,44 (9H, s), 1,73-1,90 (1H, m), 2,05-2,22 (1H, m), 3,08-3,34 (3H, m), 3,82 (1H, dd, J=7,2, 10,7Hz), 5,16-5,25 (1H, m), 7,08-7,14 (1H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,89 (1H, brs), 8,09 (1H, brs),
245	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,44 (9H, s), 1,76-1,89 (1H, m), 2,05-2,28 (1H, m), 3,10-3,35 (3H, m), 3,77-3,87 (1H, m), 5,14-5,25 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J=2,4, 8,5Hz), 7,34 (1H, d, J=2,3Hz), 7,52 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J=4,0, 8,2Hz), 8,10 (1H, brs), 8,66 (1H, brs),
246	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,44 (9H, s), 1,75-1,86 (1H, m), 2,09-2,28 (1H, m), 3,12-3,34 (3H, m), 3,80 (1H, dd, J=7,1, 10,0Hz), 5,13-5,24 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J=2,4, 8,5Hz), 7,32-7,34 (2H, m), 7,59 (1H, d, J=8,0Hz), 8,49 (1H, s),
247	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,82-1,95 (1H, m), 2,09-2,25 (1H, m), 3,13-3,37 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,41-4,50 (1H, m), 6,86 (1H, dd, J=2,5, 8,6Hz), 7,13 (1H, d, J=2,5Hz), 7,48 (1H, d, J=8,8Hz), 8,22 (2H, s), 8,82 (1H, s),
248	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,44 (9H, s), 1,74-1,88 (1H, m), 2,05-2,20 (1H, m), 3,10-3,38 (3H, m), 3,77-3,87 (1H, m), 5,22-5,34 (1H, m), 6,63 (1H, brs), 7,02 (1H, dd, J=2,4, 8,5Hz), 7,28 (1H, d, J=2,4Hz), 7,51 (1H, dd, J=4,3, 8,4Hz), 8,32 (2H, brs),
249	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,79-1,90 (1H, m), 2,04-2,27 (1H, m), 3,14-3,36 (3H, m), 3,67-3,80 (1H, m), 4,36-4,45 (1H, m), 6,89 (1H, dd, J=2,5, 8,5Hz), 7,16 (1H, d, J=2,3Hz), 7,51 (1H, d, J=8,4Hz), 8,05 (1H, brs),
250	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,80-1,98 (1H, m), 2,11-2,28 (1H, m), 3,15-3,39 (3H, m), 3,68-3,78 (1H, m), 4,36-4,45 (1H, m), 6,99-7,05 (1H, m), 7,18-7,27 (2H, m), 7,97 (2H, s),

Tabla 33



Ej. de ref. n ^o .	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
251	-H	-H	-F	-F	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43(9H, s), 1,79-1,97(1H, m), 2,01-2,22(1H, m), 3,08-3,38(3H, m), 3,60-3,78 (1H, m), 4,25-4,41(1H, m), 6,42-6,62(2H, m), 6,66(1H, dd, J=1,5, 5,0Hz), 6,78(1H, dd, J=1,5, 3,0Hz), 6,91-7,07(1H, m), 7,30 (1H, d, J=3,0Hz)
252	-H	-H	-Cl	-CH ₃	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,78-1,97 (1H, m), 2,03-2,20 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,18-3,38 (3H, m), 3,61-3,82 (1H, m), 4,34-4,43 (1H, m), 6,54-6,73 (4H, m), 7,11-7,30 (2H, m),
253	-H	-Cl	-H	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,44 (9H, s), 1,78-1,94 (1H, m), 2,04-2,20 (1H, m), 3,13-3,34 (3H, m), 3,67-3,80 (1H, m), 4,29-4,45 (1H, m), 6,48 (2H, d, J = 1,7 Hz), 6,72-6,83 (2H, m), 7,04 (1H, dd, J = 3,1, 1,7 Hz), 7,37-7,42 (1H, m),
254	-H	-H	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,82-2,00 (1H, m), 2,01-2,23 (1H, m), 3,10-3,40 (3H, m), 3,61-3,79 (1H, m), 4,26-4,42 (1H, m), 6,41-6,44 (1H, m), 6,50 (1H, dd, J= 1,5, 5,0Hz), 6,89-7,02 (4H, m), 7,18 (1h, brs)
255	-H	-H	-Cl	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,81-1,98 (1H, m), 2,05-2,24 (1H, m), 3,12-3,38 (3H, m), 3,63-3,82 (1H, m), 4,30-4,46 (1H, m), 6,50 (1H, dd, J = 3,0, 9,0Hz), 6,72-6,76 (2H, m), 6,96 (1H, dd, J=1,5, 3,0Hz), 7,20 (1H, brd, J = 9,5Hz), 7,36 (1H, brs)
256	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,27-1,52 (11H, m), 1,62-1,82 (3H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 2,95-3,69 (7H, m), 3,85-4,05 (3H, m), 6,95-7,00 (1H, m), 7,00-7,16 (2H, m),
257	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,15-1,35 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,52-1,73 (3H, m), 1,76-2,05 (2H, m), 2,91 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,08-3,35 (4H, m), 3,35-3,65 (2H, m), 3,80-4,00 (3H, m), 6,76-6,88 (1H, m), 6,95-7,10 (2H, m),
258	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,42 (9H, s), 1,8-1,95 (1H, m), 2,1-2,25 (1H, m), 3,15-3,35 (3H, m), 3,65-3,85 (1H, m), 4,45-4,6 (1H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 6,9-7,0 (2H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,31 (1H, d, J = 1,7Hz), 7,65-7,8 (1H, m),
259	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,42 (9H, s), 1,8-1,95 (1H, m), 2,1-2,25 (1H, m), 3,15-3,35 (3H, m), 3,65-3,9 (1H, m), 4,45-4,6 (1H, m), 6,85-7,0 (3H, m), 7,05-7,2 (2H, m), 7,25-7,4 (3H, m), 7,6-7,75 (1H, m),
260	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,42 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,15-3,4(3H, m), 3,65-3,85 (1H, m), 4,4-4,6 (1H,m), 6,65-6,75 (1H, m), 6,86 (1H, dd, J = 2,9, 6,3Hz), 6,95 (1H, dd, J = 2,2, 8,6Hz), 6,95-7,1 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 2,1Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,6Hz),

Tabla 34



5

Ej. de ref. n ^o .	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
261	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,41 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,05-2,3 (1H, m), 3,15-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 6,9-7,1 (2H, m), 7,2-7,35 (3H, m), 7,42 (1H, d, J = 2,1Hz), 7,65-7,75 (1H, m),

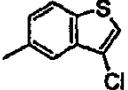
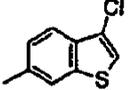
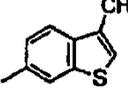
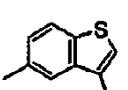
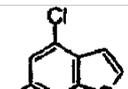
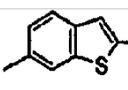
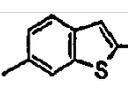
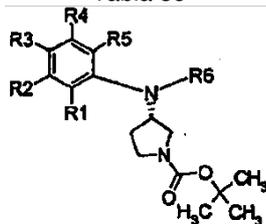
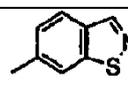
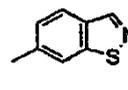
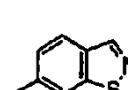
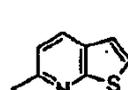
Ej. de ref. n ^o .	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
262	-H	-H	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,42 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,05-2,3 (1H, m), 3,15-3,4 (3H, m), 3,7-3,85 (1H, m), 4,45-4,6 (1H, m), 6,80 (1H, dd, J = 2,3, 8,8Hz), 6,9-7,1 (4H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,6Hz),
263	-H	-H	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,8-1,95 (1H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,65-3,9 (1H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 6,82 (1H, dd, J = 2,0, 8,8Hz), 6,95-7,2 (8H, m), 7,55-7,7 (1H, m),
264	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,41 (9H, s), 1,8-1,95 (1H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 2,42 (3H, d, J = 0,6Hz), 3,15-3,35 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,45-4,65 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 6,9-7,05 (3H, m), 7,15-7,3 (2H, m), 7,45 (1H, d, J=1,9Hz), 7,63 (1H, dd, J= 3,9, 8,5Hz),
265	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,40 (9H, d, J = 2,9Hz), 1,8-1,95 (1H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 2,39 (3H, d, J = 0,8Hz), 3,15-3,35 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,45-4,65 (1H, m), 6,65-6,75 (2H, m), 6,8-6,8 (1H, m), 7,01 (1H, dd, J = 1,8, 8,5Hz), 7,11 (1H, bs), , 7,15-7,3 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 1,9Hz), 7,81 (1H, dd, J = 3,6, 8,4Hz),
266	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,42 (8H, s), 1,8-1,95 (1H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 3,15-3,35 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,45-4,6 (1H, m), 6,87 (1H, d, J = 1,9Hz), 6,93 (2H, dd, J = 1,0, 8,5Hz), 7,05-7,15 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,25-7,4 (4H, m),
267	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,41 (9H, s), 1,75-1,95 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,57 (3H, s), 3,15-3,36 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,46-4,6 (1H, m), 6,75 (2H, d, J = 7,8Hz), 6,8-7,0 (3H, m), 7,15-7,3 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 1,7Hz), 7,68 (1H, dd, J = 3,8, 8,2Hz),
268	-H	-H	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,42 (9H, s), 1,75-1,95 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,55 (3H, d, J = 1,0Hz), 3,15-3,35 (3H, m), 3,657-3,85 (1H, m), 4,35-4,55 (1H, m), 6,75-6,9 (4H, m), 6,9-7,05 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 8,6Hz),

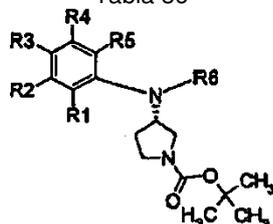
Tabla 35



Ej. de ref. n ^o .	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
269	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,44 (9H, s), 1,8-1,95 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,15-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,45-4,6 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 2,1, 8,9Hz), 6,9-7,05 (1H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,72 (1H, s),
270	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,1-2,25 (1H, m), 3,15-3,35 (3H, m), 3,75-3,95 (1H, m), 4,5-4,65 (1H, m), 6,69 (1H, dd, J = 2,2, 8,9Hz), 7,05-7,15 (3H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,76 (1H, d, J=7,7Hz), 8,68 (1H, bs),
271	-H	-H	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,8-1,95 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,1-3,35 (5H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,5-4,65 (1H, m), 6,65 (1H, dd, J = 2,2, 9,0Hz), 7,05-7,2 (5H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,3Hz), 8,67 (1H, s),
272	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 3,1-3,35 (3H, m), 3,8-3,95 (1H, m), 5,4-6,55 (1H, m), 6,03 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,0-7,05 (1H, m), 7,06-7,1 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,35-7,55 (3H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,9Hz),

Ej. de ref. n°.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
273	-H	-H	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,05-2,25 (1H,m), 3,05-3,35 (3H,m), 3,8-3,95 (1H, m), 5,4-5,55 (1H, m), 6,02 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,0-7,2 (6H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,8Hz),
274	-H	-H	-H	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,7-1,9 (1H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 3,1-3,35 (3H, m), 3,8-3,95 (1H, m), 5,4-5,55 (1H, m), 6,06 (1H, d, J= 9,0Hz), 7,15-7,2 (2H, m), 7,3-7,65 (4H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 10,0Hz),□
275	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43(9H, s), 1,65-2,00 (1H, m), 2,08-2,26(1H, m), 3,16-3,40 (3H, m), 3,88-3,90 (1H, m), 4,50-4,61 (1H, m), 6,88-6,96 (1H, m), 7,05-7,20 (4H, m), 7,35(1H, dd J=4,2, 8,3Hz), 7,88-8,05(2H, m), 8,76 (1H, d, J=2,9Hz)
276	-H	-H	-F	-CH ₃	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,75-1,88 (1H, m), 2,12 (1H, br), 2,28(3H, s), 2,85 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,10 (3H, s), 3,19-3,28 (3H, m), 3,48 (2H, t, J=6,6Hz), 3,69-3,83 (1H, m), 4,49-4,55 (1H, m), 6,22 (1H, d, J = 12,3 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 8,1, 8,6 Hz), 6,87-6,95 (2H, m), 7,03-7,09 (1H, m), 7,87 (1H, dd, J = 8,7, 8,7 Hz),
277	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,41 (9H, s), 1,83-1,95 (1H, m), 2,15 (1H, br), 3,22-3,34 (3H, m), 3,69-3,85 (1H, m), 4,06 (3H, s), 4,47 (1H, br), 6,65-6,70 (1H, m), 6,85 (1H, dd, J = 2,8, 6,3 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99-7,05 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 2,5, 8,9 Hz), 7,26-7,27 (1H, m), 7,77-7,90 (2H, m),

Tabla 36



Ej. de ref. n°.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
278	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN(CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,78-1,90 (1H, m), 2,04-2,17 (1H, m), 2,66 (2H, dd, J = 6,7, 7,7 Hz), 2,86 (2H, dd, J = 6,7, 7,7 Hz), 3,19-3,29 (3H, m), 3,36 (3H, s), 3,66-3,78 (1H, m), 4,35-4,41 (1H, m), 6,60 (1H, ddd J = 3,0, 3,8, 9,0 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,86 (1H, dd, J = 1,9, 8,6 Hz), 6,93-7,02 (2H, m),
279	-H	-H	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,78-1,91 (1H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 2,62 (2H, dd, J = 6,1 8,3 Hz), 2,82 (2H, dd, J = 6,1, 8,3 Hz), 3,28 (3H, br), 3,33 (3H, s), 3,69-3,79 (1H, m), 4,41 (1H, br), 6,62 (1H, br), 6,72 (1H, dd, J = 2,5, 8,7 Hz), 6,84-6,91 (3H, m), 6,93-7,03 (2H, m),
280	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,41 (9H, s), 1,81-1,93 (1H, m), 2,13-2,18 (1H, m), 3,24-3,31 (3H, m), 3,67-3,81 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,41-4,45 (1H, m), 6,62-6,67 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 2,7, 6,2 Hz), 6,82-7,05 (1H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,27-7,32 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 9,4 Hz),
281	-H	-H	-CH ₃	-F	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43(9H,s), 1,78-1,91 (1H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,66 (2H, dd, J = 6,6, 7,6 Hz), 2,86 (2H, dd, J = 6,6, 7,6 Hz), 3,18-3,27 (3H, m), 3,36 (3H, s), 3,68-3,78 (1H, m), 4,38-4,44 (1H, m), 6,36-6,43 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,87-7,02 (3H, m),
282	-H	-H	-CH ₃	-F	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,41 (9H,s), 1,60-1,72 (1H, m), 2,15 (1H, br), 2,20 (3H, s), 3,24-3,32 (3H, m), 3,72 (3H, s), 3,75-3,81 (1H, m), 4,46 (1H, br), 6,40-6,45 (2H, m), 6,72 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,02 (1H, br), 7,18-7,21 (2H, m), 7,31-7,34 (1H,

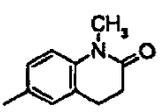
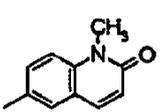
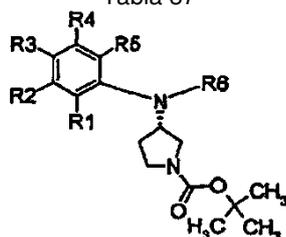
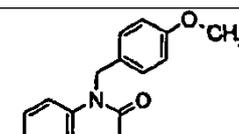
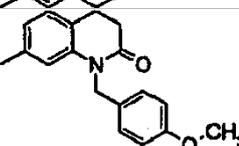
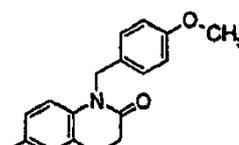
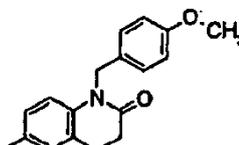
Ej. de ref. n°.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
283	-H	-H	-F	-CH ₃	-H		m), 7,58 (1H, dd, J = 2,9, 9,4Hz), ¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,43 (9H, s), 1,78-1,90 (1H, m), 2,02-2,13 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,62 (2H, dd, J = 5,4, 8,0 Hz), 2,79-2,84 (2H, m), 3,19-3,29 (3H, m), 3,32 (3H, s), 3,98-3,79 (1H, m), 4,35-4,46 (1H, m), 6,58 (1H, br), 6,70-6,76 (3H, m), 6,84-8,99 (2H, m),
284	-H	-H	-F	-CH ₃	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: (9H, s), 1,80-1,92 (1H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 2,24 (3H, s) 3,24-3,31 (3H, m), 3,69 (3H, s), 3,75-3,81 (1H, m), 4,44 (1H, br), 6,69 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,96-7,01 (3H, m), 7,21-6,79 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 9,4 Hz),

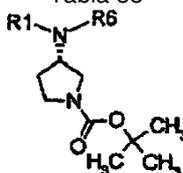
Tabla 37

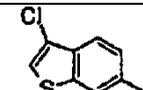


Ej. de ref. n°.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN
285	-H	-H	-F	-Cl	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,42 (9H, s), 1,77-1,82 (1H, m), 2,06-2,10 (1H, m), 2,72-280 (2H, m), 286-2,91 (2H, m), 3,15-3,27 (3H, m), 3,64-3,73 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,34 (1H, br), 5,09 (2H, br), 6,53-6,89 (7H, m), 6,97-7,00 (1H, m), 7,14-7,17 (2H, m),
286	-H	-H	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,42 (9H, s), 1,61-1,73 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,74 (2H, dd, J = 5,8, 7,9 Hz), 2,87 (2H, dd, J = 5,8, 7,9 Hz), 3,10-3,23 (3H, m), 3,56-3,68 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,23-4,28 (1H, m), 4,81 (1H, d, J = 15,5 Hz), 5,02 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,12 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,37 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,72-6,99 (9H, m),
287	-H	-H	-CH ₃	-F	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,42 (9H, s), 1,78-1,88 (1H, m), 2,04-2,11 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,75-2,79 (2H, m), 2,88-2,93 (2H, m), 3,13-3,25 (3H, m), 3,66-3,76 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,34-4,38 (1H, m), 5,09 (2H, s), 6,36 (2H, m), 6,70-6,74 (2H, m), 6,83-6,91 (3H, m), 6,99 (1H, br), 7,17 (1H, d, J = 8,6 Hz),
288	-H	-H	-F	-CH ₃	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,42 (9H, s), 1,78-1,85 (1H, m), 2,01-2,08 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,71-2,75 (2H, m), 2,84-2,88 (2H, m), 3,13-3,28 (3H, m), 3,63-3,75 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,33-4,37 (1H, m), 5,06 (2H, s), 6,47-6,53 (2H, m), 6,69-6,85 (5H, m), 6,91-6,95 (1H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz),

5

Tabla 38



Ej. de ref. n°.	R1	R6	RMN
289			¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,41 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,15-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,45-4,6 (1H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 1,6Hz), 7,75-7,8 (1H, m), 8,1-8,3 (2H, m),

Ej. de ref. nº.	R1	R6	RMN
290			¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,42 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,15-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 6,78 (1H, dd, J = 2,0, 8,9Hz), 7,28 (1H, s), 7,3-7,4 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 9,4Hz), 8,37 (1H, s), 6,45-8,55 (1H, m), 8,75 (1H, s),
291			¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,40 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,15-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,5-4,65 (1H, m), 6,95-7,2 (3H, m), 7,38 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,75-7,9 (1H, m), 8,05-8,2 (2H, m),
292			¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,40 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,45-4,6 (1H, m), 6,45-6,6 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 1,9, 8,4Hz), 7,38 (1H, d, J = 5,4Hz), 7,54 (1H, d, J = 5,4Hz), 7,65 (1H, d, J = 1,7Hz), 7,8-7,95 (3H, m),
293			¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,42 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,45-4,6 (1H, m), 6,45-6,6 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J = 2,0, 8,4Hz), 7,3-7,4 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 5,4Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,8-7,9 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 5,4Hz),
294			¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm: 1,40 (9H, s), 1,8-2,0 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,1-3,4 (3H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 4,45-4,6 (1H, m), 6,5-6,65 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J = 1,9, 8,5Hz), 7,40 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 1,7Hz), 7,8-8,0 (3H, m),

Ejemplo 1

Síntesis de dihidrocloruro de (3,4-diclorofenil)fenilpirrolidín-3-ilamina

5 Una solución de ácido acético (15 ml) que contenía *tert*-butil-éster de ácido 3-oxipirrolidín-1-carboxílico (0,67 g) y (3,4-diclorofenil)fenilamina (0,94 g) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadieron 1,5 g de triacetoxiborohidruro sódico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió diclorometano a la solución de reacción y se lavó con agua, seguido de secado sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida y seguidamente el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=20:1). El solvente se eliminó mediante destilación separándolo del producto purificado bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en ácido clorhídrico 1 N-etanol y se calentó bajo reflujo durante una hora. La solución de reacción se concentró a sequedad, obteniendo de esta manera 50 mg de dihidrocloruro de (3,4-diclorofenil)fenilpirrolidín-3-ilamina sólida amorfa marrón,

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,50-1,68(1H, m), 2,10-2,29(1H, m), 2,74-2,90(1H, m), 3,02-3,22(2H, m), 3,51-3,66(1H, m), 4,61-4,79(1H, m), 6,58(1H, dd, J=2,9 Hz, J=9,0 Hz), 6,87(1H, d, J=2,9 Hz), 7,13-7,19(2H, m), 7,29-7,44(2H, m), 7,45-7,54(2H, m), 9,03(2H, brs),

20 Ejemplo 2

Dihidrocloruro de (S)-(3,4-diclorofenil)fenilpirrolidín-3-ilamina

25 Se disolvió *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3,4-diclorofenil)fenilamino]pirrolidín-1-carboxílico (0,13 g) en ácido clorhídrico 1 N-etanol y se calentó bajo reflujo durante una hora. Se concentró la solución de reacción a sequedad, obteniendo de esta manera 0,11 g de hidrocloreuro de 3(S)-(3,4-diclorofenil)fenilpirrolidín-3-ilamina sólida amorfa marrón,

30 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,50-1,68(1H, m), 2,10-2,29(1H, m), 2,75-2,90(1H, m), 3,02-3,23(2H, m), 3,51-3,65(1H, m), 4,60-4,80(1H, m), 6,58(1H, dd, J=2,9 Hz, J=9,0 Hz), 6,87(1H, d, J=2,9 Hz), 7,12-7,19(2H, m), 7,29-7,44(2H, m), 7,45-7,54(2H, m), 9,05(2H, brs),

Ejemplo 3

35 Síntesis de difumarato de (3-fluorofenil)-(S)-pirrolidín-3-il-(4-trifluorometilfenil)amina

40 A una solución de 1,2-diclorometano (1 ml) que contenía ((S)-1-bencilpirrolidín-3-il)-(3-fluorofenil)-(4-trifluorometilfenil)amina (0,48 g, 1,1 mmoles) se añadió clorofomato de 1-cloroetilo (0,82 g, 5,8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se calentó bajo reflujo durante 3 horas. Se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida y seguidamente se añadieron 5 ml de metanol al residuo y se calentaron bajo reflujo durante 3 horas. Tras eliminar el solvente mediante destilación bajo presión reducida, seguidamente se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Tras secar sobre sulfato de magnesio, se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etanol; después se añadió ácido fumárico (128 mg, 1,1 mmoles), proporcionando una solución uniforme. Se

eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida y los cristales producidos mediante adición de diclorometano al residuo se separaron mediante filtración y se secaron, proporcionando 0,24 g de difumarato de (3-fluorofenil)-(S)-pirrolidín-3-il-(4-trifluorometilfenil)amina marrón pálido en polvo,
Punto de fusión: 144,0°C a 146,2°C,

5

Ejemplo 4

Síntesis de hidrocloreto de (3-cloro-4-fluorofenil)-(4-metanosulfonil)-(S)-pirrolidín-3-ilamina

10 Se añadió *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)-(4-metanosulfonilfenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico (0,42 g, 0,9 mmoles) a ácido clorhídrico 4 N/acetato de etilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 0,35 g de hidrocloreto de (3-cloro-4-fluorofenil)-(4-metanosulfonilfenil)-(S)-pirrolidín-3-ilamina blanca en polvo,

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,56-1,68(1H, m), 2,19-2,29(1H, m), 2,82-2,94(1H, m), 3,08(3H, s), 3,10-3,20(2H, m), 3,57-3,68(1H, m), 4,70-4,85(1H, m), 6,69-6,75(2H, m), 7,32-7,37(1H, m), 7,58-7,64(1H, m), 7,65-7,69(3H, m), 9,10-9,45(2H, m),

Ejemplo 5 (de referencia)

20

Síntesis de difumarato de (3-cloro-4-fluorofenil)-[4-(piridín-2-iloxi)butil]-(S)-pirrolidín-3-ilamina

A una solución de tolueno (4 ml) que contenía *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[4-(piridín-2-iloxi)butilamino]pirrolidín-1-carboxílico (0,2 g, 0,6 mmoles) y 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno (0,8 ml, 0,65 mmoles) se añadieron tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina (14 mg, 0,05 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (11 mg, 0,012 mmoles) y *tert*-butóxido sódico (110 mg, 1,2 mmoles) y se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida, y el residuo seguidamente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1). Se eliminó el solvente mediante destilación separándolo del producto purificado bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 0,4 ml de diclorometano y se añadió ácido trifluoroacético (0,06 ml, 0,8 mmoles) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras concentrar bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC. Tras recoger fracciones objetivas, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida y se añadió solución acuosa al 10% de carbonato potásico al residuo, seguido de extracción con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida, y se añadió una solución de etanol que contenía ácido fumárico (8,1 mg) al residuo (solución de etanol), obteniendo de esta manera una solución uniforme. Tras la concentración bajo presión reducida, se añadió agua (3 ml) al residuo, seguido de liofilización, obteniendo de esta manera 19 mg de difumarato de (3-cloro-4-fluorofenil)-[4-(piridín-2-iloxi)butil]-(S)-pirrolidín-3-ilamina sólida blanca,

40

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,45-1,55(2H, m), 1,65-1,8(2H, m), 1,8-1,95(1H, m), 2,05-2,15(1H, m), 2,6-4,05(1H, m), 4,25(2H, t, J=6,5 Hz), 4,3-4,4(1H, m), 6,55(4H, s), 6,77(1H, d, J=8,5 Hz), 6,8-6,9(1H, m), 6,9-7,0(1H, m), 7,03(1H, dd, J=3 Hz, J=6,5 Hz), 7,22(1H, dd, J=9 Hz, J=9 Hz), 7,65-7,7(1H, m), 8,1-8,15(1H, m),

Ejemplo 6 (de referencia)

Hidrocloreto de (3-cloro-4-fluorofenil)-(3-metilsulfanilpropil)-(S)-pirrolidín-3-ilamina

Una solución de ácido acético (3 ml) que contenía *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]pirrolidín-1-carboxílico (0,60 g, 1,9 mmoles) y aldehído 3-metiltiopropiónico (0,6 g, 5,7 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,81 g, 3,8 mmoles) a la mezcla, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió diclorometano a la solución de reacción y la solución de reacción se lavó con agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida y seguidamente el residuo se disolvió en ácido clorhídrico 1 N-etanol (10 ml) y se calentó bajo reflujo durante una hora. La solución de reacción se concentró a sequedad, obteniendo de esta manera 0,16 g de hidrocloreto de (3-cloro-4-fluorofenil)-(3-metilsulfanilpropil)-(S)-pirrolidín-3-ilamina sólida amorfa amarilla,

55

60 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,52-1,70(2H, m), 1,80-2,18(incluyendo 5H,m[2,07 ppm]), 2,40-2,51(2H, m), 2,84-3,49(6H, m), 4,29-4,49(1H, m), 6,85-6,95(1H, m), 7,05-7,35(2H, m), 9,30-9,79(2H, m),

Ejemplo 7 (de referencia)

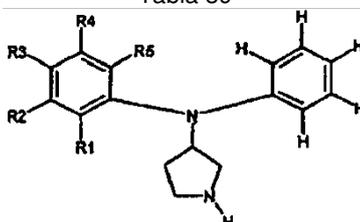
Dimetanosulfonato de (3-cloro-4-fluorofenil)piridín-3-il-(S)-pirrolidín-3-ilamina

65

A una solución de diclorometano (100 ml) que contenía *tert*-butil-éster de ácido 3(S)-[(3-cloro-4-fluorofenil)piridín-3-ilamino]pirrolidín-1-carboxílico (16,0 g, 41 mmoles) se añadió ácido trifluoroacético (20 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al residuo para que el residuo fuese alcalino, seguido de la extracción con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básico (diclorometano:metanol=10:1). El solvente se eliminó mediante destilación separándolo del producto purificado bajo presión reducida. A una solución de etanol que contenía el residuo se añadió ácido metanosulfónico (9,2 g) y seguidamente el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de etanol, obteniendo de esta manera 16,9 g de dimetanosulfonato de (3-cloro-4-fluorofenil)-piridín-3-il-(S)-pirrolidín-3-ilamina blanca en polvo, Punto de fusión: 194,0°C a 195,0°C,

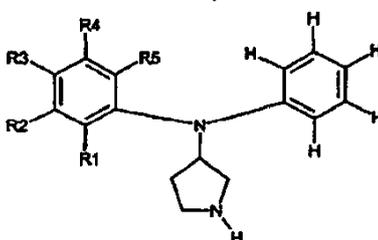
Los compuestos de los Ejemplos 8 a 118 mostrados en las Tablas, posteriormente, pueden prepararse de las mismas maneras que en los Ejemplos anteriormente proporcionados, utilizando compuestos de partida correspondientes. En las Tablas, posteriormente, se produjeron realmente compuestos con las propiedades físicas, tales como la forma cristalina, el p.f. (punto de fusión), sal, RMN-¹H y EM (espectro de masas),

Tabla 39



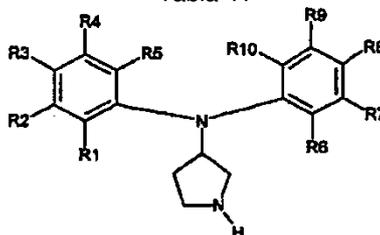
Ej, nº	R1	R2	R3	R4	R5	P.f.(°C)	Sal
8	-H	-H	-Cl	-H	-H	173,7-175,0	Fumarato
9	-Cl	-Cl	-H	-H	-H	160,3-162,6	Fumarato
10	-H	-Cl	-H	-H	-H	144,2-146,7	Fumarato

Tabla 40



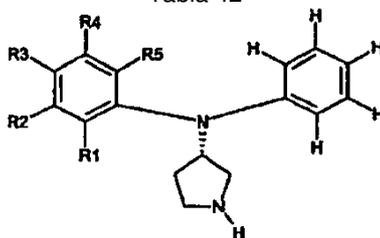
Ej, nº	R1	R2	R3	R4	R5	RMN	sal
11	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	1H-RMN(DEMO-d6) δppm 1,60-1,68(1H, m), 2,10-2,29(1H, m), 2,74-2,90(1H, m), 3,02-3,22(2H, m), 3,51-3,68 (1H, m), 4,61-4,79 (1H, m), 6,58 (1H, dd, J=2,9Hz y 9,0Hz), 6,87 (1H, d, J=2,9Hz), 7,13-7,19 (2H, m), 7,29-7,44(2H, m), 7,45-7,54 (2H, m),	2 Hidrocloruro
12	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	1H-RMN(DEMO-d6) δppm 1,49-1,68 (1H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 2,69-2,82 (1H, m), 2,92-3,15 (2H, m), 3,44-3,60 (1H, m), 4,55-4,74 (1H, m), 6,44(2H, 8), 6,57 (1H, dd, J=2,9Hz y 9,0Hz), 6,85 (1H, d, J=2,8Hz), 7,11-7,21 (2H, m), 7,29-7,41 (2H, m), 7,43-7,54 (2H, m)	Fumarato

Tabla 41



Ej, nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	P.f.(°C)	Sal
13	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	155,4-156,4	Fumarato
14	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	178,7-180,1	Fumarato
15	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	156,6-158,7	Fumarato
16	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	156,4-158,5	Fumarato

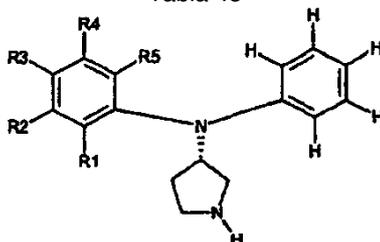
Tabla 42



Ej, nº	R1	R2	R3	R4	R5	P.f.(°C)	Sal
17	-H	-H	-Cl	-H	-H	152,0-153,0	Fumarate
18	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	144,0-147,9	Fumarato
19	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	152,9-155,5	Fumarato
20	-H	-H	-F	-H	-H	143,0-145,0	Fumarato
21	-Cl	-H	-H	-H	-H	138,1-141,8	Fumarato
22	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	141,7-143,8	Fumarato
23	-Cl	-Cl	-H	-H	-H	130,2-132,2	Fumarato
24	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	131,2-133,6	Fumarato
25	-H	-Cl	-H	-H	-H	146,6-149,1	Fumarato
28	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	120,3-124,6	Fumarato
27	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	137,5-139,2	Fumarato
28	-H	-H	-NO ₂	-H	-H	153,0-135,5	Fumarato
29	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	135,3-140,7	Fumarato
30	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	147,5-149,0	Fumarato
31	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	164,8-166,8	Fumarato
32	-H	-H	-Br	-H	-H	156-158	Fumarato
33	-H	-H	-SO ₂ CH ₃	-H	-H	184,5-185,8	(dec.) Fumarato
34	-H	-F	-F	-H	-H	137,5-138,5	Fumarato
35	-H	-H	-CN	-H	-H	146,7-149,6	Fumarato
36	-H	-Cl	-OCH ₃	-H	-H	142-144	Fumarato
37	-H	-H	-H	-F	-H	144,2-145,2	Fumarato
38	-H	-F	-Cl	-H	-H	155,4-158,4	Fumarato
39	-H	-Cl	-OC ₂ H ₆	-H	-H	135,0-137,2	Fumarato
40	-H	-Cl	-OC ₃ H ₇	-H	-H	129,6-132,4	Fumarato

5

Tabla 43

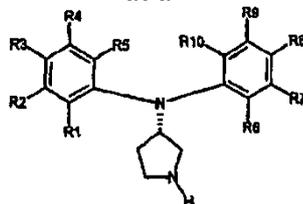


Ej, nº	R1	R2	R3	R4	R5	RMN	Sal
41	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	1H-RMN (DEMOd6) δppm 1,50-1,68 (1H, m), 2,10-2,29 (1H, m), 2,75-2,90 (1H, m), 3,02-3,23 (2H, m), 3,51-3,65 (1H, m), 4,60-4,80 (1H, m), 6,58 (1H, dd, J=2,9Hz y 9,0Hz), 6,87(1H, d, J=2,9Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,29-7,44 (2H, m), 7,45-7,54 (2H, m), 9,05 (2H, brs)	Hidrocloruro
42	-H	-H	-NH ₂	-H	-H	1H-RMN (DEMO-d6) δppm 1,52-1,69 (1M, m), 2,09-2,24 (1H, m), 2,71-2,86 (1H, m), 3,00-3,21 (2H, m), 3,48-3,62 (1H, m), 4,52-4,75 (1H, m), 6,82-6,90 (2H, m), 6,98-7,08 (2H, m), 7,14-7,23 (1H, m), 7,24-7,32 (2H, m), 7,35-7,44 (2H, m), 9,30-10,9 (6H, m)	2 Hidrocloruro
43	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	1H-RMN (DEMO-d6) δppm	2

ES 2 446 375 T3

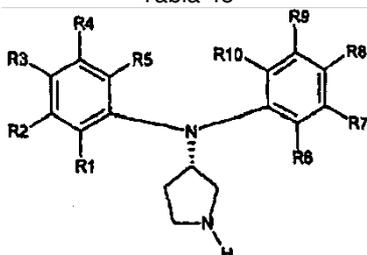
Ej, n°	R1	R2	R3	R4	R5	RMN	Sal
44	-H	-Cl	-F	-H	-H	1,50-1,70 (1H, m), 2,09-2,27 (1H, m), 2,69-2,87 (1H, m), 2,92-3,24 (8H, m with s at δ3,01), 4,60-4,77 (1H, m), 6,83 (2H, d, J=8,6Hz), 6,90-7,20 (3H, m), 7,22-7,70 (4H, m), 9,12-9,60 (2H, m) 1H-RMN (DEMOd6) δppm	Hidrocloruro
45	-H	-H	-CO ₂ H	-H	-H	1,50-1,68 (1H, m), 2,05-2,20 (1H, m), 2,72-2,86 (1H, m), 2,96-3,13 (2H, m), 3,43-3,57 (1H, m), 4,52-4,69 (1H, m), 6,45 (2H, s), 6,77-6,86 (1H, m), 8,97 (2H, d, J=8,2Hz), 7,05 (1H, dd, J=2,8Hz y 6,4Hz), 7,09-7,17 (1H, m), 7,26-7,41 (3H, m) 1H-RMN (DEMO-d6) δppm	Fumarato
46	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	1,50-1,70 (1H, m), 2,14-2,30 (1H, M), 2,70-2,90 (1H, m), 2,99-3,22(2H, m), 3,51-3,70(1H, m), 4,69-4,89 (1H, m), 6,54-6,64 (2H, m), 7,19-7,29 (2H, m), 7,38-7,48 (1H, m), 7,49-7,59 (2H, m), 7,68-7,79 (2H, m), 9,34(2H,brs), 12,32 (1H, brs) 1H-RMN (DEMO-d6) δppm	Hydrochloride
47	-H	-F	-F	-OCH ₃	-H	1,5-1,7 (1H, m), 2,0-2,2 (1 H, m), 2,20 (3H, s), 2,7-2,9 (1H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 6,44 (2H, s), 6,6-6,8 (2H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 6,9-7,0 (1 H, m), 7,0-7,3 (3H, m) 1H-RMN (DEMO-d6) δppm	Fumarato
						1,5-1,7 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,7-2,9 (1H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,5-3,7 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,6-4,8 (1 H, m), 6,2-6,4 (2H, m), 6,47 (2H, s), 7,00 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 7,3 Hz, J = 7,3 Hz), 7,3-7,5 (2H, m)	Fumarato

Tabla 44



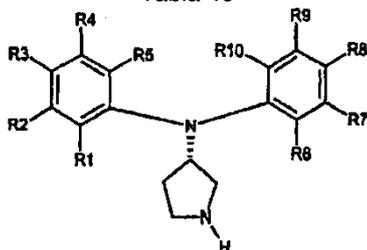
Ej, n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	P.f,(°C)	Sal
48	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	156,0-157,0	Fumarato
49	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	170,5-171,8	Fumarato
50	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	133,1-135,8	Fumarato
51	-H	-H	-Cl	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-H	154,3-155,6	Fumarato
52	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-H	143,2-144,4	Fumarato
53	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-H	144,0-146,2	2 Fumarato
54	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-H	161,1-163,2	Fumarato
55	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	174,1-176,2	Fumarato
56	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-F	-F	-H	-H	148,6-151,3	Fumarato
57	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	176,7-178,4	Fumarato
58	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	163,1-164,1	Fumarato
59	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	149,0-152,0	Fumarato
60	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	142-143	Fumarato
61	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	133,1-135,1	Fumarato
62	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	144,0-146,0	Fumarato
63	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	138,0-141,0	Fumarato
64	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	-H	-H	-F	-Cl	-H	136,7-139,0	Fumarato
65	-H	-H	-C ₃ H ₇	-H	-H	-H	-H	-F	-Cl	-H	136,8-138,0	Fumarato
66	-H	-H	-C(CH ₃) ₃	-H	-H	-H	-H	-F	-Cl	-H	132,0-134,8	Fumarato
67	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	165-167	Fumarato
68	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-H	-OH	-H	-H	191,5-194,5	Fumarato
69	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	145-148	Fumarato

Tabla 45



Ej, n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	P,f,(°C)	Sal
70	-H	-H	-Br	-H	-H	-H	-H	-F	-Cl	-H	141-143	Fumarato
71	-H	-H	-3-THIENYL	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	158-160	Fumarato
72	-H	-CF ₃	-F	-H	-H	-H	-H	-F	-Cl	-H	105-108	2 Fumarato
73	-H	-H	-CN	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	174-175	Fumarato
74	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	169-170	Fumarato
75	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	153-154	Fumarato
76	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	135-137	Fumarato
77	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	155-156	Fumarato
78	-H	-H	-NO ₂	-H	-H	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	162-164	Fumarato
79	-H	-H	-CN	-H	-H	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	169-170	Fumarato
80	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	129-130	Fumarato
81	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	-H	156-158	Fumarato
82	-H	-NO ₂	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	108-110	Fumarato
83	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	-F	-CH ₃	-H	140-142	Fumarato
84	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	-H	-H	-F	-CH ₃	-H	112-113	Fumarato
85	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-H	149,0-153,0	(dec.) Fumarato
86	-H	-SCH ₃	-H	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	143-144	Fumarato

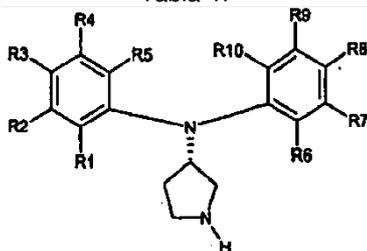
Tabla 46



5

Ej, n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	P,f,(°C)	Sal
87	-H	-H		-H	-H	-H	-H	-F	-Cl	-H	199-203	3 Hidrocloruro
88	-H	-H		-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	108-110	Fumarato
89	-H	-H		-H	-H	-H	-H	-F	-Cl	-H	198-201	3 Hidrocloruro
90	-H	-H		-H	-H	-H	-H	-F	-Cl	-H	115-117	

Tabla 47

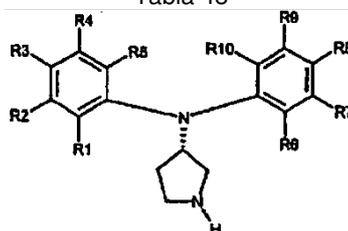


Ej, n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN	Sal
91	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	1H-RMN (DEMO-d6) δppm1,49-1,69	Fumarato

ES 2 446 375 T3

Ej, n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN	Sal
92	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	(1H, m), 2,03-2,22 (1H, m), 2,73-2,86 (1H, m), 2,92-3,10 (2H, m), 3,42-3,58 (1H, m), 4,54-4,72 (1H, m), 6,73-6,91 (3H, m with dd at 66,82, J=2,7Hz y 8,8Hz, y dt at 66,88, J=24Hz y 11,1Hz), 6,93-7,01 (1H, m), 7,14 (1H, d, J=2,7Hz), 7,32-7,43 (1H, m), 7,61 (1H, d, J=8,8Hz)	Fumarato
93	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	1H-RMN(DEMO-d6) δppm 1,5-1,7 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,17 (6H, s), 2,7-2,9 (1H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,5-3,6 (1 H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 6,44 (2H, s), 6,7-6,9 (4H, m), 7,05 (2H, dd, J = 9,1 Hz, J = 9,1 Hz)	Fumarato
94	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	1H-RMN (DEMO-d6) δppm1 ,6-1,7 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,7-2,9 (1H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 6,45 (2H, s), 6,7-7,1 (5H, m), 7,2-7,4 (2H, m)	Fumarato
95	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-H	1H-RMN (DEMO-d6) δppm 1,5-1,7 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,7-2,9 (1H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 6,3-6,6 (3H, m), 6,43 (2H, s), 6,8-7,0 (2H, m), 7,1-7,3 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J = 7,7 Hz, J = 7,7 Hz)	Fumarato
96	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	1H-RMN (DEMO-d6) δppm 1,5-1,7 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,7-2,9 (1H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 6,43 (2H, s), 6,7-6,9 (4H, m), 7,0-7,2 (3H, m)	Fumarato

Tabla 48

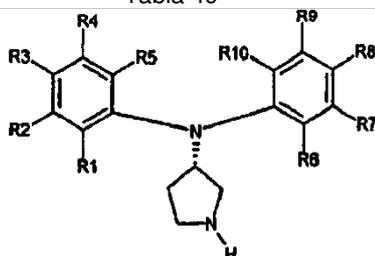


Ej, n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN	Sal
97	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-H	1H-RMN (DEMO-d6) δppm 1,5-1,7 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,7-2,9 (1H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 4,6-4,7 (1H, m), 6,3-6,6 (3H, m), 6,43 (2H, s), 7,05 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,1 Hz)	Fumarato
98	-H	-Cl	-CH ₃	-H	-H	-H	-F	-H	-H	-H	1H-RMN (DEMO-d6) δppm	Fumarato

ES 2 446 375 T3

Ej, n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN	Sal
99	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	1,5-1,7 (1H, m), 20-2,2 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,7-2,9 (1H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 6,4-6,7 (3H, m), 6,43 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,16 (1H, s), 7,2-7,3 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,1 Hz) 1H-RMN (DEMO-d6) δppm 1,18 (3H, t, J=7,6Hz), 1,49-1,68 (1H, m), 2,01-2,19 (1H, m), 2,60 (2H, q, J=7,6Hz), 2,69-2,81 (1H, m), 2,92-3,14 (2H, m), 3,40-3,55 (1H, m), 4,50-4,69 (1H, m), 6,44 (2H, s), 6,63-6,71 (1H, m), 6,89 (1H, dd, J=2,8Hz y 6,3Hz), 7,00 (2H, d, J=8,3Hz), 7,19-7,29 (2H, m)	Fumarato
100	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-Cl	-H	-H	1,5-1,7 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,7-2,9 (1H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 6,4-6,7 (3H, m), 6,46 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (1H, s), 7,2-7,3 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz) 1H-RMN (DEMO-d6) δppm 1,5-1,7 (1H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 2,8-3,0 (1H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,5-3,7 (1H, m), 4,6-4,8 (1H, m), 6,48 (2H, s), 6,7-7,0 (3H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,3-7,5 (4H, m)	Fumarato
101	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-CN	-H	-H	-H	1,5-1,7 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,7-2,9 (1H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,6-4,8 (1H, m), 6,44 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,27 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 7,6 Hz, J = 8,2 Hz), 7,4-7,6 (2H, m)	Fumarato
102	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	-CN	-H	-H	-H	1,5-1,7 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,7-2,9 (1H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 4,6-4,8 (1H, m), 6,44 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,27 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 7,6 Hz, J = 8,2 Hz), 7,4-7,6 (2H, m)	Fumarato

Tabla 49

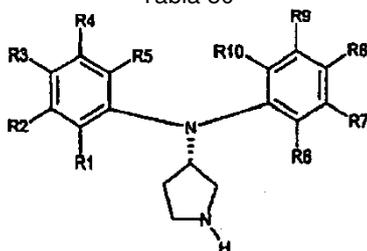


Ej, n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN	Sal
103	-H	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	1H-RMN (DEMO-d6) δppm 1,26 (3H, t, J=7,1Hz), 1,55-1,68 (1H, m), 2,18-2,29 (1H, m), 2,83-2,92 (1H, m), 3,07-3,19 (2H, m), 3,58-3,68 (1H, m), 4,23 (2H, q, J=7,1Hz), 4,71-4,82 (1H, m), 6,65 (2H, d, J=9,0Hz), 7,28-7,34 (1H, m), 7,55-7,64 (2H, m), 7,76 (2H, d, J=9,0Hz), 8,90-9,51 (2H, br)	Hidrocloruro

ES 2 446 375 T3

Ej. n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN	Sal
104	-H	-H	-CO ₂ H	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	1H-RMN (DEMO-d6) δppm 1,52-1,70 (1H, m), 2,15-2,21 (1H, m), 2,81-2,92 (1H, m), 3,06-3,18 (2H, m), 3,53-3,67 (1H, m), 4,65-4,80 (1H, m), 6,64 (1H, d, J=9,0Hz), 7,25-7,33 (1H, m), 7,52-7,62 (2H, m), 7,75 (2H, d, J=9,0Hz), 8,50-10,50 (1H, br), 11,00-13,00 (2H, br)	Hydrocloruro
105	-H	-H	-SO ₂ CH ₃	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	1H-RMN (DEMO-d6) δppm 1,56-1,68 (1H, m), 2,19-2,29 (1H, m), 2,82-2,94 (1H, m), 3,08 (3H, s), 3,10-3,20 (2H, m), 3,67-3,68 (1H, m), 4,70-4,85 (1H, m), 6,69-6,75 (2H, m), 7,32-7,37 (1H, m), 7,58-7,64 (1H, m), 7,65-7,69 (3H, m), 9,10-9,45 (2H, m)	Hydrocloruro
106	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	1H-RMN (DEMO-d6) δppm 1,52-1,70 (1H, m), 2,08-2,25 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,73-2,87 (1H, m), 3,03 (6H, s), 3,02-3,19 (2H, m), 3,50-3,67 (1H, m), 4,65-4,76 (1H, m), 6,73 (2H, d, J=9,1Hz), 7,00-7,20 (2H, m), 7,25 (1H, t, J=9,1Hz), 7,56 (2H, d, J=7,2Hz), 9,47 (1H, brs), 9,58 (1H, brs)	2 Hydrocloruro

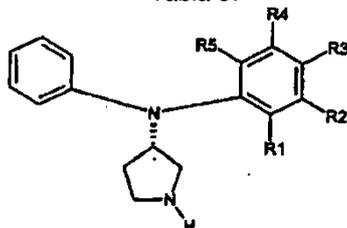
Tabla 50



Ej. n°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	RMN
107	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H		-H	-H	1H-RMN (CDCl ₃) δppm 1,56-1,86 (5H, m), 2,17-2,30 (1H, m), 2,96 (1H, dd, J=7,4, 11,5Hz), 3,08-3,21 (6H, m), 3,62 (1H, dd, J=6,8, 11,4Hz), 4,58-4,72 (1H, m), 6,62 (2H, d, J=9,0Hz), 7,02-7,09 (1H, m), 7,21-7,30 (2H, m), 7,59 (2H, d, J=9,0Hz)

5

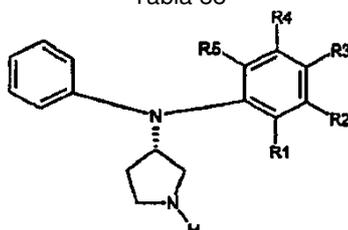
Tabla 87



Ej. n°	R1	R2	R3	R4	R5	EM (M+1)
312	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	283
313	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	253
314	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	307
315	-H	-H	-CN	-H	-H	284
316	-H	-NO ₂	-H	-H	-H	284
317	-H	-H	-NO ₂	-H	-H	284
318	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	282

Ej. nº	R1	R2	R3	R4	R5	EM (M+1)
319	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	253
320	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	269
321	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	269
322	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	-H	283
323	-H	-OCF ₃	-H	-H	-H	323
324	-H	-SCH ₃	-H	-H	-H	285
325	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	-H	282
326	-CN	-H	-H	-H	-H	264
327	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	285
328	-H	-CF ₃	-H	-H	-H	307
329	-CH ₃	-H	-F	-H	-H	271
330	-H	-CF ₃	-Cl	-H	-H	341
331	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	253
332	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	307
333	-H	-H	-COC ₆ H ₅	-H	-H	343
334	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H	281
335	-H	-H	-OC ₆ H ₅	-H	-H	331
336	-H	-H	-OC ₆ H ₁₃	-H	-H	339
337	-H	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	267
338	-H	-H	-OCH ₂ C ₆ H ₅	-H	-H	345
339	-H	-CF ₃	-F	-H	-H	325
340	-H	-CF ₃	-H	-CF ₃	-H	375
341	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	269
342	-CF ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	267
343	-C ₂ H ₅	-H	-H	-H	-H	267
344	-H	-F	-H	-H	-OCH ₃	287
345	-H	-H	-COCH ₃	-H	-H	281
346	-H	-COCH ₃	-H	-H	-H	281
347	-CH ₃	-H	-Cl	-H	-H	287
348	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	307

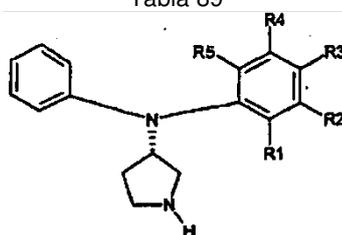
Tabla 88



Ej. nº	R1	R2	R3	R4	R5	EM (M+1)
349	-H	-F	-F	-H	-H	275
350	-H	-F	-H	-F	-H	275
351	-H	-H	-CF ₃	-F	-H	325
352	-H	-CF ₃	-H	-F	-H	325
353	-H	-CF ₃	-CH ₃	-H	-H	321
364	-H	-SCF ₃	-H	-H	-H	339
355	-H	-CF ₃	-OCH ₃	-H	-H	337
356	-H	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	310
357	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H	-H	281
358	-H	-H	-SC ₂ H ₅	-H	-H	299
359	-H	-H	-N(C ₂ H ₅) ₂	-H	-H	310
360	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H	-H	-H	297
361	-H	-F	-H	-Cl	-H	291
362	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	
363	-H	-F	-CH ₃	-H	-H	271
364	-H	-F	-Cl	-H	-H	291
365	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	-H	315
366	-H	-F	-H	-H	-H	257
367	-H	-Cl	-CH ₃	-H	-H	287
368	-H	-F	-F	-F	-H	293
369	-H	-F	-H	-H	-CH ₃	271
370	-F	-H	-H	-CH ₃	-H	271
371	-H	-F	-OCF ₃	-H	-H	287

Ej. nº	R1	R2	R3	R4	R5	EM (M+1)
372	-H	-CH ₃	-Cl	-H	-H	287
373	-H	-H	-C ₃ H ₇	-H	-H	281
374	-OCH ₃	-H	-H	-CH ₃	-H	283
375	-CH ₃	-Cl	-H	-H	-H	287
376	-H	-H	-CH ₂ C ₆ H ₅	-H	-H	329
377	-H	-Cl	-H	-H	-OCH ₃	303
378	-CH ₃	-F	-CH ₃	-H	-H	285
379	-H	-CH ₂ CH ₂ CN	-H	-H	-H	292
380	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ CN	-H	-H	292
381	-H	-Cl	-H	-H	-CH ₃	287
382	-H	-OCHF ₂	-H	-H	-H	305
383	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	-H	267
384	-H	-F	-OCH ₃	-F	-H	305
385	-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	-H	267

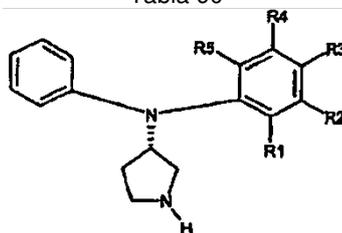
Tabla 89

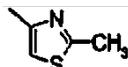


Ej. nº	R1	R2	R3	R4	R5	EM (M+1)
386	-H	-F	-F	-OCH ₃	-H	305
387	-H	-Cl	-H	-H	-H	273
388	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-H	267
389	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	267
390	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	329
391	-H	-CN	-F	-H	-H	282
392	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H	-CH ₃	-H	295
393	-H	-H	-COC ₂ H ₅	-H	-H	295
394	-H	-H	-CF ₃	-H	-F	325
395	-F	-H	-CF ₃	-F	-H	343
396	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅	-Cl	-H	-H	345
397	-CH ₂ C ₆ H ₅	-H	-H	-H	-H	329
398	-H	-CF ₃	-OCH ₃	-H	-H	283
399	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	315
400	-H	-Cl	-CN	-H	-H	298
401	-H	-CH ₃	-F	-CH ₃	-H	285
402	-H	-H	-OCF ₂ CHF ₂	-H	-H	355
403	-H	-H	-OH	-H	-H	255

5

Tabla 90



Ej. nº	R1	R2	R3	R4	R5	EM (M+1)
404	-H	-H		-H	-H	322
405	-H		-H	-H	-H	336
406	-H	-H		-H	-H	306
407	-H	-H		-H	-H	305

ES 2 446 375 T3

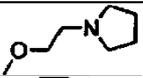
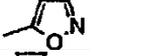
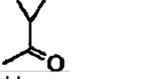
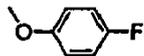
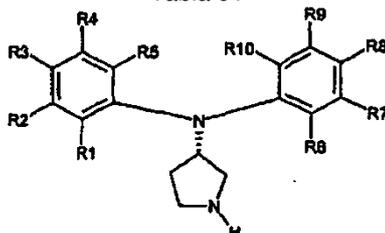
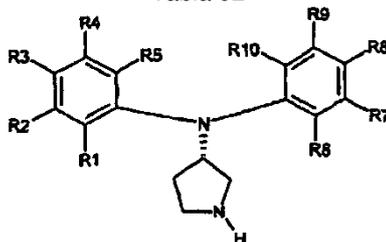
Ej. nº	R1	R2	R3	R4	R5	EM (M+1)
408	-H	-H		-H	-H	352
409	-H	-H		-H	-H	308
410	-H	-H		-H	-H	307
411	-H		-H	-H	-H	349

Tabla 91



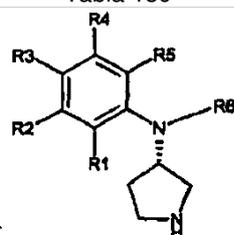
Ej. nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	EM (M+1)
412	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	335
413	-H	-Cl	-F	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	305
414	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	359
415	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-CN	-H	-H	316
416	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	334
417	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	305
418	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	-H	-H	363
419	-H	-Cl	-F	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	321
420	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	321
421	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	-H	335
422	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	-H	375
423	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	-H	337
424	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	315
426	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	285
426	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	339
427	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-H	-CN	-H	-H	296
428	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-NO ₂	-H	-H	-H	316
429	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-H	-NO ₂	-H	-H	316
430	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	314
431	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	285
432	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	301
433	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	-H	301
434	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	-H	315
435	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	-H	355
436	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	-H	317
437	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	301
438	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	271
439	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	325
440	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-CN	-H	-H	282
441	-H	-NO ₂	-H	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	302
442	-H	-H	-NO ₂	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	302
443	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	300
444	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	271
445	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	287
446	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	287

Tabla 92



Ej. nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	EM (M+1)
447	-H	-OC ₂ H ₂	-H	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	301
448	-H	-OCF ₃	-H	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	341
449	-H	-SCH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	303
450	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	334
451	-H	-Cl	-F	-H	-H	-CN	-H	-H	-H	-H	316
452	-H	-Cl	-F	-H	-H	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	337
453	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	314
454	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	317
455	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-H	300
456	-H	-H	-F	-H	-H	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	303

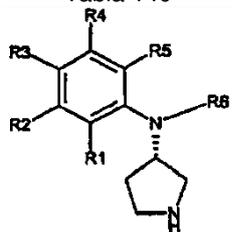
Tabla 139



5

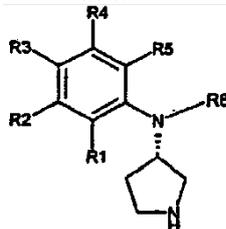
Ej. nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN	Sal
980	-H	-Cl	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm; 1,64-1,84 (2H, m), 2,07-2,19 (1H, m), 2,87-3,02 (3H, m), 3,21 (1H, dd, J = 11,5, 6,7 Hz), 4,34-4,44 (1H, m), 6,81 (1H, ddd, J = 8,9, 4,1, 2,8 Hz), 6,90-6,95 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J = 6,5, 2,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,9, 8,7 Hz), 7,30-7,34 (1H, m), 7,39-7,45 (2H, m), 7,49-7,61 (4H, m)	Oxalato

Tabla 140



Ej. nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN	Sal
983	-H	-Cl	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃)δppm; 1,68-1,82(2H, m), 2,03-2,17 (1H, m), 2,83-2,95 (3H, m), 3,16 (1H, dd, J = 11,6, 6,7 Hz), 4,25-4,35 (1H, m), 6,58 (1H, ddd, J=9,0, 3,9, 2,9 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 6,3, 2,9 Hz), 6,94-7,06 (7H, m), 7,09-7,16 (1H, m), 7,32-7,40 (2H, m)	Oxalato
984	-H	-Cl	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃) δppm; 1,97-1,90 (2H, m) - 2,04-2,18 (1H, m), 2,80-3,01 (3H, m), 3,05-3,30 (1H, m), 4,20-4,44 (1H, m), 6,58-6,69 (1H, m), 6,78-6,82 (1H, m), 6,84-7,00 (7H, m), 7,27-7,34 (2H, m)	-
985	-H	-Cl	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃)δppm; 1,66-1,80 (2H, m), 2,02-2,17 (1H, m), 2,80-2,95 (3H, m), 3,03-3,26 (1H, m), 4,24-4,37 (1H, m), 6,54-6,62 (1H, m), 6,74-6,81 (1H, m), 6,83-7,10 (9H, m)	-

Tabla 141



Ej. nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	RMN	Sal
986	-H	-Cl	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃)δppm; 1,70-1,84 (2H, m), 2,06-2,20 (1H, m), 2,86-2,98 (3H, m), 3,18-3,26 (1H, m), 4,33-4,45 (1H, m), 6,78-6,85 (1H, m), 6,87-6,94 (2H, m), 6,98-7,02 (1H, m), 7,04-7,16 (3H, m), 7,43-7,55 (4H, m)	-
987	-H	-Cl	-F	-H	-H		¹ H-RMN (CDCl ₃)δppm; 1,68 (1H, s), 1,69-1,83 (1H, m), 2,04-2,20 (1H, m), 2,75-2,97 (3H, m), 3,22 (1H, dd, J = 11,5, 6,8 Hz), 4,34-4,45 (1H, m), 6,84 (1H, ddd, J = 8,8, 4,1, 2,7 Hz), 6,85-6,92 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J = 6,5, 2,7 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,8, 8,7Hz), 7,34-7,41 (2H, m), 7,43-7,52 (4H, m)	

5 Ensayo farmacológico 1

Evaluación de la actividad inhibidora del compuesto de ensayo sobre la incorporación de serotonina (5-HT) en sinaptosomas de cerebro de rata

- 10 Se decapitaron ratas Wistar macho y se extirparon los cerebros y se diseccionaron los córtex frontales. Los córtex frontales separados se homogeneizaron en 20 volúmenes en peso de solución de sacarosa 0,32 M con un homogenizador de tipo Potter. El homogenizado se centrifugó a 1.000g a 4°C durante 10 minutos y seguidamente el sobrenadante se centrifugó a 20.000g a 4°C durante 20 minutos. Se resuspendió el pellet en tampón de incubación (tampón HEPES 20 mM, pH 7,4) que contenía glucosa 10 mM, cloruro sódico 145 mM, cloruro potásico 4,5 mM, cloruro de magnesio 1,2 mM y cloruro de calcio 1,5 mM) y se utilizó como fracciones de sinaptosoma en bruto.

15 La mezcla de reacción de incorporación se suspendió en un volumen final de 200 µl que contenía pargilina (concentración final: 10 µM) y ascorbato sódico (concentración final: 0,2 mg/ml) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo redondo.

20 Se añadieron a cada pocillo solvente, 5-HT no marcado y compuestos de ensayo diluidos en serie y una fracción de sinaptosomas de 1/10 del volumen final. Tras 10 minutos de preincubación a 37°C, se inició la incorporación mediante la adición de solución de 5-HT marcada con tritio (concentración final: 8 nM) a 37°C. Se detuvo la incorporación tras 10 minutos mediante filtración bajo vacío a través de una placa de filtración de fibra de vidrio para 96 pocillos. Tras lavar el filtro con solución salina fisiológica fría y secar, se añadió Microscint-O (Perkin-Elmer) y se midió la radioactividad remanente sobre el filtro.

25 Se determinó la actividad de incorporación total con sólo solvente como 100% y la actividad de incorporación no específica con 5-HT no marcado (concentración final: 10 µM) como 0%. Se calcularon las concentraciones inhibitoras al 50% basándose en las concentraciones de los compuestos de ensayo y sus actividades inhibitoras. La Tabla 160 muestra los resultados.

Tabla 160

Compuesto de ensayo	Concentración inhibitora al 50% (nM)
Compuesto del Ejemplo 7	3,0
Compuesto del Ejemplo 19	0,7
Compuesto del Ejemplo 40	0,8
Compuesto del Ejemplo 73	0,6
Compuesto del Ejemplo 90	1,2

35 Ensayo farmacológico 2

Evaluación de la actividad inhibidora del compuesto de ensayo sobre la incorporación de la norepinefrina (NE) en sinaptosomas de cerebro de rata

40

Se decapitaron ratas Wistar macho y se extirparon los cerebros y se diseccionaron los hipocampos. Los hipocampos separados se homogeneizaron en 20 volúmenes en peso de solución de sacarosa 0,32 M con un homogenizador de tipo Potter. El homogenado se centrifugó a 1.000g a 4°C durante 10 minutos y seguidamente el sobrenadante se centrifugó a 20.000g a 4°C durante 20 minutos. Se resuspendió el pellet en tampón de incubación (tampón HEPES 20 mM, pH 7,4) que contenía glucosa 10 mM, cloruro sódico 145 mM, cloruro potásico 4,5 mM, cloruro de magnesio 1,2 mM y cloruro de calcio 1,5 mM) y se utilizó como fracciones de sinaptosoma en bruto.

La mezcla de reacción de incorporación se suspendió en un volumen final de 200 µl que contenía pargilina (concentración final: 10 µM) y ascorbato sódico (concentración final: 0,2 mg/ml) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo redondo.

Se añadieron a cada pocillo solvente, NE no marcada y compuestos de ensayo diluidos en serie y una fracción de sinaptosomas de 1/10 del volumen final. Tras 10 minutos de preincubación a 37°C, se inició la incorporación mediante la adición de solución de NE marcada con tritio (concentración final: 12 nM) a 37°C. Se detuvo la incorporación tras 10 minutos mediante filtración bajo vacío a través de una placa de filtración de fibra de vidrio para 96 pocillos. Tras lavar el filtro con solución salina fisiológica fría y secar, se añadió Microscint-O (Perkin-Elmer) y se midió la radioactividad remanente sobre el filtro.

Se determinó la actividad de incorporación total con sólo solvente como 100% y la actividad de incorporación no específica con NE no marcada (concentración final: 10 µM) como 0%. Se calcularon las concentraciones inhibitoras al 50% basándose en las concentraciones de los compuestos de ensayo y sus actividades inhibitoras. La Tabla 161 muestra los resultados.

Tabla 161

25

Compuesto de ensayo	Concentración inhibitora al 50% (nM)
Compuesto del Ejemplo 1	0,6
Compuesto del Ejemplo 7	0,4
Compuesto del Ejemplo 20	0,8
Compuesto del Ejemplo 22	2,2
Compuesto del Ejemplo 44	0,4
Compuesto del Ejemplo 90	0,7
Compuesto del Ejemplo 98	0,3

Ensayo farmacológico 3

Evaluación de la actividad inhibitora del compuesto de ensayo sobre la dopamina (DA) en sinaptosomas de cerebro de rata

Se decapitaron ratas Wistar macho y se extirparon los cerebros y se diseccionaron los cuerpos estriados. Los cuerpos estriados separados se homogeneizaron en 20 volúmenes en peso de solución de sacarosa 0,32 M con un homogenizador de tipo Potter. El homogenado se centrifugó a 1.000g a 4°C durante 10 minutos y seguidamente el sobrenadante se centrifugó a 20.000g a 4°C durante 20 minutos. Se resuspendió el pellet en tampón de incubación (tampón HEPES 20 mM, pH 7,4) que contenía glucosa 10 mM, cloruro sódico 145 mM, cloruro potásico 4,5 mM, cloruro de magnesio 1,2 mM y cloruro de calcio 1,5 mM) y se utilizó como fracciones de sinaptosoma en bruto.

La mezcla de reacción de incorporación se suspendió en un volumen final de 200 µl que contenía pargilina (concentración final: 10 µM) y ascorbato sódico (concentración final: 0,2 mg/ml) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo redondo.

Se añadieron a cada pocillo solvente, DA no marcada y compuestos de ensayo diluidos en serie y una fracción de sinaptosomas de 1/10 del volumen final. Tras 10 minutos de preincubación a 37°C, se inició la incorporación mediante la adición de solución de DA marcada con tritio (concentración final: 2 nM) a 37°C. Se detuvo la incorporación tras 10 minutos mediante filtración bajo vacío a través de una placa de filtración de fibra de vidrio para 96 pocillos. Tras lavar el filtro con solución salina fisiológica fría y secar, se añadió Microscint-O (Perkin-Elmer) y se midió la radioactividad remanente sobre el filtro.

Se determinó la actividad de incorporación total con sólo solvente como 100% y la actividad de incorporación no específica con DA no marcada (concentración final: 10 µM) como 0%. Se calcularon las concentraciones inhibitoras al 50% basándose en las concentraciones de los compuestos de ensayo y sus actividades inhibitoras. La Tabla 162 muestra los resultados.

Tabla 162

Compuesto de ensayo	Concentración inhibidora al 50% (nM)
Compuesto del Ejemplo 7	45,0
Compuesto del Ejemplo 44	8,7
Compuesto del Ejemplo 46	9,3
Compuesto del Ejemplo 73	9,0
Compuesto del Ejemplo 90	4,8

Ensayo farmacológico 4

5

Ensayo de natación forzada

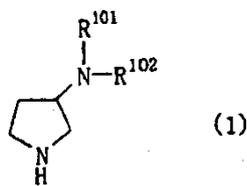
10 Se llevó a cabo un ensayo de natación forzada basándose en el método de Porsolt R.D. *et al.* (Porsolt R.D. *et al.*, Behavioural despair in mice: A primary screening test for antidepressants, Arch. Int. Pharmacodyn. 229:327-336, 1977) con una modificación.

15 El compuesto de ensayo se suspendió en una solución de goma arábiga al 5%/solución salina fisiológica (p7v) y después se administró por vía oral en ratones ICR macho (proporcionados por Clea Japan Inc., 5 a 6 semanas de edad). Una hora después de la administración, se depositaron los ratones en un tanque que contenía 9,5 cm de agua mantenida a una temperatura de entre 21°C y 25°C. A continuación, los ratones fueron forzados a nadar durante 6 minutos. Durante los últimos cuatro minutos del ensayo, se midió el periodo de tiempo durante el que los ratones no se movían (es decir, el tiempo de inmovilidad). El análisis y las mediciones del tiempo de inmovilidad se llevaron a cabo utilizando un sistema SCANET MV-20 AQ (nombre de producto de Melquest Co., Ltd.).

20 En dicho ensayo, el animal tratado con compuesto de ensayo mostró una reducción del tiempo de inmovilidad. Por lo tanto, resulta evidente que el compuesto de ensayo resulta eficaz como antidepresivo.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de pirrolidina de fórmula general (1):



5

o una sal del mismo,

10 en la que R¹⁰² es (1) un grupo fenilo,

y el grupo (1) puede presentar uno o más sustituyentes seleccionados de entre los siguientes (1-1) a (1-33) y (1-35) en el anillo fenilo:

15

(1-1) átomos de halógeno,

(1-2) grupos alquiltio C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno,

(1-3) grupos alquilo C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno,

20

(1-4) grupos alcoxi C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno,

(1-5) grupo nitro,

25

(1-6) grupos alcoxycarbonilo C₁₋₆,

(1-7) grupos amino sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆,

(1-8) grupos alquilsulfonilo C₁₋₆,

30

(1-9) grupo ciano,

(1-10) grupo carboxi,

35

(1-11) grupo hidroxilo,

(1-12) grupos tienilo,

(1-13) grupos oxazolilo,

40

(1-14) grupos naftilo,

(1-15) grupo benzoilo,

45

(1-16) grupos fenoxi sustituidos opcionalmente con uno a tres átomos de halógeno en el anillo fenilo,

(1-17) grupos fenil-alcoxi C₁₋₆,

(1-18) grupos alcanilo C₁₋₆,

50

(1-19) grupos fenilo sustituidos opcionalmente en el anillo fenilo con entre uno y cinco sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alcoxi C₁₋₆, grupo ciano, grupos alcanilo C₁₋₆ y grupos alquilo C₁₋₆,

55

(1-20) grupos fenilalquilo C₁₋₆,

(1-21) grupos cianoalquilo C₁₋₆,

60

(1-22) grupos sulfonilo sustituidos con un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 elementos, conteniendo el grupo heterocíclico en el anillo heterocíclico uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

(1-23) grupos tiazolilo sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ en el anillo tiazol,

(1-24) grupos imidazolilo,

(1-25) grupos aminoalquilo C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ en el grupo amino,

(1-26) grupos pirrolidinil-alcoxi C₁₋₆,

(1-27) grupos isoxazolilo,

(1-28) grupos cicloalquilcarbonilo,

(1-29) grupos naftiloxi,

(1-30) grupos piridilo,

(1-31) grupos furilo,

(1-32) grupo feniltio,

(1-35) grupos heterocíclicos saturados de 5 a 7 elementos que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando sustituido opcionalmente el grupo heterocíclico con entre uno y tres sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en grupo oxo, grupos alquilo C₁₋₆, grupos alcanilo C₁₋₆, grupos fenilalquilo C₁₋₆, grupos fenilo sustituidos opcionalmente en el anillo fenilo con entre uno y tres elementos seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno y grupos alcoxi C₁₋₆; y grupos piridilo, y

R¹⁰¹ es

(1) un grupo fenilo,

y el grupo (1) puede presentar en el anillo fenilo entre uno y tres sustituyentes seleccionados de entre los grupos (1-1) a (1-32) y (1-35),

con la condición de que R¹⁰¹ y R¹⁰² no sean simultáneamente fenilo no sustituido.

2. Compuesto de pirrolidina de fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 1, en el que:

R¹⁰¹ es

(1) un grupo fenilo,

y el grupo (1) puede presentar en el anillo fenilo entre uno y tres sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en (1-1) átomos de halógeno y (1-3) grupos alquilo C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con entre uno y tres átomos de halógeno.

3. Compuesto de pirrolidina de fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 2, en el que:

R¹⁰² es

(1) un grupo fenilo, y el grupo (1) puede presentar en el anillo fenilo entre uno y tres sustituyentes seleccionados de entre los grupos (1-1) a (1-33) y (1-35) según se define en la reivindicación 1.

4. Compuesto de pirrolidina de fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 3, en el que:

R¹⁰¹ es

un grupo monohalofenilo, un grupo dihalofenilo o un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₆,

R¹⁰² es

(1) un grupo fenilo,

y el grupo (1) puede presentar en el anillo fenilo uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en (1-1) átomos de halógeno, (1-3) grupos alquilo C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con uno o más átomos de halógeno, y (1-9) grupo ciano.

5 5. Compuesto de pirrolidina de fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 4 seleccionado de entre el grupo que consiste en:

(4-clorofenil)fenil-(S)-pirrolidín-3-ilamina,

10 (4-fluorofenil)fenil-(S)-pirrolidín-3-ilamina,

(3,4-difluorofenil)fenil-(S)-pirrolidín-3-ilamina,

15 bis-(4-fluorofenil)-(S)-pirrolidín-3-ilamina,

(3,4-difluorofenil)-(4-fluorofenil)-(S)-pirrolidín-3-ilamina,

(3-cloro-4-fluorofenil)-(S)-pirrolidín-3-il-p-tolilamina,

20 4-[(S)-(4-fluoro-3-metilfenil)pirrolidín-3-ilamino]-benzocitrilo, y

bis-(3-fluorofenil)-(S)-pirrolidín-3-ilamina.

25 6. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de pirrolidina de fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 1 a modo de principio activo y un portador farmacéuticamente aceptable.

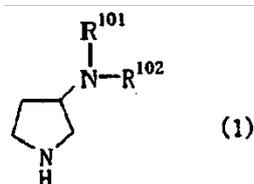
7. Agente profiláctico y/o terapéutico para su utilización en el tratamiento de trastornos causados por una neurotransmisión reducida de la serotonina, la norepinefrina o la dopamina, que comprende a modo de principio activo un compuesto de pirrolidina de fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 1.

30 8. Agente profiláctico y/o terapéutico para su utilización según la reivindicación 7, en el que el trastorno se selecciona de entre el grupo que consiste en hipertensión; depresión, trastornos de ansiedad; miedo; síndrome de estrés posttraumático; síndrome de estrés agudo; trastorno de personalidad por evitación; trastorno dismórfico corporal; eyaculación precoz; trastornos de la alimentación; obesidad; dependencias químicas del alcohol, cocaína, heroína, fenobarbital, nicotina y benzodiazepinas; cefalea en racimo; migraña; trastorno de dolor; enfermedad de Alzheimer; trastorno obsesivo-compulsivo; trastornos de pánico; trastornos de la memoria; enfermedad de Parkinson; trastornos endocrinos; espasmo vascular; ataxia cerebelar; trastornos del tracto gastrointestinal; síndrome negativo de la esquizofrenia; síndrome premenstrual; síndrome de fibromialgia; incontinencia por estrés; síndrome de Tourette; tricotilomanía; cleptomanía; impotencia masculina; trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH); hemicránea paroxística crónica; fatiga crónica; cataplexia; síndrome de la apnea del sueño y cefalea.

45 9. Agente profiláctico y/o terapéutico para su utilización según la reivindicación 7, en el que el trastorno se selecciona de entre el grupo que consiste en:

depresiones seleccionadas de entre el grupo que consiste en depresión mayor; trastorno bipolar 1; trastorno bipolar 2; episodio mixto; trastornos distímicos; ciclador rápido; depresión atípica; trastornos afectivos estacionales; depresión postparto; depresión menor; trastorno depresión breve recurrente; depresión intratable/depresión crónica; depresión doble; trastornos del humor inducidos por el alcohol; trastorno mixto ansioso-depresivo; depresiones inducidas por diversos trastornos físicos seleccionados de entre el grupo que consiste en enfermedad de Cushing; hipotiroidismo; síndrome de hiperparatiroidismo; enfermedad de Addison; síndrome de amenorrea durante la lactancia, enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; sangrado intracerebral; diabetes; síndrome de fatiga crónica y cánceres; depresión en la adultez intermedia; depresión senil; depresión de niños y adolescentes; depresión inducida por interferones; depresión inducida por trastorno de la adaptación y ansiedad inducida por neuropatía seleccionada de entre el grupo que consiste en traumatismo cefálico; infección cerebral y lesión del oído interno.

10. Procedimiento para producir un compuesto pirrolidina de fórmula general (1):

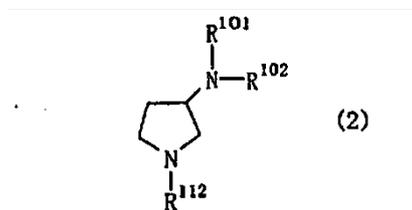


60

o una sal del mismo, en el que R^{101} y R^{102} se han definido anteriormente en la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento:

5

(1) someter un compuesto de fórmula general (2):



10 en la que R^{101} y R^{102} han sido definidos anteriormente en la reivindicación 1, y R^{112} es un grupo protector de amino, a una reacción de eliminación para eliminar el grupo protector de amino.